

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

risdiplam

EVRYSDI 0,75 mg/ml,

poudre pour solution buvable

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 23 avril 2025

- Amyotrophie spinale
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson / Nouveau-né
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2. »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM (à savoir les patients avec un diagnostic clinique d'amyotrophie spinale de Type 4).

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Compte tenu de leur développement concomitant, on ne dispose d'aucune étude comparative directe entre les traitements disponibles ; et les comparaisons indirectes fournies par les laboratoires n'ont pas permis de hiérarchiser les traitements dans la stratégie thérapeutique. Dans ce contexte, seule une étude comparative permettrait de positionner plus finement les 3 traitements disponibles dans la stratégie thérapeutique de la SMA.

Il convient également de noter que la généralisation prévue du dépistage néonatal de la SMA, recommandée par la HAS pourrait conduire à une modification du paradigme de la prise en charge de cette maladie, en permettant le traitement dès le stade pré-symptomatique. Si les traitements administrés en pré-symptomatique s'avèrent efficaces sur le long terme, la caractérisation des patients par le type de SMA (allant de I à IV) tendra à diminuer puisque l'histoire naturelle de la maladie sera bouleversée, avec des formes plus modérées et tardives qu'en l'absence de dépistage néonatal.

Chez les patients pré-symptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée avec 1 à 4 copies du gène SMN2, EVRYSDI (risdiplam) est un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) pour les patients ayant 2 ou 3 copies du gène SMN2 et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) pour les patients ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

EVRYSDI (risdiplam) est la seule possibilité thérapeutique pour les patients pré-symptomatiques avec 4 copies du gène SMN2.

Il est à noter que le recul d'efficacité et de tolérance du risdiplam chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 4 copies du gène SMN2 est limité à 1 an dans l'étude RAINBOWFISH.

Par ailleurs, dans la perspective de la mise en place d'un dépistage néonatal, la HAS précise que des études visant à caractériser l'architecture génétique du locus SMN pourraient permettre d'élaborer des stratégies permettant de prédire avec précision le phénotype et de stratifier les personnes ayant 4 copies SMN2 entre celles qui nécessitent un traitement urgent et celles pour lesquelles une surveillance à long terme peut être justifiée.

Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 1, EVRYSDI (risdiplam) est un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et SPINRAZA (nusinersen).

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

Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 3, EVRYSDI (risdiplam) est un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen). ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de type 3.

Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 4, en l'absence de donnée clinique fournie, EVRYSDI (risdiplam) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q de type 4. SPINRAZA (nusinersen) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas d'AMM.

Dans les indications de son AMM, la durée de traitement ainsi que les conditions d'arrêt du traitement par risdiplam ne sont pas connues.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT uniquement dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM (à savoir les patients avec un diagnostic clinique d'amyotrophie spinale (SMA) 5q de Type 4).
Intérêt de santé publique (ISP)	EVRYSDI (risdiplam) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez les patients pré-symptomatiques ayant de 1 à 4 copies du gène SMN2. EVRYSDI (risdiplam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez les patients avec un diagnostic clinique d'amyotrophie spinale de type 1, de type 2 ou de type 3.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. ➔ Chez les patients pré-symptomatiques ayant 1 à 4 copies du gène SMN2 : Compte tenu : – de l'efficacité suggérée du risdiplam dans l'étude RAINBOWFISH, de phase II, monobras, portant sur 26 patients pré-symptomatiques avec 2 copies (n=8), 3 copies (n=13) ou 4 copies et plus (n=5) du gène SMN2, âgés de 1 jour à 6 semaines à l'inclusion, au cours de laquelle, après 52 semaines de traitement 4 patients sur 5 étaient capables de se tenir assis sans soutien pendant 5 secondes, critère de jugement principal de cette étude évalué uniquement dans un sous-groupe de 5 patients ayant 2 copies du gène SMN2 et une CMAP

(amplitude des potentiels d'action musculaire) de 1,5 mV ; cette approche limitative, sur un effectif très réduit et un critère de jugement moins pertinent que la mesure sur 30 secondes, étant discutable pour apprécier la quantité d'effet du risdiplam,

