

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

nusinersen

**SPINRAZA 12 mg,**

solution injectable

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 3 juillet 2024

- Amyotrophie spinale
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson/ Nouveau-né
- Secteur : Hôpital

**Synthèse de l'avis****Avis favorable au remboursement :**

- « chez les patients pédiatriques présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2,
- amyotrophie spinale 5q de types 1, 2 et 3 »

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

**Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place dans la stratégie thérapeutique de SPINRAZA (nusinersen).**

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par SPINRAZA (nusinersen) doit 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 par rapport à ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et EVRYSDI (risdiplam), le choix entre ces trois traitements devrait être fait en prenant en compte :

- l'âge des patients, dans un contexte où il est important de débiter un traitement de la SMA le plus rapidement possible et idéalement chez des patients présymptomatiques<sup>1</sup>,
- l'état clinique du patient,
- les comorbidités au regard du profil de tolérance de chaque traitement,
- le type de SMA et le nombre de copies du gène SMN2,
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments,
- ainsi que le choix des familles.

**Chez les patients pédiatriques présymptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène SMN2, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).**

<sup>1</sup> Dans ce contexte, l'intérêt du dépistage néonatal est actuellement à l'étude par la HAS.

**Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 1**, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et EVRYSDI (risdiplam). La décision de prescription de SPINRAZA (nusinersen) doit être discutée au cas par cas dans l'amyotrophie spinale de type 1 sévère, ayant débuté avant l'âge de 3 mois, en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère.

**Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 2**, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre qu'EVRYSDI (risdiplam). Ces deux médicaments sont à privilégier car ils ont démontré une efficacité chez ces patients. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique chez ces patients.

**Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 3**, dans son avis initial, la Commission avait précisé que la place de SPINRAZA (nusinersen) dans la stratégie thérapeutique est mal établie dans l'amyotrophie spinale 5q type 3, en l'absence de démonstration probante d'efficacité. Les nouvelles données fournies dans le cadre de cette réévaluation restent non démonstratives d'une efficacité, toutefois SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention au même titre qu'EVRYSDI (risdiplam).

La durée de traitement ainsi que les conditions d'arrêt ne sont pas connues.

Dans ce contexte, et conformément au RCP, la Commission considère que l'arrêt du traitement notamment devant une inefficacité thérapeutique sur la fonction motrice et/ou respiratoire doit être envisagé et discuté de façon collégiale, au cas par cas, au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <p><b>IMPORTANT</b> uniquement dans les indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– « chez les patients pédiatriques présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2,</li> <li>– amyotrophie spinale 5q de types 1, 2 et 3 »</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– chez les patients pédiatriques présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2</li> <li>– amyotrophie spinale 5q de types 1 et 2</li> </ul> <p>Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– amyotrophie spinale 5q de type 3</li> </ul> <p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | <p><b>Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du niveau d'ASMR par rapport à l'avis précédent de la Commission.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des patients pédiatriques présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2,</li> <li>• de l'amyotrophie spinale 5q de types 1, 2.</li> </ul> </li> <li>– <b>Pas de progrès dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale 5q de type 3.</b></li> </ul> <p>La Commission de la Transparence considère que les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier son appréciation initiale de l'amélioration du service médical rendu dans les indications du périmètre de remboursement, compte tenu :</p> |

- des données cliniques initiales qui avaient démontré la supériorité du nusinersen par rapport à une procédure d'injection factice sur des critères d'amélioration des fonctions motrices évalués sur des échelles validées dans deux études cliniques robustes, contrôlées, randomisées, en double aveugle, réalisées chez des patients atteints de SMA de type 1 (ENDEAR) et de type 2 (CHERISH), ainsi que sur la survie sans ventilation et le taux de survie dans l'étude ENDEAR,
- des données cliniques initiales qui suggéraient une modification de l'histoire naturelle de la maladie dans une étude de phase II (NURTURE) non comparative chez des enfants présymptomatiques avec 2 à 3 copies du gène SMN2 en termes de survie sans ventilation, de survie et d'acquisition des fonctions motrices,
- des données cliniques initiales de deux études de phase II (CS2/ CS12), en ouvert, qui n'étaient pas suffisantes pour conclure sur l'efficacité et la tolérance du nusinersen dans la SMA de type 3,
- des nouvelles données cliniques disponibles, issues des résultats d'une étude clinique d'extension SHINE, ouverte, ayant inclus principalement des patients avec une SMA de type 1 ou 2 (l'effectif de patients avec une SMA de type 3 étant très faible) et des résultats à plus long terme de l'étude NURTURE chez les patients présymptomatiques, qui suggèrent un maintien à plus long terme du bénéfice clinique observé dans les études initiales ; néanmoins sans groupe contrôle (versus la fratrie ou un appariement chez les patients présymptomatiques) comme précédemment regretté par la Commission,
- d'une analyse du registre français, en réponse à la demande de la Commission, suggérant un bénéfice du traitement par SPINRAZA (nusinersen) sur les fonctions motrice, respiratoire ou nutritionnelle en vie réelle dans la SMA de type 1, 2 et 3, mais l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'apprécier l'efficacité du nusinersen par rapport à l'évolution naturelle de la maladie,
- de l'absence de donnée comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents de développement concomitant, notamment dans la SMA de type 3,
- de l'absence de donnée sur le développement cognitif et la qualité de vie,
- du profil de tolérance de SPINRAZA (nusinersen) qui reste favorable, compte tenu de ses modalités d'administration particulières,
- de la place de SPINRAZA (nusinersen) dans la stratégie thérapeutique qui n'est pas modifiée.

➔ **Patients pédiatriques présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2**

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

➔ **Patients ayant une amyotrophie spinale 5q de type 1**

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

➔ **Patients ayant une amyotrophie spinale 5q de type 2**

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

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <p>→ <b>Patients ayant une amyotrophie spinale 5q de type 3</b></p> <p>La Commission considère que SPINRAZA (nusinersen) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Population cible</b>              | La population cible est estimée à 137 nouveaux patients par an.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Demande de données</b>            | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Recommandations particulières</b> | <p>→ <b>Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament</b></p> <p>En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare et des risques liés à l'administration de SPINRAZA (nusinersen), la Commission recommande en plus des mesures inscrites dans le RCP que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la décision de traitement et d'arrêt du 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,</li> <li>– l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins hospitaliers spécialistes en neurologie ou pédiatrie de la SMA,</li> <li>– SPINRAZA (nusinersen) soit administré avec une organisation des soins dans des unités de soins spécifiques au niveau des centres experts lors d'une séance d'hôpital de jour.</li> </ul> |

# Sommaire

---

|           |                                                                         |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Contexte</b>                                                         | <b>6</b>  |
| <b>2.</b> | <b>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.</b> | <b>Synthèse des données</b>                                             | <b>12</b> |
| 3.1       | Données disponibles                                                     | 12        |
| 3.2       | Synthèse des données d'efficacité                                       | 13        |
| 3.2.1     | Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission   | 13        |
| 3.2.2     | Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation | 14        |
| 3.2.3     | Etude d'extension SHINE / CS11                                          | 15        |
| 3.3       | Profil de tolérance                                                     | 19        |
| 3.4       | Données d'utilisation                                                   | 19        |
| 3.5       | Modification du parcours de soins                                       | 24        |
| 3.6       | Programme d'études                                                      | 25        |
| <b>4.</b> | <b>Discussion</b>                                                       | <b>26</b> |
| <b>5.</b> | <b>Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                  | <b>28</b> |
| 5.1       | Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                     | 28        |
| 5.2       | Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu           | 29        |
| 5.3       | Service Médical Rendu                                                   | 29        |
| 5.4       | Amélioration du Service Médical Rendu                                   | 31        |
| 5.5       | Population cible                                                        | 32        |
| 5.6       | Demande de données                                                      | 33        |
| 5.7       | Autres recommandations de la Commission                                 | 33        |
| <b>6.</b> | <b>Annexe</b>                                                           | <b>34</b> |

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 – Juillet 2024

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation             | Réévaluation à la demande de la CT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Précisions                               | <p>Dans l'avis d'inscription du 31 janvier 2018, considérant l'impact attendu de SPINRAZA (nusinersen) et anticipant l'arrivée de nouvelles molécules, la Commission souhaitait la mise en place d'un registre des patients ayant une amyotrophie spinale incluant l'ensemble des patients traités par SPINRAZA (nusinersen) permettant un recueil d'information sur les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation de la fonction motrice et respiratoire, la qualité de vie, la tolérance, la mortalité, la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite). Elle recommandait que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence à partir des bases de données déjà existantes.</p> <p>La Commission souhaitait obtenir les données issues du registre dans un délai maximum de 5 ans.</p> <p>Dans l'avis de réévaluation du 22 juillet 2020, la Commission souhaitait que les nourrissons et enfants présymptomatiques soient inclus dans ce registre.</p> |
| Indication concernée par l'évaluation    | <p><b>Indication de l'AMM :</b> « SPINRAZA est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. »</p> <p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>« Chez les nourrissons et enfants présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2</li> <li>Amyotrophie spinale 5q de types 1, 2 et 3 »</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DCI (code ATC)                           | nusinersen (M09AX07)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Présentations concernées                 | <p><b>SPINRAZA 12 mg, solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 flacon en verre de 5 ml (CIP : 34009 550 331 5 8)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Liste concernée                          | Collectivités (article L.5123-2 du CSP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Laboratoire                              | BIOGEN FRANCE SAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 30/05/2017</p> <p>Plan de gestion des risques</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Conditions et statuts                    | <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>Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie</li> </ul> <p><b>Statut particulier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Médicament orphelin (02 avril 2012 renouvelé le 25 avril 2017)</li> <li>ATU nominative octroyée en septembre 2016</li> <li>ATU de cohorte octroyée le 12 mai 2017 dans le « traitement des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q et n'ayant jamais atteints un stade de marche autonome ». En l'absence d'alternative thérapeutique, la prise en charge post ATU a été élargie aux « patients symptomatiques atteints d'une amyotrophie spinale avec délétion 5q et ayant atteint un stade de marche autonome » ainsi qu'aux patients « non symptomatiques atteints d'une amyotrophie spinale avec délétion 5q. »</li> </ul>                                                               |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b> | <p>SPINRAZA (nusinersen) est administré par voie intrathécale par ponction lombaire. La dose recommandée est de 12 mg (5ml) par administration. Le traitement par SPINRAZA (nusinersen) doit débuter le plus tôt possible après le diagnostic, avec 4 doses de charge aux jours 0, 14, 28 et 63. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les 4 mois.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit d'un autre médicament des troubles musculo-squelettiques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | Le nusinersen est un oligonucléotide antisens.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Aux Etats-Unis, SPINRAZA (nusinersen) a l'AMM dans le « traitement de la SMA chez les patients pédiatriques et adultes ».</p> <p>En Europe, SPINRAZA (nusinersen) est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Allemagne, Belgique, Italie, Pays-Bas et dans une indication restreinte en Espagne et au Royaume-Uni.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Autre indication de l'AMM</b>           | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | <p>La CT a déjà évalué SPINRAZA (nusinersen) dans le « traitement de l'amyotrophie spinale 5q » et lui a octroyé (Avis du 31/01/2018) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– un SMR important dans l'amyotrophie spinale 5q de types 1, 2 et 3,</li> <li>– une ASMR III dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de types 1 et 2,</li> <li>– une ASMR V dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de type 3,</li> <li>– un SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'amyotrophie spinale 5q de type 4.</li> </ul> <p>La CT a réévalué SPINRAZA (nusinersen) dans le « traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade présymptomatique » et lui a octroyé (Avis du 22/07/2020) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– un SMR important uniquement chez les nourrissons et enfants présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2,</li> <li>– une ASMR III.</li> </ul> |
| <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 : 29 mai 2024.</li> <li>• Date d'audition et d'adoption de l'avis définitif : 3 juillet 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : contribution écrite de l'AFM-Téléthon</li> <li>– Expertise externe : oui</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## 2. Environnement médical

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

#### Description de la maladie

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>2</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 motoneurones 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 motoneurones. 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 motoneurones 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.

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 bulbares, 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 néonatal n'est pas systématique en France. Cependant l'évaluation de la faisabilité et de l'intérêt du dépistage néonatal systématique de la SMA est inscrite au programme de travail de la HAS<sup>3</sup>. Les nourrissons actuellement diagnostiqués à un stade présymptomatique 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 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>4,5</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.

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

<sup>3</sup> HAS. Note de cadrage. Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à l'amyotrophie spinale en population générale en France. Validée par le Collège le 28 juin 2023

<sup>4</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.

<sup>5</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.

- 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>6,7,8,9</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.
- 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 5ème 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 |
|-------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 0           | Vie fœtale                      |                             | Aucune                         | Jours- semaines  | NA                          | NR                                    |
| 1           | < 6 mois                        | 1A : naissance – 2 semaines | Pas de station assise possible | < 2 ans          | 1 an : 40 %<br>2 ans : 25 % | 1 (7 %)<br>2 (73 %)                   |

<sup>6</sup> Munsat TL et al. Meeting report. International SMA Consortium meeting (ISMALC). Neuromusc.Disord. 1992; 2: 423-428.

<sup>7</sup> D'Amico A. et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Disease. 2011; 6: 71.

<sup>8</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>9</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

|   |              |                                |                                 |           |                                                                 |                                                  |
|---|--------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|   |              | 1B : < 3 mois<br>1C : > 3 mois |                                 |           | 4 ans : 6 %<br>10 ans : 0 %                                     | 3 (20 %)<br>4 (0 %)                              |
| 2 | 6–18 mois    |                                | Pas de marche possible          | 20–40 ans | 2 ans : 100 %<br>4 ans : 97 %<br>20 ans : 93 %<br>40 ans : 52 % | 1 (0 %)<br>2 (10-15 %)<br>3 (80 %)<br>4 (5-10 %) |
| 3 | 1,5 – 10 ans | 3A : < 3 ans<br>3B : > 3 ans   | Marche possible mais régression | Normale   | 40 ans : 100 %                                                  | 1 (0 %)<br>2 (5 %)<br>3 (50 %)<br>4 (45 %)       |
| 4 | > 35 ans     |                                | Lent déclin                     | Normale   | NA                                                              | NR                                               |

## Épidémiologie<sup>10,11</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. Les données de Registre incluant 1 018 patients provenant de 64 centres sont répartis ainsi : 3 patients présymptomatiques (0,3%), 237 patients atteints de SMA de type 1 (23,3%), 420 patients SMA de type 2 (41,2%) et 348 patients atteints de SMA de type 3 (34,2%). A noter que ces chiffres considèrent la population totale des patients, que les patients soient ou non décédés, et traités ou non traités.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de prise en charge<sup>12,13,14,15,16</sup>, celle-ci doit être débutée le plus tôt possible, si possible au stade présymptomatique, afin d'anticiper les complications, notamment respiratoires.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

#### ➔ 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 traitements figurant dans le tableau ci-après sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

<sup>10</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>11</sup> Andoni Urtizberea, Ferroudja Daidj et le réseau Filnemus. Combien de patients atteints de SMA en France ? Médecine/sciences 2018 ; 34 : 32

<sup>12</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>13</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>14</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>15</sup> Waldrop MA, Elsheikh BH. Spinal Muscular atrophy in the treatment era. Neurol Clin; 2020;38 ; 505-518

<sup>16</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.

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

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                                 | SMA présymptomatique                                                                                       | SMA type 1                                           | SMA type 2                                           | SMA type 3                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SPINRAZA</b><br>(nusinersen)<br><i>BIOGEN</i>                         | SMR important chez les patients ayant 2 à 3 copies du gène SMN2<br>ISP : oui<br>ASMR III <sup>17</sup>     | SMR important<br>ISP : oui<br>ASMR III <sup>18</sup> | SMR important<br>SP : oui<br>ASMR III <sup>18</sup>  | SMR important<br>ISP : non<br>ASMR V <sup>18</sup>                                                                                       |
| <b>ZOLGENSMA</b><br>(onasemnogene abeparvovec)<br><i>NOVARTIS PHARMA</i> | SMR important chez les patients ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2<br>ISP : oui<br>ASMR III <sup>19</sup> | SMR important<br>ISP : oui<br>ASMR III <sup>19</sup> | SMR important<br>ISP : oui<br>ASMR V <sup>19</sup>   | SMR insuffisant <sup>19</sup>                                                                                                            |
| <b>EVRYSDI</b><br>(risdiplam)<br><i>ROCHE</i>                            | SMR insuffisant chez les patients ayant jusqu'à 4 copies du gène SMN2 <sup>20</sup>                        | SMR important<br>ISP : oui<br>ASMR III <sup>20</sup> | SMR important<br>ISP : oui<br>ASMR III <sup>20</sup> | SMR important<br>ISP : oui<br>ASMR III chez les patients non-ambulants <sup>20</sup><br>ASMR V <sup>20</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.

Dans les indications ayant un SMR suffisant, ces traitements sont actuellement tous pris en charge en France<sup>21</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.

<sup>17</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. SPINRAZA. 22 juillet 2020.

<sup>18</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. SPINRAZA. 31 janvier 2018.

<sup>19</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. ZOLGENSMA. 10 mai 2023

<sup>20</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. EVRYSDI. 8 septembre 2021.

<sup>21</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.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

#### Données précédemment évaluées par la Commission

L'avis d'inscription en date du 31 janvier 2018 reposait sur 2 études pivots comparatives réalisées chez les nourrissons symptomatiques atteints de SMA de type 1 et 2 :

- Etude ENDEAR (CS3B), randomisée, en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de nusinersen administré par voie intrathécale versus une procédure d'injection factice, dans l'amyotrophie spinale de type 1, ayant débuté avant l'âge de 6 mois (n=122 patients inclus).
- Etude CHERISH (CS4), randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de nusinersen administré par voie intrathécale versus une procédure d'injection factice dans l'amyotrophie spinale ayant débuté après 6 mois de vie chez des patients n'ayant jamais acquis la marche autonome (n=126 patients atteints d'une SMA de type 2).

Le laboratoire avait également fourni des données de l'étude de phase II NURTURE (SM201/CS5) non comparative, en ouvert réalisée chez les enfants présymptomatiques et des études de support en ouvert CS3A (SMA de type 1), CS2 et son extension CS12 (SMA de types 2 et 3).

L'avis de réévaluation du 22 juillet 2020 **Erreur ! Signet non défini.** dans la population des enfants présymptomatiques reposait sur des résultats intermédiaires de l'étude de phase II NURTURE.

#### Nouvelles données

Dans le cadre de la présente réévaluation, le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité et de tolérance :

- des résultats actualisés de l'étude NURTURE (SM201/CS5) chez des enfants présymptomatiques<sup>22</sup>,
- les résultats intermédiaires de l'étude d'extension SHINE (CS11) en ouvert de phase III portant sur les patients ayant participé aux études CS3A, CS3B, CS4, CS12, SM202, prévue sur une durée de 5 ans,
- des données observationnelles issues du registre français SMA mis en place pour répondre à la demande de la CT,
- des données observationnelles de patients atteints de SMA de type 3 traités par nusinersen inclus dans les registres allemand (SMARtCARE), italien (ISMAR), ou espagnol (CuidAME) dont les résultats ne sont pas décrits car moins détaillés et moins informatifs que ceux du registre français.
- une revue de la littérature portant sur les patients atteints de SMA traités par nusinersen, dont les références sont listées en annexe,
- l'actualisation des données de tolérance.

<sup>22</sup> Crawford T.O, Swoboda K J, De Vivo D C et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study Muscle Nerve. 2023 Aug;68(2):157-170. doi: 10.1002/mus.27853. Epub 2023 Jul 6.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

#### Patients atteints de SMA de type 1, 2 ou 3 (avis du 31 janvier 2018)

La Commission concluait que les études ENDEAR et CHERISH, randomisées, en double aveugle versus une procédure d'injection factice, ont démontré l'efficacité du nusinersen sur des critères d'amélioration des fonctions motrices des patients SMA de type 1 et SMA de type 2, à partir d'échelles validées (HINE et HFMSE). La survie sans ventilation a également été améliorée significativement dans l'étude ENDEAR.

Les critères d'inclusion de l'étude ENDEAR ont limité la sélection des patients à ceux présentant 2 copies du gène SMN2. De plus, bien que des patients avec un nombre de copies du gène SMN2 allant de 2 à 5 soient inclus dans l'EAP, on ne dispose pas à ce jour de données en termes d'efficacité pour ces patients. De ce fait, les données disponibles ne permettent pas de s'assurer de la transposabilité aux patients présentant des nombres différents de copies de SMN2.

La durée maximale d'exposition des patients est de 15 mois dans l'étude CHERISH et de 13 mois dans l'étude ENDEAR, ne permettant pas de connaître son effet à plus long terme.

Concernant la SMA de type 3, les données issues de deux études de phase II en ouvert (CS2/ CS12) ne sont pas suffisantes pour conclure sur l'efficacité et la tolérance du nusinersen.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance chez les patients ayant une SMA de types 1 et 2, une modification de l'histoire naturelle de maladie est attendue malgré la persistance d'un handicap moteur et respiratoire. Il est noté un doute sur la transposabilité des résultats au regard de l'inclusion des seuls patients ayant une SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2. Il est attendu un impact de SPINRAZA (nusinersen) sur la morbi-mortalité. Il n'y a pas d'impact démontré sur la qualité de vie.