- de l'efficacité suggérée du risdiplam, compte tenu de la nature non comparative de l'étude, sur les critères de jugement secondaires exploratoires évalués, cette fois, sur les 26 patients inclus, avec notamment la proportion de patients capables de se tenir assis sans soutien pendant au moins 30 secondes ou la variation du score HINE-2,
- des résultats de qualité de vie uniquement exploratoires et non interprétables dans l'étude RAINBOWFISH,
- du profil de tolérance du risdiplam qui apparaît favorable dans la population pédiatrique, avec néanmoins un recul limité à 1 an dans l'étude RAINBOWFISH,
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance du risdiplam à moyen et long terme chez les patients pré-symptomatiques, compte tenu d'un recul limité à 1 an dans l'étude RAINBOWFISH,
- des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte ne permettant pas de hiérarchiser les médicaments disponibles pour les patients pré-symptomatiques,
- du besoin médical actuellement non couvert chez les patients pré-symptomatiques avec 4 copies du gène SMN2,

la Commission de la Transparence considère qu'EVRYSDI (risdiplam) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique des patients pré-symptomatiques ayant 1 à 4 copies du gène SMN2.

➔ Chez les patients avec un diagnostic clinique d'amyotrophie spinale de Type 1, Type 2 ou Type 3 :

Compte tenu :

- des résultats exploratoires à 5 ans de la phase d'extension de l'étude FIREFISH, non comparative, chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, qui semblent confirmer ceux initialement évalués par la Commission, avec notamment la proportion de patients pouvant se tenir assis sans soutien pendant 5 secondes,
- des résultats exploratoires à 5 ans de la phase d'extension en ouvert de l'étude SUNFISH, qui était une étude randomisée, versus placebo portant sur une population hétérogène de patients symptomatiques atteints de SMA de type 2 ou 3, âgés de 2 ans à 25 ans à l'inclusion, qui semblent confirmer ceux initialement évalués par la Commission, avec notamment l'évolution du score MFM32,
- des résultats de l'étude observationnelle EPICEAS basée sur les données collectées chez les patients inclus dans le registre SMA France, réalisée à la demande de la Commission, qui suggèrent une stabilisation de la maladie, évaluée par des échelles de développement moteur (MFM32, RULM et HFMSE),
- de l'absence de données sur le développement cognitif et la qualité de vie des patients, pour lesquels aucune évaluation n'était prévue dans les études cliniques,
- du profil de tolérance du risdiplam qui apparaît favorable avec un recul plus important,

la Commission de la Transparence considère qu'EVRYSDI (risdiplam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (III) au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et que ZOLGENSMA (onasemnogene

	abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique des patients symptomatiques avec une SMA de type 1, de type 2, de type 3.
Population cible	La population cible d'EVRYSDI (risdiplam) est estimée à un maximum de 1 200 patients.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude RAINBOWFISH chez les patients pré-symptomatiques, attendus pour 2026, et de toute nouvelle donnée clinique qui serait disponible lors de la soumission du dossier à la Commission, et jugera de la pertinence de réévaluer EVRYSDI (risdiplam) à la lumière de ces nouvelles données.
Recommandations particulières	➔ Conditionnement La Commission souligne que le conditionnement en flacon multidose comportant trois tailles de seringues pour la reconstitution, graduées en ml tandis que la posologie est exprimée en mg/kg, nécessite une conversion favorisant le risque d'erreur médicamenteuse lors de l'administration. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM dans la population pédiatrique. ➔ 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, la Commission recommande que la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS et que l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins spécialistes de la SMA.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	11
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.3 Profil de tolérance	25
3.4 Synthèse des données d'utilisation	27
3.5 Modification du parcours de soins	29
3.6 Programme d'études	30
4. Discussion	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	34
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	34
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	35
5.3 Service Médical Rendu	35
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	37
5.5 Population cible	38
5.6 Demande de données	38
5.7 Autres recommandations de la Commission	39