#### Patients présymptomatiques avec 2 à 3 copies du gène SMN2 (avis du 22 juillet 2020)

L'étude de phase II NURTURE, non comparative, multicentrique internationale, réalisée en ouvert, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de nusinersen chez des nourrissons présymptomatiques âgés de moins de 6 semaines à l'inclusion et ayant un diagnostic génétique de SMA 5q avec 2 ou 3 copies du gène SMN2.

A la date du 15 mai 2018 (date d'extraction de l'évaluation initiale), 25 nourrissons étaient inclus dont 15 avec 2 copies du gène SMN2 et 10 avec 3 copies. La durée médiane de suivi était alors de 27,1 mois (allant de 15,1 à 35,5 mois).

Le critère de jugement principal était la survie sans assistance respiratoire, défini par la survie en absence de trachéotomie ou ventilation invasive ou non invasive durant au moins 6 h par jour pendant au moins 7 jours consécutifs. Au total, 21 enfants sur les 25, répondaient à ce critère. Pour 4 enfants, avec 2 copies du gène SMN2, une ventilation a été instaurée durant au moins 6 h par jour pendant au moins 7 jours consécutifs suite à une affection aiguë réversible, mais aucun enfant n'est décédé ni n'a eu recours à une trachéotomie. La totalité des enfants (25/25) étaient vivants et le patient le plus âgé avait 34 mois.

Les critères de jugement secondaires exploratoires ont suggéré :

- A J365, tous les enfants (25/25) étaient répondeurs sur le score HINE-2.
- A J700, 15 enfants avaient fait la visite de suivi et étaient tous répondeurs.

Pour la dernière visite effectuée à J778, les 13 enfants ayant effectué la visite étaient répondeurs. La médiane du score HINE-2 à l'inclusion était de 3,0 (min : 0 ; max : 7), il est passé à J365 à 23 (min : 13 ; max : 26), puis à J700 à 24 (min : 13 ; max : 26) et enfin à J778 à 26 (min : 18 ; max : 26). A la

date du 15 mai 2018, et considérant pour chaque enfant la dernière visite effectuée, avec un âge médian de 26 mois et un âge minimum de 14 mois pour les plus jeunes :

- 100% (25/25) des enfants avaient acquis la station assise sans support.
- 88% (22/25) des enfants avaient acquis la marche avec assistance, 12/15 (80%) des enfants avec 2 copies SMN2, et 10/10 (100%) des enfants avec 3 copies SMN2.
- 77% (17/22) des enfants de plus de 15,3 mois avaient acquis la marche autonome, 8/13 (62%) des enfants avec 2 copies SMN2, et 9/9 (100%) des enfants avec 3 copies SMN2.
- 3 enfants (2 enfants avec 2 copies SMN2 et 1 enfant avec 3 copies) n'avaient pas acquis la marche autonome, mais leur âge à la dernière visite était inférieur au 95ème percentile de l'âge attendu pour cette acquisition chez l'enfant sain (15,3 mois), et n'ont pas été pris en compte dans l'analyse de cette acquisition.

Les données de l'analyse de suivi en date du 29 mars 2019 ont suggéré qu'à l'âge de 24 mois (visite J700 effectuée chez tous les enfants), 7/25 enfants (28 %) ont eu des symptômes de SMA :

- 47 % (7/15) dans le groupe des enfants avec 2 copies SMN2,
- aucun (0/10) dans le groupe des enfants avec 3 copies SMN2.

### **3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation**

#### **3.2.2.1 Etude NURTURE chez les patients présymptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2**

A la nouvelle date d'extraction au 15 février 2021, les patients présymptomatiques étaient âgés en médiane de 4,9 ans (min 3,8- max 5,5 ans) lors de la dernière visite. La durée médiane de suivi atteignait environ 5 ans. Aucun patient n'avait arrêté le traitement.

Tous les enfants étaient vivants et aucun enfant n'avait eu recours à une ventilation permanente. Aucun enfant supplémentaire n'avait eu recours à une assistance respiratoire (définie comme critère de jugement principal depuis la dernière extraction où 4 patients étaient rapportés).

Au moment de l'extraction, un patient utilisait un dispositif d'aide à la toux 2 fois par jour pour le soutien respiratoire prophylactique, sans qu'il n'ait recours à un support ventilatoire depuis l'âge de 3,3 ans. De plus, 3 patients recevaient une ventilation non invasive de 9-10h par jour, soit pour un support prophylactique (n=2), soit pour un traitement par microaspiration (n=1).

Les 25 enfants inclus ont atteint et maintenu l'étape motrice station assise sans support. Depuis la dernière extraction, un enfant supplémentaire avec 2 copies SMN2 a réussi à atteindre les étapes : marche à 4 pattes, marche avec assistance, station debout sans assistance et la marche autonome. A la dernière visite d'étude, tous les enfants avaient conservé leurs étapes motrices. Au total, tous les enfants avec 3 copies de SMN2 ont atteint l'ensemble des étapes motrices dans le cadre d'un développement normal, hormis la marche avec assistance chez un enfant. Chez les 15 enfants avec 2 copies du SMN2, tous ont réussi à atteindre l'étape station assise sans support, 14/15 pour la marche avec assistance et 13/15 pour la marche autonome.

Sept enfants qui avaient précédemment développé des symptômes de SMA à 24 mois (tous avec 2 copies de SMN2) ont continué de grandir et prendre du poids. Les étapes motrices maximales atteintes étaient la marche autonome (n=5), la station debout sans assistance (n=1) et la marche avec assistance (n=1). Parmi ces 7 patients, 4 avaient des amplitudes CMAP <2 mV à l'inclusion, et 2 n'avaient pas de réflexe.

Depuis la dernière extraction, 2 enfants supplémentaires avec 2 copies SMN2 ont atteint le score maximal CHOP INTEND à 3,8 ans et 4,8 ans. Au total, 22 (88%) enfants (12 [80%] avec 2 copies SMN2 ; 10 [100%] avec 3 copies SMN2) ont atteint le score CHOP INTEND maximal. Les scores

CHOP INTEND moyens ont augmenté régulièrement par rapport à l'inclusion avant de se stabiliser autour du score maximum.

À partir de l'âge de 2 ans, les scores HFMSE étaient en moyenne (Min-Max) respectivement de 33,1 points (11-48) et 46,4 points (36-60) chez les enfants avec 2 copies SMN2 (évalué à l'âge de 2,1-3,2 ans pour 14 sur 15 patients) et chez les enfants avec 3 copies SMN2 (évalué à l'âge de 2,1-3,8 ans pour les 10 patients).

Le score HFMSE moyen et les scores totaux individuels montraient une amélioration globale continue chez les enfants avec 2 ou 3 copies.

Les pentes moyennes estimées ([IC95%]) du score total HFMSE au fil du temps (variation exprimée en points par an) étaient similaires chez les patients avec 2 copies (+6,3 [4,7 ; 7,9] ; n=14) ou 3 copies (+7,0 [5,0 ; 9,0]).

Onze enfants avaient au moins une évaluation valide pour le test 6MWT. Les distances totales parcourues étant respectivement de 150–325 m pour les 5 patients avec 2 copies SMN2, et 238–444 m pour les 6 patients avec 3 copies SMN2, indiquant une capacité de marche autonome soutenue.

### 3.2.3 Etude d'extension SHINE / CS11

Les résultats intermédiaires de l'étude d'extension (étude SHINE / CS11) en ouvert de phase III incluent tous les patients ayant participé aux études CS3A (phase I), CS3B (étude contrôlée ENDEAR), CS4 (étude contrôlée CHERISH), CS12 (phase I) et SM202 (étude contrôlée EMBRACE), soit 327 patients traités par nusinersen avec un suivi médian de 3,8 ans.

Le groupe SMA de type 1 incluait 137 patients, dont 100 dépistés avant l'âge de  $\leq 7$  mois et 37 après  $> 7$  mois. Un patient a terminé l'étude initiale (CS3B groupe de traitement nusinersen) mais n'a pas été inclus dans l'étude d'extension. Au total, 23% des patients (n=31) sont sortis prématurément de l'étude, la principale raison étant la survenue d'un EI (19%, n=26).

Le groupe SMA de type 2 ou 3 incluait 190 patients.

Le délai médian entre le début de la maladie et la 1<sup>ère</sup> dose de nusinersen ou de procédure factice était :

- dans le groupe SMA type 1 : 3,48 mois chez les patients dépistés avant  $\leq 7$  mois, et 14,16 mois chez les patients dépistés après  $> 7$  ans,
- dans le groupe SMA type 2/3 : 41,72 mois.

Conformément à la définition des différents types de la maladie, peu de patients SMA de type 1 avaient franchi une étape importante (seulement 5% des patients pouvaient s'asseoir sans soutien), alors que les capacités des patients SMA de type 2/3 étaient variables : 99% pouvaient s'asseoir sans soutien, 16% pouvaient se mettre debout sans soutien, 24% marchaient avec soutien, 12% marchaient de façon autonome.

A l'inclusion, l'âge médian au début des symptômes était dans le groupe SMA de type 1 de 1,61 mois chez les patients dépistés avant  $\leq 7$  mois, 2,76 mois chez les patients dépistés après  $> 7$  ans, et dans le groupe SMA de type 2/3 de 12,00 mois.

### Résultats d'efficacité du groupe SMA de type 1

Une plus grande proportion de patients ayant reçu des procédures factices (83% [34/41]) comparé à ceux ayant reçu nusinersen (49% [40/81]) sont décédés ou ont nécessité une ventilation permanente.

Parmi les patients ayant reçu des procédures factices au cours de l'étude CS3B (ENDEAR), 28 (68%) sont décédés ou ont nécessité une ventilation permanente au cours de l'étude initiale, et 6 autres (50%)

des patients évaluable) sont décédés ou ont nécessité une ventilation permanente au cours de l'étude d'extension. Le délai médian estimé avant l'événement était plus court pour les patients ayant précédemment reçu des procédures factices (22,6 semaines) que pour ceux qui ont reçu auparavant nusinersen (75,0 semaines).

Sur l'analyse intégrée de l'étude initiale CS3B (ENDEAR) et d'extension, 19 patients (46%) précédemment traités par procédures factices sont décédés versus 18 des patients (22%) ayant précédemment reçu du nusinersen. La plupart des décès dans l'étude CS3B sont survenus dans les 6 premiers mois de l'étude (J182).

Les patients ayant précédemment reçu des procédures factices se sont dégradés au cours de l'étude CS3B suivi d'une amélioration au cours de l'étude d'extension après initiation de nusinersen. Les patients ayant précédemment reçu nusinersen dans l'étude initiale ont continué de s'améliorer au cours de l'étude d'extension.

A l'inclusion dans l'étude initiale CS3B, les scores totaux CHOP INTEND moyens étaient de 26,73 points dans le groupe nusinersen (n=81) et 28,43 points dans le groupe procédures factices (n=41). Au cours de l'étude CS3B, les scores totaux CHOP INTEND ont augmenté au fil du temps pour les patients ayant reçu du nusinersen, tandis qu'ils ont diminué pour ceux ayant reçu des procédures factices.

Lors de l'analyse intégrée à J1058, les scores totaux moyens CHOP INTEND étaient de 45,0 points pour les patients ayant reçu du nusinersen (n=58) et de 25,4 points pour ceux ayant reçu des procédures factices (n=22) dans l'étude CS3B, correspondant à une augmentation moyenne de 16,8 points pour les patients ayant reçu du nusinersen et une diminution moyenne de 4,2 points pour ceux ayant reçu des procédures factices par rapport à l'inclusion dans l'étude initiale.

La proportion de patients atteignant une réponse cliniquement pertinente lors de la dernière visite d'évaluation par rapport à l'inclusion, était évaluée dans le sous-groupe des patients en vie et poursuivant l'étude à la date de l'extraction (21 patients ayant reçu des procédures factices et 61 patients ayant reçu nusinersen dans l'étude CS3B).

Parmi les patients vivants et poursuivant l'étude au moment de la dernière évaluation, 55 des 61 participants ayant précédemment reçu du nusinersen dans l'étude CS3B ont montré une amélioration  $\geq 4$  points pour le score du CHOP INTEND.

Seul 1 patient des 24 évaluable ayant précédemment reçu des procédures factices dans l'étude CS3B a eu une amélioration  $\geq 4$  points pendant l'étude.

Avec l'initiation du traitement par nusinersen dans l'étude d'extension, 14 des 21 patients évaluable ayant précédemment reçu des procédures factices dans l'étude CS3B ont atteint une amélioration  $\geq 4$  points pour le score du CHOP INTEND.

A J1058 de l'analyse intégrée, parmi les 58 patients évaluable ayant reçu du nusinersen dans l'étude CS3B, 91% (53 patients) ont montré une amélioration  $\geq 6$  points dans le score CHOP INTEND. Quatre patients ont connu une diminution d'au moins 1 point dans le score total CHOP INTEND.

### Résultats du groupe de patients SMA de type 2 ou 3

#### ➔ Etude CS4 - CS11 (n=126 tous atteints de SMA de type 2)

Parmi les patients de l'étude CS4 (CHERISH), les scores moyens HFMSE ont montré une augmentation plus importante au fil du temps pour les patients ayant précédemment reçu du nusinersen par rapport à ceux ayant précédemment reçu des procédures factices.

Dans l'analyse intégrée, les scores moyens HFMSE à la dernière visite observée étaient de 26,1 points pour les patients ayant précédemment reçu du nusinersen et de 21,0 points pour les patients ayant

précédemment reçu des procédures factices, soit des augmentations respectives de +3,7 et +1,1 points par rapport à la l'inclusion dans l'étude initiale. Au vu des scores moyens HFMSE à la dernière visite, le seuil de pertinence clinique (MCID atteinte si au moins  $\geq +3$  points) était atteint pour les patients ayant précédemment reçu du nusinersen.

Une légère diminution des scores HFMSE a été observée chez les patients ayant précédemment reçu des procédures factices entre J169 (variation moyenne par rapport à l'inclusion= 1,8) et J450 de la période d'analyse intégrée (-0,4 point par rapport à l'inclusion), suivie d'une stabilisation à partir de J450 avec l'initiation du traitement par nusinersen dans l'étude d'extension.

➔ Etude-CS2-CS12 (n=28 au total, dont 11 patients de type 2 et 17 de type 3)

Parmi les patients de l'étude CS2/CS12, une amélioration de la fonction motrice a été observée chez les patients atteints de SMA de type 2, tandis que la fonction motrice des patients atteints de SMA de type 3 est restée stable.

Dans l'analyse intégrée, les scores HFMSE moyens à la dernière visite d'analyse étaient de 28,5 points pour les patients atteints de SMA de type 2 (N=11) et de 49,4 points pour ceux de type 3 (N=16), ce qui représente une augmentation moyenne par rapport à l'inclusion de +7,2 points pour le type 2 et de +0,8 point pour le type 3.

A noter que les patients atteints de la SMA de type 3 dans l'étude CS2/CS12 avaient des scores HFMSE initiaux plus élevés, avec une moyenne de 48,9 points (versus 21,3 points pour les patients SMA de type 2).

### Résultats sur le score HFMSE (MCID : amélioration $\geq 3$ points)

➔ Etude-CS4-CS11 (SMA de type 2)

À la dernière visite d'analyse, le pourcentage de patients répondeurs parmi ceux qui avaient précédemment reçu le nusinersen dans l'étude CS4 (N=47, 56%) était supérieur par rapport à ceux qui avaient précédemment reçu des procédures factices (N=16, 38%).

➔ Etude-CS2-CS12-CS11 (SMA de types 2 et 3)

À la dernière visite d'analyse, respectivement 9 patients sur 11 atteints de SMA type 2 (82%) et 7 patients sur 16 atteints de SMA type 3 (44%) ont montré une amélioration  $\geq 3$  points. Au total, 12 patients sur 16 atteints de SMA type 3 (75%) ont présenté à minima une stabilisation, voire une amélioration.

### Résultats sur le score RULM.

➔ Etude-CS4-CS11 (SMA de type 2)

Dans l'analyse intégrée, les scores moyens RULM à la dernière visite d'analyse étaient de 25,4 points pour les patients ayant précédemment reçu du nusinersen et de 22,7 points pour ceux ayant précédemment reçu des procédures factices, soit des augmentations respectives de 6,0 et 4,3 points par rapport à la l'inclusion initiale de l'étude CS4, ces différences étant au-delà du seuil de pertinence clinique (MCID  $\geq 2$  points pour ce score).

Les proportions de patients à la dernière visite d'analyse atteignant une amélioration du score RULM chez les patients ayant reçu nusinersen comparés à ceux ayant reçu des procédures factices dans l'étude CS4 étaient :

- respectivement de 75% versus 79% considérant une amélioration  $\geq 2$  points,

- respectivement de 58% versus 48% considérant une amélioration  $\geq 5$  points,
- respectivement de 27% versus 12% considérant une amélioration  $\geq 10$  points.

### Résultats sur la marche - score 6MWT

Les patients de l'étude CS2/CS12 ont montré une amélioration de la mobilité avec une plus grande distance parcourue.

Dans l'étude CS2/CS12 à J1770 de l'analyse intégrée, 10 patients sur 12 atteints de SMA de type 3 (83%) ont rapporté une amélioration pour le score 6MWT. A la dernière visite de l'étude CS12, l'augmentation moyenne de la distance de marche était de +220 m pour un patient atteint de SMA de type 2 et +68 m pour les 12 patients atteints de SMA de type 3<sup>23</sup>.

Au cours de l'étude, un patient atteint de SMA de type 2, initialement non ambulant, a pu marcher de manière indépendante.

Au cours de l'étude d'extension, le score 6MWT pour les patients atteints de SMA de type 3 continuait à s'améliorer jusqu'à J1050 puis atteignait un plateau.

### Fonctions motrices (telles que définies par l'OMS)

Parmi les patients atteints de SMA de type 2 dans l'étude CS4, conformément à leur phénotype de SMA, tous les patients à l'inclusion étaient capables de s'asseoir sans soutien, mais moins de 20% des patients étaient capables de se tenir debout ou marcher avec assistance. Aucun patient ne pouvait marcher de manière autonome à l'inclusion de l'étude initiale.

A J1170 de l'analyse intégrée, la proportion de patients maintenant leurs étapes motrices était supérieure chez ceux ayant précédemment reçu le nusinersen (90,2%) comparé à ceux ayant précédemment reçu des procédures factices (78,6%).

La majeure partie des étapes motrices étaient atteintes à J450 de la période d'analyse intégrée. A J1170 de l'analyse intégrée, le nombre moyen de nouvelles étapes atteintes par patient augmentait de +0,2 pour les patients ayant reçu du nusinersen dans l'étude CS4 et diminuait de -0,2 pour les patients ayant reçu une procédure factice.

Lors de la dernière visite disponible, 3 patients (7%) ayant précédemment reçu des procédures factices et 5 patients (6%) ayant précédemment reçu le nusinersen avaient réussi à marcher avec assistance, tandis que 1 patient (2%) ayant précédemment reçu des procédures factices et 3 patients (4%) ayant précédemment reçu le nusinersen avait réussi à marcher seul sans assistance.

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude d'extension SHINE dans des analyses exploratoires à l'aide du score ACEND qui mesure l'évolution de l'évaluation de l'expérience de l'aidant dans le cadre d'une maladie neuromusculaire et du questionnaire de qualité de vie pédiatrique PedsQL. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

<sup>23</sup> Une amélioration cliniquement significative pour ce score a été estimée à 30 mètres dans les maladies neuromusculaires.

### 3.3 Profil de tolérance

**Les données issues des études cliniques** NURTURE chez les patients présymptomatiques et l'étude d'extension SHINE n'ont pas mis évidence de nouveau signal de tolérance.

Dans l'étude d'extension SHINE, 327 patients ont reçu en moyenne (médiane) 12,0 (13,0) doses (intervalle : 1-20) de nusinersen, soit en moyenne (médiane) 139,3 (156,0) mg (intervalle : 6-222) (Tableau 86 du rapport d'étude). La durée moyenne (médiane) de participation à l'étude SHINE / CS11 a été de 1 375 (1 392) jours (intervalle : 6 – 2 788 jours), soit 3,8 ans.

Au total, 324 parmi les 327 patients considérés (soit plus de 99%) ont rapporté un événement indésirable, avec 25% des patients rapportant un EI lié ou susceptible d'être lié au traitement. Au total, 60% des patients rapportaient un EIG et 9% des patients sont décédés suite à la survenue d'un EI. Le traitement a été arrêté en raison d'un EI chez 8% des patients.

Les événements les plus fréquemment rapportés correspondaient aux complications sous-jacentes de la SMA ou aux événements connus pour survenir lors des procédures de ponction lombaire (notamment douleurs dorsales, céphalées, syndromes post-ponction lombaire, vomissements, douleurs au point de ponction, douleurs lors d'une intervention, nausées). Les EIG les plus fréquents étaient de type pneumonie (11%), insuffisance respiratoire aiguë (10%).

**Selon le RCP**, les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration de SPINRAZA (nusinersen) ont été les céphalées, les vomissements et les dorsalgies.

Le laboratoire a fourni le **dernier rapport PSUR** n°9 du 25/07/2023 couvrant la période de référence du 31/05/2022 au 30/05/2023. Pendant la période de référence, un signal a été réfuté et clos concernant le risque d'embolie cérébrovasculaire et thrombose. Un signal d'arachnoïdite a été confirmé après la période couverte par ce PSUR.