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Avril 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT et du laboratoire Extension d'indication
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, type 2 ou type 3. Dans son avis du 8/09/2021, considérant l'impact attendu d'EVRYSDI (risdiplam), les incertitudes sur sa place dans la stratégie thérapeutique et le maintien de son efficacité, la Commission demandait à être destinataire dans un délai de 3 ans des données des études en cours (SUNFISH et FIREFISH), des données d'ATU ainsi que des données issues du registre SMA France, mis en place par l'AP-HP et alimenté par l'ensemble des centres de référence de la filière FILNEMUS. De plus, le laboratoire sollicite une réévaluation chez les patients pré-symptomatiques âgés de plus de 2 mois, ainsi qu'une extension d'indication chez les patients âgés de moins de 2 mois dans l'indication de l'AMM (levée de la restriction d'âge).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « EVRYSDI est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2. » Le libellé précédent comportait une restriction « chez les patients âgés de 2 mois et plus » qui a été levée.
DCI (code ATC) Présentations concernées	Risdiplam (M09AX10) EVRYSDI 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable – 1 flacon en verre jaune (brun) + 1 adaptateur pour flacon + 2 seringues orales ambrées graduées réutilisables de 1 mL + 2 seringue orales ambrées graduées réutilisables de 6 mL + 1 seringue orale ambrée graduée réutilisable de 12 mL (CIP : 34009 302 293 8 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 26/03/2021 Date du rectificatif et teneur : 16/08/2023 - Extension d'indication de l'AMM aux patients âgés de moins de 2 mois. Engagements dans le cadre de l'AMM : Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) prospective observationnelle pour mieux évaluer la progression de la maladie à long terme chez les patients atteints de SMA (pré-symptomatiques et symptomatiques) avec 1 à 4 copies du gène SMN2 traités par risdiplam par rapport à l'histoire naturelle de la maladie chez les patients non traités. Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en neurologie ou en neuropédiatrie

	– Statuts particuliers • ATU nominatives dérogatoires délivrées par l'ANSM du 24 mars 2020 au 30 novembre 2020, ATU nominatives protocolisées du 1er décembre 2020 au 5 avril 2021 dans l'indication : « amyotrophie spinale (SMA) de type 1 et 2, en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus ». • ATU de cohorte du 6 avril 2021 au 25 juin 2021 dans l'indication : « traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus ».
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par EVRYSDI (risdiplam) doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SMA. EVRYSDI (risdiplam) est pris une fois par jour par voie orale après un repas, à l'horaire habituel, à l'aide de la seringue orale réutilisable fournie. EVRYSDI (risdiplam) doit être reconstitué par un professionnel de santé (par exemple : pharmacien) avant d'être dispensé. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament des troubles musculo-squelettiques.
Mécanisme d'action	Risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm de la protéine de survie du motoneurone 2 (SMN2) conçu pour traiter la SMA causée par des mutations du gène SMN1 du chromosome 5q qui entraînent un déficit de la protéine SMN.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Aux Etats-Unis, EVRYSDI (risdiplam) est indiqué pour le traitement de l'amyotrophie spinale chez les enfants et les adultes. En Europe, EVRYSDI (risdiplam) est pris en charge dans l'indication AMM au Royaume Uni, en Allemagne et en Espagne ; aux Pays-Bas uniquement chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA et pré-symptomatiques âgés de moins de 25 ans, en Belgique uniquement chez les patients âgés de moins de 2 mois ayant 2 à 4 copies du gène SMN2 et en Italie uniquement chez les patients symptomatiques âgés de plus de 2 mois (en attente de l'évaluation chez les patients pré-symptomatiques)
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué EVRYSDI (risdiplam) dans l'indication : traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2 (Avis du 08/09/2021) et lui a octroyé un SMR : – important chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1, 2 ou 3, – insuffisant chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 4 et jusqu'à 4 copies du gène SMN2, – insuffisant chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 4 copies du gène SMN2, et une ASMR : – de niveau III chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1, de type 2 ou de type 3 (non ambulants),

	– de niveau V chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 3 (ambulants).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 9 avril 2025. • Date d'adoption : 23 avril 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (AFM-Téléthon + ECLAS : Ensemble Contre l'Amyotrophie Spinale de type 1) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie^{1,2}

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 héréditaire³, de transmission autosomique récessive, due à la mutation bi-allélique du gène SMN1 situé sur le chromosome 5q (5q12.2-q13.3). Dans plus de 95 % des cas, il s'agit de délétions homozygotes de l'exon 7 ou des exons 7 et 8 du chromosome 5q mais il peut aussi s'agir de mutations ponctuelles intragéniques.

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

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

En pratique clinique, le diagnostic est généralement évoqué sur la symptomatologie clinique. L'hypotonie, la faiblesse musculaire symétrique et progressive des membres inférieurs et parfois des muscles bulbaires, les troubles de la déglutition et la respiration paradoxale sont les principaux signes cliniques faisant évoquer une SMA. Le diagnostic sera confirmé par des tests génétiques moléculaires. La HAS recommande l'extension du dépistage néonatal à l'amyotrophie spinale (SMA) par la technique de qPCR en population générale⁴.