SPINRAZA (nusinersen) fait l'objet d'un **plan de gestion des risques européen** (version 12.0 du 17 janvier 2020).

Tableau 3. Risques importants identifiés, risques potentiels importants et informations manquantes pour SPINRAZA (PGR version 12.0 du 17 janvier 2020)

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | Aucun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Risques importants potentiels</b> | Hydrocéphalie<br>Thrombocytopénie et anomalies de la coagulation<br>Toxicité rénale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Informations manquantes</b>       | Profil de sécurité chez les patients de plus de 18 ans<br>Profil de sécurité chez les patients ayant une scoliose sévère et progressive<br>Profil de sécurité chez les patients recevant des ponctions lombaires à répétition<br>Profil de sécurité chez les patients exposés au long cours au nusinersen<br>Profil de sécurité en cas de grossesse et d'allaitement<br>Profil de sécurité chez les patients ayant un nombre de copies de SMN2 élevé ou bas et/ou une sévérité de la pathologie différente de celle de la majorité des patients inclus dans le programme clinique du nusinersen (c'est-à-dire SMA de type 0 ou de type 4). |

### 3.4 Données d'utilisation

La mise en place du registre français de promotion académique (APHP) en partenariat avec le laboratoire fait suite à une demande de la HAS formulée dans l'avis de la Commission de la Transparence du 31 janvier 2018. L'objectif principal est de recueillir des données des patients pédiatriques et adultes atteints d'amyotrophie spinale 5q inclus dans le registre, ces patients étant suivis dans les centres

nationaux de référence (CNR)<sup>24</sup>, afin de collecter rétrospectivement et prospectivement les données en conditions réelles d'utilisation de suivi à long terme, documenter l'évolution clinique des patients, la mortalité des patients traités et non traités, les conditions d'utilisation des traitements, leur tolérance et leur place dans la stratégie thérapeutique.

## Disposition des patients

Entre le 30 janvier 2020 et la date d'extraction des résultats du 31 mai 2023, parmi les 1030 patients inclus dans le registre, 1018 patients ont pu être considérés pour l'analyse<sup>25</sup> dont :

- 0,3% de patients présymptomatiques (n=3), tous ces patients recevant un traitement de la maladie (dont 1 patient traité par nusinersen),
- 23,3% de patients atteints de SMA de type 1 (n=237), dont 66,7% recevant un traitement de la maladie (n=158), dont 64,6% traités par nusinersen (n=102/158 patients traités),
- 41,2% de patients atteints de SMA de type 2 (n=420), dont 80,2% recevant un traitement de la maladie (n=337), dont 67,6% traités par nusinersen (n=228/337),
- 34,2% de patients atteints de SMA de type 3 (n=348), dont 68,1% recevant un traitement de la maladie (n=237), dont 87,3% traités par nusinersen (n=207/237),
- 1,0% de patients atteints de SMA de type 4 (n=10, dont 4 patients recevant un traitement).

La mortalité était plus importante dans la SMA de type 1 avec 38,4% des patients atteints de SMA de type 1 décédés, comparés aux patients atteints de SMA de type 2 (3,1%) et 3 (1,1%).

## Caractéristiques des patients avec ou sans traitement de la maladie

Parmi les 1 005 patients considérés pour l'analyse<sup>26</sup>, 24% (n=237) avaient une SMA de type 1, 42% (n=420) de type 2, et 35% (n=348) de type 3. Concernant le nombre de copies SMN2, 65% des patients atteints de SMA de type 1 avaient 2 copies, 70% des patients SMA de type 2 avaient 3 copies et 67% des patients SMA de type 3 avaient 3 ou 4 copies.

L'âge au diagnostic génétique était en médiane pour les patients avec SMA de type 1 de 0,5 ans, pour les patients SMA de type 2 de 1,6 ans et pour les patients avec SMA de type 3 de 15 ans.

Au total, 732 patients (73%) ont reçu au moins un traitement de la maladie ; le plus utilisé était le nusinersen (SPINRAZA) avec 53,4% des patients (n=537), suivi du risdiplam (EVRYSDI) pour 27,9% des patients (n=280) puis l'onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA) pour 6,1% des patients (n=61).

Le nusinersen était le traitement le plus utilisé quel que soit le type 1, 2 ou 3 (entre 43% à 60% des patients [traités et non traités] selon le type concerné). Le risdiplam était utilisé majoritairement dans la SMA de type 2 (41%) et moins fréquemment dans le type 1 (21%) ou le type 3 (16%), et l'onasemnogene abeparvovec essentiellement dans la SMA de type 1 (21%).

La part des patients continuant à être traités par nusinersen parmi les patients en vie était la suivante :

- environ trois quart des patients SMA de type 3 (75,4% [178/236]),
- environ la moitié des patients SMA de type 2 (46,2% [154/333]),
- environ un tiers des patients SMA de type 1 (32,3% [44/136]).

<sup>24</sup> 60 centres en France.

<sup>25</sup> 12 patients ont refusé de participer au registre.

<sup>26</sup> Les patients pré-symptomatiques et les patients de type 4 ont été exclus de l'analyse.

## Patients atteints de SMA de type 1 traités par nusinersen en monothérapie de 1ère intention

Parmi les 102 patients traités avec nusinersen en monothérapie en 1<sup>ère</sup> intention : 57 (55,9%) avaient 2 copies SMN2 et 41 (40,2%) 3 copies SMN2. Les 1<sup>ers</sup> symptômes de la maladie survenaient au cours des premiers mois de vie, à l'âge de 0,3 an en médiane (Min-Max) (0,0-0,6 an). A la date d'extraction des données, 20 patients (19,6%) étaient décédés.

Les patients atteints de SMA de type 1 initiaient le nusinersen en médiane à l'âge de 0,9 ans (min 0,1 - max 35,5 ans).

Parmi les 101 patients considérés :

- 55 (53,9%) n'ont pas interrompu le nusinersen,
- 34 (33,3%) patients ont arrêté le traitement, les motifs principaux étant l'initiation d'un nouveau traitement (26,5%) et un manque d'efficacité (24,5%). Au total, 34 patients ont changé le traitement nusinersen par le risdiplam et 4 patients pour l'onasemnogene abeparvovec,
- 13 patients (12,8%) avaient des données manquantes ou non disponibles.

Concernant le statut respiratoire, à l'initiation du traitement par nusinersen, il était observé que :

- 16,7% (n=17) des patients n'avaient aucune assistance respiratoire,
- 39,2% (n=40) des patients avaient une assistance respiratoire non invasive,
- 10,8% (n=11) des patients nécessitaient une ventilation invasive.

Lors de la dernière évaluation sous traitement :

- 9,8% (n=10) de patients n'avaient aucune assistance respiratoire,
- 64,7% (n=66) des patients avaient une assistance respiratoire non invasive,
- 11,8% (n=12) des patients nécessitaient une ventilation invasive.

Les données manquantes concernaient 39,2% des patients.

Les évolutions des acquisitions motrices entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen ont montré que :

- 30 (29,4%) patients ont rapporté une amélioration des acquisitions motrices,
- 43 (42,2%) patients avaient un statut fonctionnel stable avec 38 patients incapables de se tenir assis sans aide et 5 patients capables de se tenir assis sans aide.

Aucun patient n'a dégradé son état fonctionnel. Les données manquantes concernaient 28,4% des patients.

A noter que la population de ce registre inclut des patients pour lequel le diagnostic était ancien et dont les objectifs thérapeutiques sont très différents des patients nouvellement diagnostiqués :

- pour un patient jeune avec une SMA de type 1 l'objectif à atteindre est l'amélioration des scores moteurs car sinon l'échec de traitement est à considérer,
- alors que pour un patient adulte avec une SMA de type 1, l'objectif thérapeutique à atteindre est la stabilisation des fonctions motrices.

Concernant l'alimentation, les évolutions entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen ont montré que :

- 2 (2,0%) patients ont rapporté une amélioration de leur statut alimentaire,
- 52 (51,0%) patients n'ont pas modifié leur assistance alimentaire,
- 16 (15,7%) patients avaient une détérioration de leur statut alimentaire,

Les données manquantes concernaient 31,4% des patients.

Une amélioration du score CHOP était observée jusqu'à 30 mois de traitement par nusinersen, y compris chez les patients ayant 2 copies SMN2. Une amélioration du score HINE était observée (données jusqu'à 38 mois de traitement).

### **Patients atteints de SMA de type 2 traités par nusinersen en monothérapie de 1<sup>ère</sup> intention**

Parmi les 420 patients atteints de SMA de type 2 inclus dans le registre, 228 (88%) étaient traités avec nusinersen en monothérapie en 1<sup>ère</sup> intention à la date d'extraction (n=228/337).

Parmi ces 228 patients : 103 (45,2%) avaient reçu leur première injection avant 5 ans, 75 (32,9%) entre 5 ans et 17 ans, et 50 (21,9%) à 18 ans ou plus. La plupart des patients avaient 3 copies SMN2. Bien que les patients étaient inclus dans l'étude à des âges variables, les 1<sup>ers</sup> symptômes de la maladie survenaient à l'âge de 1,3 an en médiane (Min-Max) (0,0-10,2 ans). A la date d'extraction des données, 3 patients (1,3%) étaient décédés.

Les patients atteints de SMA de type 2 initiaient le nusinersen à des âges très variables allant de 0,4 à 69 ans, l'âge médian étant de 6,2 ans.

Au total parmi les 228 patients :

- 160 (70,2%) patients n'ont pas interrompu le nusinersen,
- 67 (29,4%) patients ont arrêté le traitement, le motif principal étant l'initiation d'un nouveau traitement (49 patients soit 21,5% des motifs). Le manque d'efficacité était rapporté chez 16 (7,0%) patients. Au total, 74 (32,5%) patients ont changé le traitement nusinersen par le risdiplam.
- 1 (0,4%) patient avait des données non disponibles.

Concernant le statut respiratoire, à l'initiation du traitement par nusinersen, il était constaté :

- 35,1% (n=80) de patients n'avaient aucune assistance respiratoire,
- 32,5% (n=74) de patients avait une assistance respiratoire non invasive,
- 0,9% (n=2) des patients nécessitaient une ventilation invasive.

Lors de la dernière évaluation sous traitement :

- 45,6% (n=104) de patients n'avaient aucune assistance respiratoire,
- 29,4% (n=67) de patients avait une assistance respiratoire non invasive,
- 0,9% (n=2) des patients nécessitaient une ventilation invasive.

Au total, les évolutions entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen étaient globalement stables (46,9%). Les données manquantes concernaient 43,9% des patients.

Les évolutions entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen ont montré que :

- 41 (18,0%) patients ont rapporté une amélioration de leur acquisition motrice :
  - 29 patients ayant gagné une capacité à se tenir assis sans aide,
  - 12 patients capables de se tenir assis sans aide à l'initiation du traitement et par la suite ambulant à la dernière évaluation sous traitement,
- 127 (55,7%) patients avaient un statut fonctionnel stable :
  - 35 patients incapables de se tenir assis sans aide,
  - 91 patients capables de se tenir assis sans aide,
  - 1 patient ambulant,

- 7 (3,1%) patients ont montré une détérioration de leur état fonctionnel avec une perte de leur capacité à se tenir assis sans aide.

Les données manquantes concernaient 23,2% des patients.

Concernant l'alimentation, les évolutions entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen ont montré que :

- 6 (2,6%) patients ont rapporté une amélioration de leur statut alimentaire,
- 201 (88,2%) patients n'ont pas modifié leur statut alimentaire,
- 11 (4,8%) patients ont eu une détérioration de leur statut alimentaire,

Les données manquantes concernaient 4,4% des patients.

Au total entre l'initiation et la dernière évaluation :

- 68 patients ont amélioré leurs capacités motrices, leur âge moyen ( $\pm$  écart type) au début du traitement étant de 4,6 ( $\pm$  7,2) ans,
- 91 patients ont maintenu leurs capacités motrices, leur âge moyen ( $\pm$  écart type) au début du traitement était de 12,9 ( $\pm$  10,5) ans,
- 16 patients ont présenté une dégradation de leurs capacités motrices, leur âge moyen ( $\pm$  écart type) au début du traitement était de 5 ( $\pm$  3,9) ans.

Pour les scores HINE, CHOP, HFMSE, MFM20, les valeurs des scores après traitement étaient plus élevées quelle que soit la durée du traitement comparées aux valeurs lors de l'initiation du traitement.

### **Patients atteints de SMA de type 3 traités par nusinersen en monothérapie en 1<sup>ère</sup> intention**

Parmi les 348 patients atteints de SMA de type 3 inclus dans le registre, 207 (87%) étaient traités avec nusinersen en monothérapie en 1<sup>ère</sup> intention à la date d'extraction ([n=207/237]).

Parmi ces 207 patients : 71 (34,3%) avaient reçu leur première injection avant < 18 ans, et 136 (65,7%) à 18 ans ou plus. La plupart des patients avaient 3 copies SMN2. Bien que les patients étaient inclus dans l'étude à des âges variables, les 1<sup>ers</sup> symptômes de la maladie survenaient en médiane à 4,9 ans (Min-Max) (0,9-18,0 ans).

Les patients atteints de SMA de type 3 initiaient le nusinersen à des âges très variables allant de 1,7 à 63,1 ans, l'âge médian étant de 8,9 ans pour les patients âgés de < 18 ans lors de l'initiation de nusinersen et 37,4 ans chez les patients âgés de  $\geq$  18 ans lors de l'initiation de nusinersen.

Parmi les 207 patients :

- 174 (84,1%) n'ont pas interrompu le nusinersen,
- 33 (15,9%) patients ont arrêté le traitement, le motif principal étant l'initiation d'un nouveau traitement (28 patients ayant changé le traitement nusinersen par le risdiplam). Un manque d'efficacité était rapporté chez 9 (4,3%) patients.

A la date d'extraction des données, 1 patient était décédé.

**Tableau 4. Modification des caractéristiques physiques et cliniques entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement chez les patients atteints de SMA de type 3 traités par nusinersen en monothérapie en 1ère intention**

|                                            |                    | A la dernière évaluation sous traitement versus l'initiation du traitement<br>N=207 | < 18 ans lors de l'initiation de nusinersen<br>N=71 | ≥ 18 ans lors de l'initiation de nusinersen<br>N=136 |
|--------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Modification du statut fonctionnel</b>  | Amélioration       | 7 (3,4)                                                                             | 3 (4,2)                                             | 4 (2,9)                                              |
|                                            | Stabilisation      | 122 (58,9)                                                                          | 55 (77,5)                                           | 67 (49,3)                                            |
|                                            | Aggravation        | 7 (3,4)                                                                             | 2 (2,8)                                             | 5 (3,7)                                              |
|                                            | Données manquantes | 71 (34,3)                                                                           | 11 (15,5)                                           | 60 (44,1)                                            |
| <b>Modification du statut respiratoire</b> | Amélioration       | 0 (0,0)                                                                             | 0 (0,0)                                             | 0 (0,0)                                              |
|                                            | Stabilisation      | 137 (66,2)                                                                          | 54 (76,1)                                           | 83 (61,0)                                            |
|                                            | Aggravation        | 3 (1,4)                                                                             | 1 (1,4)                                             | 2 (1,5)                                              |
|                                            | Données manquantes | 67 (32,4)                                                                           | 16 (22,5)                                           | 51 (37,5)                                            |

Les évolutions des acquisitions motrices entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen ont montré que seuls 7 (3,4%) patients avaient une aggravation de leur état fonctionnel. Les données manquantes concernaient 34,3% des patients.

Les évolutions du statut respiratoire entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen étaient majoritairement stables. Les données manquantes concernaient 32,4% des patients.

Concernant l'alimentation, à l'initiation du traitement, l'ensemble des 144 patients (100%) avaient une alimentation orale (sans assistance). Lors de la dernière évaluation, un seul patient s'est aggravé en ayant eu recours à une assistance pour être alimenté.

Entre l'initiation et la dernière évaluation, parmi les 136 patients pour lesquels les données étaient disponibles :

- 99 patients (72,8%) ont maintenu leurs capacités motrices, leur âge moyen ( $\pm$  écart type) au début du traitement était de 28,3 ( $\pm$  17,5) ans,
- 24 patients (17,6%) ont amélioré leurs capacités motrices, leur âge moyen ( $\pm$  écart type) au début du traitement était de 12,7 ( $\pm$  13,5) ans,

La part des patients avec une dégradation de leurs capacités motrices était limité avec 13 patients (9,6%), leur âge moyen ( $\pm$  écart type) au début du traitement était de 24,8 ( $\pm$  18,1) ans.

Les variations de scores d'échelles motrices des patients traités avant l'âge de 18 ans avaient généralement des amplitudes supérieures à celles des patients traités à l'âge adulte. Toutefois les effectifs des patients pour lesquels les mesures avaient été réalisées étaient faibles.

### 3.5 Modification du parcours de soins

SPINRAZA (nusinersen) s'administre par voie intrathécale, à la différence de ses comparateurs cliniquement pertinents :

- ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) s'administre en une injection intraveineuse unique.

- 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.

Lors de son évaluation initiale, la Commission avait relevé la difficulté d'administration de SPINRAZA (nusinersen), par voie intrathécale, tout particulièrement chez les patients arthrodésés. L'administration de SPINRAZA (nusinersen) nécessite une organisation des soins dans des unités de soins spécifiques au niveau des centres experts lors d'une séance d'hôpital de jour. Il n'a pas été fourni de données sur l'impact sur l'organisation des soins.

## 3.6 Programme d'études

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

### ➔ Dans l'indication évaluée

| Nom de l'étude     | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                               | Disponibilité des données  |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| SHINE /CS11        | Etude d'extension en ouvert de phase III, proposée à tous les patients inclus dans les études ayant évalué le nusinersen chez des patients atteints de SMA à un stade symptomatique de la maladie (ENDEAR, CHERISH/CS4, CS3A, EMBRACE/ CS7 et CS12).            | Juin 2024                  |
| NURTURE/ CS5/SM201 | Etude de phase II, en ouvert, chez des enfants présymptomatiques                                                                                                                                                                                                | Prochaine publication 2025 |
| ASCEND             | Etude de phase IIIb non comparative visant à évaluer une dose plus élevée de nusinersen (BIIB058) chez des patients atteints de SMA préalablement traités par risdiplam                                                                                         | Juin 2027                  |
| RESPOND            | Etude de phase IV évaluant nusinersen parmi des patients atteints de SMA préalablement traités par onasemnogène abeparvovec                                                                                                                                     | Octobre 2025               |
| DEVOTE             | Etude de phase II/III, randomisée, contrôlée, en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et la tolérabilité à long terme de doses élevées de nusinersen à des patients atteints de SMA qui ont déjà participé à l'étude 232SM203 (NCT04089566) | T4 2024                    |

### ➔ Études en vie réelle

En France, la mise en place du registre français établi entre le laboratoire et l'AP-HP fait suite à une demande de la Commission de la Transparence formulée dans l'avis de SPINRAZA (nusinersen) en date du 31 janvier 2018.

Etudes internationales :

| Nom de l'étude                                                                 | Description de l'étude                                                                                                                                                                                                | Disponibilité des données |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| MDA US Neuromuscular Disease Registry                                          | Registre longitudinal menée aux Etats Unis en collaboration avec l'Association MDA (Muscular Dystrophy Association)                                                                                                   | PSUR                      |
| ISMAL (International Spinal Muscular Atrophy Consortium) natural history study | Etude longitudinale décrivant l'histoire naturelle de la SMA menée dans les 3 centres régionaux qui composent l'ISMAL (SMA Reach UK, Réseau SMA italien et Dr Richard Finkel au Centre de Santé Infantile de Nemours) | PSUR                      |
| TREAT-NMD (Translational Research in Europe – Assessment & Treatment)          | Étude longitudinale décrivant l'histoire naturelle de la SMA en collaboration avec la recherche TREAT-NMD Alliance                                                                                                    | PSUR                      |

## ➔ Dans d'autres indications

Sans objet.

## 4. Discussion

Dans l'avis d'inscription en date du 31 janvier 2018, la Commission relevait que les études ENDEAR (SMA de type 1) et CHERISH (SMA de type 2), randomisées, en double aveugle versus une procédure d'injection factice, ont démontré l'efficacité de SPINRAZA (nusinersen) sur des critères d'amélioration des fonctions motrices des patients SMA de type 1 et de type 2, à partir d'échelles validées (HINE et HFMSE). La survie sans ventilation a été améliorée significativement dans l'étude ENDEAR qui a uniquement inclus des patients SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2.

Concernant la SMA de type 3, les données issues de deux études de phase II en ouvert (CS2/ CS12) ne sont pas suffisantes pour conclure sur l'efficacité et la tolérance du nusinersen.