Dans l'attente de la mise en place de ce dépistage, les nourrissons actuellement diagnostiqués à un stade pré-symptomatique sont très peu nombreux. Le diagnostic de SMA est donc exceptionnellement posé en l'absence de symptômes cliniques. Seuls les nourrissons issus d'une fratrie comportant au moins un enfant atteint de SMA sont en mesure de bénéficier d'un test génétique pour diagnostiquer une forme pré-symptomatique de SMA. A noter que le diagnostic anténatal (prénatal ou

¹ EMA. EVRYSDI : EPAR – Public Assessment report. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysd-epar-public-assessment-report_en.pdf

² Encyclopédie Orphanet Grand Public. L'amyotrophie spinale proximale. Août 2007. Disponible sur : <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/AmyotrophieSpinaleProximale-FRfrPub633v01.pdf>

³ A noter qu'environ 2 % des cas de SMA sont dus à des mutations de novo.

⁴ HAS. Dépistage de l'amyotrophie spinale : Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à l'amyotrophie spinale en population générale en France.Recommandation en santé publique - Mis en ligne le 10 juil. 2024

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^{5, 6} :

- la probabilité de développer un type 1 pour un patient avec 1 copie SMN2 est comprise entre 95 et 100 %, et entre 80 % et 97 % pour les patients avec 2 copies SMN2.
- les SMA avec 3 copies SMN2 sont les moins prédictifs et sont susceptibles de développer un type 2 dans 55 à 80 % des cas mais peuvent également aboutir à des types 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^{7,8,9,10}

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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Munsat TL et al. Meeting report. International SMA Consortium meeting (ISMALC). *Neuromusc. Disord.* 1992; 2: 423-428

⁸ D'Amico A. et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Disease.* 2011; 6: 71.

⁹ Finkel R. S. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014; 83: 810–817.

¹⁰ 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

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

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

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 ZOLGENSMA; 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	Non renseigné
1	< 6 mois	1A : naissance – 2 semaines 1B : < 3 mois 1C : > 3 mois	Pas de station assise possible	< 2 ans	1 an : 40 % 2 ans : 25 % 4 ans : 6 % 10 ans : 0 %	1 (7 %) 2 (73 %) 3 (20 %) 4 (0 %)
2	6–18 mois		Pas de marche possible	20–40 ans	2 ans : 100 % 4 ans : 97 % 20 ans : 93 % 40 ans : 52 %	1 (0 %) 2 (10-15 %) 3 (80 %) 4 (5-10 %)
3	1,5 – 10 ans	3A : < 3 ans 3B : > 3 ans	Marche possible mais régression	Normale	40 ans : 100 %	1 (0 %) 2 (5 %) 3 (50 %) 4 (45 %)
4	> 35 ans		Lent déclin	Normale	NA	Non renseigné

Épidémiologie^{11,12}

En France, l'incidence serait de 15 à 19 patients atteints pour 100 000 naissances (le type le plus fréquent étant la SMA de type 1 qui représente environ 60 % des cas) et le nombre de nouveaux cas annuels de SMA est estimé entre 110 et 140 nouveaux patients par an. En avril 2024, 1 285 patients atteints de SMA avaient été inclus dans le registre SMA France. Parmi eux, 299 (23 %) étaient atteints de SMA de type 1, 492 (38 %) étaient atteints de SMA de type 2 et 465 (36 %) étaient atteints de SMA de type 3. De même, d'après l'étude SMA-Flash de la filière Filnemus¹² réalisée en janvier-février 2018, la population globale de SMA serait d'environ 1 200 patients en France. Parmi eux environ 7 % auraient une SMA de type 1, 47 % auraient une SMA de type 2, et 42 % auraient une SMA de type 3.

¹¹Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares. Données bibliographiques - 01/2020. Disponible sur : <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR>

¹² Andoni Urtizberea, Ferroudja Daidj et le réseau Filnemus. Combien de patients atteints de SMA en France ? Médecine/sciences 2018 ; 34 : 32

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de prise en charge^{13, 14, 15, 16, 17} celle-ci doit être débutée le plus tôt possible, si possible au stade pré-symptomatique, 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.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) a une AMM dans le traitement :

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

SPINRAZA (nusinersen) a une AMM dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.