Dans l'avis en date du 22 juillet 2020, concernant les patients présymptomatiques, considérant que 14 enfants parmi les frères et sœurs non inclus dans NURTURE avaient une ASA (amyotrophie spinale antérieure) de type 1 (ayant débuté avant l'âge de 6 mois) et que l'histoire naturelle de la maladie, implique une espérance de vie souvent limitée à 2 ans chez ces patients, sans acquisition de la station assise, la commission relevait qu'il est notable de constater dans l'analyse de suivi en date du 29 mars 2019, que chez 25 patients avec 2 à 3 copies du gène SMN2 et un âge médian de 34,8 mois, tous les patients étaient vivants et ont atteint la capacité de s'asseoir sans support. A l'âge de 24 mois, 72 % (18/25) des enfants n'ont eu aucun symptôme de SMA. Il persistait néanmoins des incertitudes sur :

- la quantité d'effet et la comparabilité principalement liées à l'absence d'analyse comparative robuste versus la fratrie ou un appariement qui aurait permis de mieux estimer la quantité d'effet.
- l'évolution de ces patients, avec une progression qui apparaît plus favorable qu'en l'absence de traitement, mais sans guérison de la maladie.

### Nouvelles données chez les patients présymptomatiques

A la nouvelle date d'extraction de l'étude NURTURE, les patients présymptomatiques étaient alors âgés en médiane de 4,9 ans (min 3,8- max 5,5 ans) lors de la dernière visite. La durée médiane de suivi atteignait environ 5 ans. Aucun patient n'avait arrêté le traitement.

Tous les enfants étaient vivants et aucun enfant n'avait eu recours à une ventilation permanente. Aucun enfant supplémentaire n'avait eu recours à une assistance respiratoire. Tous les enfants avec 3 copies de SMN2 ont atteint l'ensemble des étapes motrices dans le cadre d'un développement normal, hormis la marche avec assistance chez un enfant. Chez les 15 enfants avec 2 copies du SMN2, tous ont réussi à atteindre l'étape station assise sans support, 14/15 pour la marche avec assistance et 13/15 pour la marche autonome.

### Nouvelles données issues de l'étude d'extension SHINE

L'étude a inclus 327 patients traités par nusinersen, dont 137 patients dans le groupe SMA de type 1 et 190 patients dans le groupe SMA de type 2 ou 3, avec un suivi médian de 3,8 ans.

Les résultats suggèrent un bénéfice de nusinersen en termes de délai avant le décès ou de ventilation permanente et d'amélioration des fonctions motrices chez les patients SMA de type 1.

Les résultats suggèrent une amélioration de la fonction motrice chez les patients atteints de SMA de type 2, et une stabilisation chez les patients atteints de SMA de type 3, mais l'effectif des patients de type 3 était très faible (n=17 patients).

### **Nouvelles données issues de l'analyse du registre français**

Un total de 102 **patients atteints de SMA de type 1** étaient traités avec nusinersen en monothérapie en 1ère intention. Il a été constaté une baisse du taux de patients n'ayant aucune assistance respiratoire, avec 16,7% (n=17) des patients à l'initiation du traitement par nusinersen versus 9,8% (n=10) de patients lors de la dernière évaluation, une augmentation du taux de patients ayant une assistance respiratoire non invasive avec 39,2% (n=40) des patients à l'initiation versus 64,7% (n=66) des patients lors de la dernière évaluation. Le taux de patients nécessitant une ventilation invasive restait stable.

Les évolutions des acquisitions motrices entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen ont montré que :

- 30 (29,4%) patients ont rapporté une amélioration des acquisitions motrices,
- 43 (42,2%) patients avaient un statut fonctionnel stable,

Aucun patient n'a dégradé son état fonctionnel.

Un total de 228 **patients atteints de SMA de type 2** étaient traités avec nusinersen en monothérapie en 1ère intention. Les évolutions du statut respiratoire entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen étaient globalement stables. Les évolutions entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen ont montré que 41 (18,0%) patients ont rapporté une amélioration de leur acquisition motrice, 127 (55,7%) patients avaient un statut fonctionnel stable, 7 (3,1%) patients ont montré une détérioration de leur état fonctionnel avec une perte de leur capacité à se tenir assis sans aide.

Un total de 207 **patients atteints de SMA de type 3** étaient traités avec nusinersen en monothérapie en 1ère intention, dont 71 (34,3%) avaient reçu leur première injection avant < 18 ans et 136 (65,7%) à 18 ans ou plus. La plupart des patients avaient 3 copies SMN2.

Les patients atteints de SMA de type 3 ont débuté le nusinersen à des âges très variables allant de 1,7 à 63,1 ans.

Les évolutions des acquisitions motrices entre l'initiation du traitement et la dernière évaluation sous traitement par nusinersen ont montré que 7 (3,4%) patients ont rapporté une amélioration de leurs acquisitions motrices, 122 (58,9%) patients avaient un statut fonctionnel stable, 7 (3,4%) patients ont montré une détérioration de leur état fonctionnel.

Entre l'initiation et la dernière évaluation, parmi les 136 patients pour lesquels les données sont disponibles, 99 patients (72,8%) ont maintenu leurs capacités motrices, 24 patients (17,6%) ont amélioré leurs capacités motrices. Treize patients (9,6%) avaient une dégradation de leurs capacités motrices.

Les résultats suggèrent un bénéfice plus important lorsque le traitement est commencé avant l'âge de 18 ans, mais les effectifs des patients pour lesquels les différents scores étaient renseignés sont faibles.

La Commission souligne la diversité des données recueillies et l'importance du suivi réalisé par le biais du registre. Le registre garde toute son importance dans l'objectif d'un suivi à long terme des patients déjà inclus dans le registre et dans la perspective de la mise en place du dépistage néonatal de la maladie actuellement en cours d'évaluation à la HAS.

L'ensemble des données disponibles issues des études cliniques avec davantage de recul (étude NURTURE chez les patients présymptomatiques et étude d'extension SHINE dans la SMA de type 1 et 2) et des données en vie réelle issues du registre français confortent le bénéfice clinique initialement démontré dans 2 études cliniques robustes randomisées, en double aveugle, contrôlées dans la SMA de type 1 et 2 et suggéré dans l'étude de phase II NURTURE non comparative chez les patients présymptomatiques, ces études cliniques ayant été précédemment examinées par la Commission. Néanmoins, chez les patients présymptomatiques, les incertitudes soulevées par la Commission sur la quantité d'effet et la comparabilité principalement liées à l'absence d'analyse comparative robuste versus la fratrie ou un appariement, qui aurait permis de mieux estimer la quantité d'effet, persistent. L'évolution de ces patients, avec une progression qui apparaît plus favorable qu'en l'absence de traitement, nécessite d'être observée à plus long terme.

Dans la SMA de type 3, les données des études cliniques initiales étaient non concluantes et les résultats du registre français restent fragiles pour apprécier la quantité d'effet du nusinersen par rapport à l'évolution naturelle de la maladie ou versus l'alternative thérapeutique, en l'absence de données comparatives.

Sur le plan de la tolérance, les nouvelles données ne mettent pas en évidence de signal particulier.

**Compte tenu des données disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de SPINRAZA (nusinersen) sur la morbi-mortalité chez les patients présymptomatiques ainsi que dans la SMA de type 1 et de type 2. Il n'a pas été démontré d'impact sur la qualité de vie.**

**Dans la SMA de type 3, l'impact supplémentaire de SPINRAZA (nusinersen) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie reste non démontré.**

## 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

➔ **Dans le périmètre du remboursement :**

**Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place dans la stratégie thérapeutique de SPINRAZA (nusinersen).**

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par SPINRAZA (nusinersen) doit 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 par rapport à ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et EVRYSDI (risdiplam), le choix entre ces trois traitements devrait être fait en prenant en compte :

- l'âge des patients, dans un contexte où il est important de débiter un traitement de la SMA le plus rapidement possible et idéalement chez des patients présymptomatiques<sup>27</sup>,
- l'état clinique du patient,
- les comorbidités au regard du profil de tolérance de chaque traitement,

<sup>27</sup> Dans ce contexte, l'intérêt du dépistage néonatal est actuellement à l'étude par la HAS.

- le type de SMA et le nombre de copies du gène SMN2,
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments,
- ainsi que le choix des familles.

**Chez les patients pédiatriques présymptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène SMN2**, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

**Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 1**, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et EVRYSDI (risdiplam). La décision de prescription de SPINRAZA (nusinersen) doit être discutée au cas par cas dans l'amyotrophie spinale de type 1 sévère, ayant débuté avant l'âge de 3 mois, en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère.

**Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 2**, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre qu'EVRYSDI (risdiplam). Ces deux médicaments sont à privilégier car ils ont démontré une efficacité chez ces patients. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique chez ces patients.

**Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 3**, dans son avis initial, la Commission avait précisé que la place de SPINRAZA (nusinersen) dans la stratégie thérapeutique est mal établie dans l'amyotrophie spinale 5q type 3, en l'absence de démonstration probante d'efficacité. Les nouvelles données fournies dans le cadre de cette réévaluation restent non démonstratives d'une efficacité, toutefois SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention au même titre qu'EVRYSDI (risdiplam).

La durée de traitement ainsi que les conditions d'arrêt ne sont pas connues.

Dans ce contexte, et conformément au RCP, la Commission considère que l'arrêt du traitement notamment devant une inefficacité thérapeutique sur la fonction motrice et/ou respiratoire doit être envisagé et discuté de façon collégiale, au cas par cas, au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

#### ➔ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Pour rappel, SPINRAZA (nusinersen) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge l'amyotrophie spinale de type 4.

## **5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu**

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 les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2. Ces médicaments ont tous fait l'objet d'un développement concomitant.

## **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 est relayé par les associations de patients et d'usagers.
- ➔ 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 qui reste important

chez les patients présymptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée ayant 2 à 3 copies du gène SMN2 et les patients ayant une SMA de type 1 et de type 2. Chez les patients ayant une SMA de type 3, lors de son évaluation initiale, la Commission avait estimé que le rapport efficacité/effets indésirable est mal établi, mais un bénéfice pourrait être attendu dans cette population. Les nouvelles données disponibles suggèrent, sans le démontrer, un bénéfice dans cette population, aussi le rapport efficacité/effets indésirables reste mal établi.

→ Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place dans la stratégie thérapeutique de SPINRAZA (nusinersen) :

- en 1<sup>ère</sup> intention au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez les patients pédiatriques présymptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée ayant 2 à 3 copies du gène SMN2,
- en 1<sup>ère</sup> intention au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et EVRYSDI (risdiplam) chez les patients atteints d'une SMA de type 1,
- en 1<sup>ère</sup> intention, au même titre qu'EVRYSDI (risdiplam) chez les patients atteints d'une SMA de type 2, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) étant une option thérapeutique,
- en 1<sup>ère</sup> intention au même titre qu'EVRYSDI (risdiplam) 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.

SPINRAZA (nusinersen) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans l'amyotrophie spinale 5q de type 1 et 2 et chez les patients pédiatriques présymptomatiques car l'ensemble des données disponibles issues des études cliniques avec davantage de recul (étude NURTURE chez les patients présymptomatiques et étude d'extension SHINE dans la SMA de type 1 et 2) et des données en vie réelle issues du registre français confortent le bénéfice clinique initialement démontré dans 2 études cliniques robustes randomisées, en double aveugle, contrôlées dans la SMA de type 1 et 2 et suggéré dans l'étude de phase II NURTURE non comparative chez les patients présymptomatiques.

Dans la SMA de type 3, SPINRAZA (nusinersen) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, compte tenu de l'évaluation initiale de la Commission qui avait relevé l'absence de réponse au besoin médical non couvert identifié étant donné l'absence de démonstration probante de l'efficacité du nusinersen sur la fonction motrice et des nouvelles données issues d'une analyse d'un registre français, qui ne permettent pas de conclure sur un éventuel impact sur la morbi-mortalité, la quantité d'effet du nusinersen restant difficile à estimer, en l'absence d'analyse comparative. L'impact sur la qualité de vie de SPINRAZA (nusinersen) reste non démontré.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPINRAZA (nusinersen) 12 mg, solution injectable, reste important dans les indications :**

- « amyotrophie spinale 5q de types 1, 2 et 3.
- chez les patients pédiatriques présymptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée avec 2 à 3 copies du gène SMN2 ».

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de SPINRAZA (nusinersen) 12 mg, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 ne sont pas de nature à modifier son appréciation initiale de l'amélioration du service médical rendu dans les indications du périmètre de remboursement, compte tenu :**

- des données cliniques initiales qui avaient démontré la supériorité du nusinersen par rapport à une procédure d'injection factice sur des critères d'amélioration des fonctions motrices évalués sur des échelles validées dans deux études cliniques robustes, contrôlées, randomisées, en double aveugle, réalisées chez des patients atteints de SMA de type 1 (ENDEAR) et de type 2 (CHERISH), ainsi que sur la survie sans ventilation et le taux de survie dans l'étude ENDEAR,
- des données cliniques initiales qui suggéraient une modification de l'histoire naturelle de la maladie dans une étude de phase II (NURTURE) non comparative chez des enfants présymptomatiques avec 2 à 3 copies du gène SMN2 en termes de survie sans ventilation, de survie et d'acquisition des fonctions motrices,
- des données cliniques initiales de deux études de phase II (CS2/ CS12), en ouvert, qui n'étaient pas suffisantes pour conclure sur l'efficacité et la tolérance du nusinersen dans la SMA de type 3,
- des nouvelles données cliniques disponibles, issues des résultats d'une étude clinique d'extension SHINE, ouverte, ayant inclus principalement des patients avec une SMA de type 1 ou 2 (l'effectif de patients avec une SMA de type 3 étant très faible) et des résultats à plus long terme de l'étude NURTURE chez les patients présymptomatiques, qui suggèrent un maintien à plus long terme du bénéfice clinique observé dans les études initiales ; néanmoins sans groupe contrôle (versus la fratrie ou un appariement chez les patients présymptomatiques) comme précédemment regretté par la Commission,
- d'une analyse du registre français, en réponse à la demande de la Commission, suggérant un bénéfice du traitement par SPINRAZA (nusinersen) sur les fonctions motrice, respiratoire ou nutritionnelle en vie réelle dans la SMA de type 1, 2 et 3, mais l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'apprécier l'efficacité du nusinersen par rapport à l'évolution naturelle de la maladie,
- de l'absence de donnée comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents de développement concomitant, notamment dans la SMA de type 3,
- de l'absence de donnée sur le développement cognitif et la qualité de vie,
- du profil de tolérance de SPINRAZA (nusinersen) qui reste favorable, compte tenu de ses modalités d'administration particulières,
- de la place de SPINRAZA (nusinersen) dans la stratégie thérapeutique qui n'est pas modifiée.

➔ **Patients pédiatriques présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2**

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

### → Patients ayant une amyotrophie spinale 5q de type 1

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

### → Patients ayant une amyotrophie spinale 5q de type 2

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

### → Patients ayant une amyotrophie spinale 5q de type 3

La Commission considère que SPINRAZA (nusinersen) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

## 5.5 Population cible

La population cible de SPINRAZA (nusinersen) correspond aux patients d'amyotrophie spinale 5q (délétion bi-allélique du gène SMN1) :

- avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou 2 ou 3,
- les nourrissons et enfants présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2.

Dans ses évaluations précédentes, la Commission avait estimé la population cible de SPINRAZA (nusinersen) :

- à 5 nourrissons et enfants présymptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée avec 2 ou 3 copies du gène SMN2 (avis du 22 juillet 2020).
- à un maximum de 300 patients atteints de SMA de type 1, 2 ou 3 (avis du 31 janvier 2018).

L'incidence à la naissance de l'amyotrophie spinale 5q en Europe se situerait entre 10 et 20 patients pour 100 000 naissances<sup>28,29</sup>. En France, elle serait plus précisément de 15 à 19 patients atteints pour 100 000 naissances. Compte tenu d'un nombre total de naissances en France de 723 000 en 2022<sup>30</sup>, le nombre de nouveaux cas de SMA est estimé entre 108 et 138 nouveaux patients par an.

Considérant que la SMA de type 4 représente moins de 1% des cas et la part marginale d'enfants présymptomatiques avec une SMA génétiquement confirmée et ayant 1 ou plus de 3 copies du gène SMN2, la population cible incidente de SPINRAZA (nusinersen) est estimée au maximum à 137 nouveaux patients par an.

**La population cible est estimée au maximum à 137 nouveaux patients par an.**

<sup>28</sup> Verhaart IEC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017 ; 12: 124

<sup>29</sup> Sugarman EA et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72 400 specimens European Journal of Human Genetics. 2012 ; 20 : 27–32

<sup>30</sup> INSEE. Bilan démographique en 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6687000#:~:text=Au%20cours%20de%20l'ann%C3%A9e,atteignent%20un%20niveau%20historiquement%20bas.>

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 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 SPINRAZA (nusinersen), la Commission recommande en plus des mesures inscrites dans le RCP que :

- la décision de traitement et d'arrêt du 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,
- SPINRAZA (nusinersen) soit administré avec une organisation des soins dans des unités de soins spécifiques au niveau des centres experts lors d'une séance d'hôpital de jour.

## 6. Annexe

| #  | Référence                                                                                                                                                                                            | Types (SMA)                 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1  | Vill et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years Orphanet J Rare Dis. 2021                                                                       | Pré-symp-tomatique          |
| 2  | Pane M et al. Type I spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: 4-year follow-up of motor, respiratory and bulbar function Eur J Neurol. 2023                                         | 1                           |
| 3  | Pane M et al. Type I SMA "new natural history": long-term data in nusinersen-treated patients. Ann Clin Transl Neurol. 2021;8(3):548-557                                                             | 1                           |
| 4  | Pechmann A et al. Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy. Brain. 2023                                                                 | 1                           |
| 5  | Sansone V et al. Respiratory Needs in Patients with Type 1 Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen Observational Study J Pediatr. 2020                                                       | 1                           |
| 6  | Coratti G et al. Age related treatment effect in type II Spinal Muscular Atrophy pediatric patients treated with nusinersen Neuromuscul Disord. 2021                                                 | 2                           |
| 7  | Coratti G et al. Age and baseline values predict 12 and 24-month functional changes in type 2 SMA. Neuromuscular Disorders. Volume 30, Issue 9, September 2020, Pages 756-764                        | 2                           |
| 8  | Audic F et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. Orphanet J Rare Dis. 2020                             | 1, 2                        |
| 9  | Pechmann A et al. Improved upper limb function in non-ambulant children with SMA type 2 and 3 during nusinersen treatment: a prospective 3-years SMARtCARE registry study Orphanet J Rare Dis. 2022  | 2, 3                        |
| 10 | Osredkar et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen Eur J Paediatr Neurol. 2021,                                                                          | 1, 2, 3                     |
| 11 | Kotulska et al. Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy Eur J Paediatr Neurol. 2022                             | Pré-symp-tomatique, 1, 2, 3 |
| 12 | Coratti et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2021                                                   | 2, 3                        |
| 13 | Pane M et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy Ann Clin Transl Neurol. 2022                                                                             | 2, 3                        |
| 14 | Pechmann A et al. Improvements in Walking Distance during Nusinersen Treatment - A Prospective 3-year SMARtCARE Registry Study Neuromuscul Dis. 2023                                                 | 3                           |
| 15 | Pera MC et al. Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2021                                                                        | 3                           |
| 16 | Gavrilaki et al. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis Neurotherapeutics. 2022                                                                 | 1, 2, 3, 4                  |
| 18 | Vázquez-Costa JF et al. Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study Eur J Neurol. 2022                                                  | 2, 3, 4                     |
| 19 | Lefeuvre C et al. Nusinersen treatment in adults with severe spinal muscular atrophy: A real-life retrospective observational cohort study Rev Neurol (Paris). 2022                                  | 1, 2, 3                     |
| 20 | Bonanno S et al. Quality of life assessment in adult spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen J Neurol. 2022                                                                         | 2, 3, 4                     |
| 21 | Dabbous O, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Adv Ther. 2019      | 1                           |
| 22 | Finkel R S, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study Lancet Child Adolesc Health. 2021 | 1                           |
| 23 | Acsadi G et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. Muscle Nerve. 2021                                                                                  | 1, 2, 3                     |

|    |                                                                                                                                                                                         |         |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 24 | Darras B T et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies Neurology. 2019                                                       | 2, 3    |
| 25 | Darras B T et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials CNS Drugs. 2019 | 1, 2, 3 |

En complément, une autre publication d'intérêt récente publiée après la date de la revue de la littérature a également été sélectionnée :

|    |                                                                                                                                                                                   |                 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 26 | <b>Łusakowska A. et al. Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience. Orphanet J Rare Dis 18, 230, 2023</b> | <b>1c, 2, 3</b> |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|

De plus, toujours en complément, les données de 6 autres publications détaillant spécifiquement le taux de patients présentant une amélioration cliniquement significative (c'est-à-dire MCID atteinte) selon les différents scores sont également présentées, ces données étant issues d'une méta-analyse Biogen qui a été déposée dans le cadre d'une variation européenne d'AMM II/0023 approuvée en novembre 2021. Les publications concernées sont :

| #  | Référence                                                                                                                                                                                         | Types (SMA) |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 27 | Hagenacker et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multi-centre, observational cohort study Lancet Neurol. 2020                                        | 1, 2, 3, 4  |
| 28 | Maggi et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020                                                   | 2, 3        |
| 29 | Jochmann et al. Experiences from treating seven adult 5q spinal muscular atrophy patients with Nusinersen Ther Adv Neurol Disord. 2020                                                            | 2, 3        |
| 30 | Yeo et al. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy J Neuromuscul Dis. 2020                                                                        | 3           |
| 31 | Veerapandiyan et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience Muscle Nerve. 2020                                                      | 1, 2, 3     |
| 32 | De Wel et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. J Neurol. 2021 | 3, 4        |