Dans les indications ayant un SMR suffisant, ces traitements sont actuellement tous pris en charge en France.¹⁸

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ Cuisset J M, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. Revue Neurologique 2012; 168: 902-909.

¹⁶ Waldrop MA, Elsheikh BH. Spinal Muscular atrophy in the treatment era. Neurol Clin; 2020;38 ; 505-518

¹⁷ Glascock J et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):145-158.

¹⁸ 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.

	PRESYMPTOMATIQUE			SYMPTOMATIQUE			
	1 copie du gène SMN2	2 copies du gène SMN2	3 copies du gène SMN2	SMA type 1	SMA type 2	SMA type 3	SMA type 4
SPINRAZA (nusinersen) BIOGEN 3/07/2024	NA (absence de données)	SMR important ISP ASMR III au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)		SMR important ISP ASMR III au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et EVRYSDI (risdiplam).	SMR important ISP ASMR III au même titre que EVRYSDI (risdiplam).	SMR important absence d'ISP ASMR V	SMR insuffisant (absence de données)
ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) NOVARTIS 10/05/2023	SMR important ISP ASMR III au même titre que SPINRAZA (nusinersen)			SMR important ISP ASMR III au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam)	SMR important ISP ASMR V excluant SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam)	SMR insuffisant (absence de données)	Pas AMM
EVRYSDI (risdiplam) ROCHE 08/09/2021 chez les patients âgés de 2 mois et plus	SMR insuffisant chez les patients pré-symptomatiques avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2 (absence de données)			SMR important ISP ASMR III au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)	SMR important ISP ASMR III au même titre que SPINRAZA (nusinersen)	SMR important ISP ASMR III chez les patients non-ambulants ASMR V chez les patients ambulants	SMR insuffisant ¹⁹ (absence de données)

➔ 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.

¹⁹ Dans son avis du 08/09/2021, la Commission avait précisé que l'indication d'EVRYSDI (risdiplam) comprend d'une part, les patients symptomatiques avec une SMA de type 1, 2 et 3 mais également certains patients avec une SMA de type 4 (avec 4 copies du gène SMN2) et, d'autre part, les patients pré-symptomatiques ayant 1 à 4 copies du gène SMN2 et donc susceptibles de développer une SMA de type 1 à 4 au regard de la corrélation existante entre le nombre de copie SMN2 et le phénotype clinique.

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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

→ Evaluation initiale (avis du 8 septembre 2021)

La demande d'inscription d'EVRYSDI (risdiplam) chez les patients âgés de 2 mois et plus reposait principalement sur les résultats d'efficacité et de tolérance de 2 études cliniques, réalisées chez des patients symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA :

- l'étude FIREFISH de phase II/III, non comparative, chez des nourrissons âgés de 1 mois à 7 mois atteints de SMA de type 1, et dont la partie 2 avait pour objectif l'efficacité du risdiplam en termes d'acquisition de la station assise indépendante pendant ≥ 5 secondes ;
- l'étude SUNFISH de phase II/III, comparative versus placebo, en double-aveugle, conduite chez des patients âgés de 2 ans à 25 ans atteints de SMA de type 2 et de type 3, et dont la partie 2 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du risdiplam par rapport au placebo en termes de fonction motrice (évaluée par le score MFM32).

Le laboratoire avait également fourni :

- des données d'efficacité parcellaires d'utilisation en France issues du rapport final d'ATU nominatives protocolisées ;
- les données de tolérance de l'étude de phase II de PK/PD JEWELFISH réalisée chez des patients âgés de 6 mois à 60 ans, symptomatiques, précédemment traités par le modificateur d'épissage SMN2 RO6885247 (dans le cadre de l'étude MOONFISH), olesoxime, nusinersen (SPINRAZA), ou onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA). Les données de tolérance de cette étude sont en ligne avec celles des études FIREFISH et SUNFISH ;
- les résultats de comparaisons indirectes à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez les patients atteints de SMA de type 1 et 2.

Les principaux résultats de ces études examinés dans l'avis du 8 septembre 2021 sont rappelés ci-après.

→ Nouvelles données fournies par le laboratoire

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation et d'extension d'indication aux patients âgés de moins de 2 mois sont :

Chez les patients pré-symptomatiques ayant 1 à 4 copies de SMN2 :

- L'étude clinique RAINBOWFISH (BN40703), de phase II en cours (inclusions terminées), multicentrique, internationale, mono-bras, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le profil pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du risdiplam chez les patients pré-symptomatiques de la naissance à l'âge de 6 semaines avec un diagnostic génétique de SMA mais ne présentant pas encore de symptômes. Une première extraction des résultats de l'étude RAINBOWFISH a été faite lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, à la date du gel de la base de données du 1er juillet 2021.

- Une comparaison indirecte comparant SPINRAZA (étude NURTURE), ZOLGENSMA (étude SPR1NT), et EVRYSDI (étude RAINBOWFISH) en termes d'efficacité (score total HINE-2, score CHOP-INTEND, survie sans évènement, survie globale et développement moteur) chez les patients pré-symptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2.

Chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1 :

- Une actualisation des données de la phase d'extension en ouvert de l'étude FIREFISH issues d'une analyse réalisée à 5 ans (cut-off du 22/12/2023).
- Une actualisation de la comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non ancrée comparant l'efficacité d'EVRYSDI (risdiplam) à celle de SPINRAZA (nusinersen), réalisée à partir des données à long-terme individuelles de l'étude FIREFISH et des données à long-terme agrégées des études ENDEAR et SHINE-ENDEAR. Compte tenu des limites méthodologiques de cette comparaison indirecte, les résultats ne sont pas présentés. A noter que la comparaison indirecte réalisée entre EVRYSDI (risdiplam) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas pu être actualisée, compte-tenu des différences dans les caractéristiques cliniques et démographiques à l'inclusion entre les populations des études cliniques FIREFISH et STRIVE US.

Chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 2 ou 3 :

- Une actualisation des données de la phase d'extension en ouvert de l'étude SUNFISH issues d'une analyse réalisée à 5 ans (cut-off du 02/10/2023).
- Une actualisation de la MAIC non ancrée, comparant l'efficacité d'EVRYSDI (risdiplam) à celle de SPINRAZA (nusinersen), réalisée à partir des données individuelles à long-terme de l'étude SUNFISH et des données à long-terme agrégées issues des études CHERISH et SHINE-CHERISH, chez les patients avec une SMA de type 2. Compte tenu des limites méthodologiques de cette comparaison indirecte, les résultats ne sont pas présentés.

Le laboratoire a également fourni :

- Les résultats de l'étude EPICEAS, observationnelle, longitudinale, rétrospective, descriptive basée sur les données collectées chez les patients inclus dans le registre SMA France et ayant débuté un traitement par EVRYSDI (risdiplam) entre le 24 avril 2020 et le 30 juin 2023, et dont l'objectif était de décrire l'utilisation en vie réelle d'EVRYSDI (risdiplam).
- Une actualisation des données de vie réelle collectées au cours des ATU nominatives protocolisées et de l'ATU de cohorte, entre le 1er décembre 2020 et le 25 juin 2021. Le registre SMA France inclut également des patients ayant reçu EVRYSDI (risdiplam) dans le cadre des ATU.

Tableau 2. Données disponibles pour EVRYSDI

	SMA type 1	SMA type 2	SMA type 3	SMA pré-symptomatique avec 1 à 4 copie SMN2
Etudes cliniques	Analyse à 5 ans de l'étude de phase III FIREFISH (partie 2)	Analyse à 5 ans de l'étude de phase III SUNFISH (partie 2)		Etude de phase II RAINBOWFISH, non comparative
Comparaisons indirectes	Comparaison indirecte versus SPINRAZA avec les données issues des études FIREFISH versus ENDEAR, SHINE-ENDEAR	Comparaison indirecte versus SPINRAZA avec les données issues des études SUNFISH versus CHERISH, SHINE-CHERISH		Comparaison indirecte de SPINRAZA (étude NURTURE), ZOLGENSMA (étude SPR1NT), et EVRYSDI (étude RAINBOWFISH)
Données de tolérance	– Etudes cliniques FIREFISH et SUNFISH – PGR : version 2.0 du 11 janvier 2024 – PSUR : période allant d'août 2023 à février 2024			– PGR – PBRER – RCP
Données d'utilisation	– Registre SMA France (étude EPICEAS) – Rapport final d'ATU			

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données précédemment évaluées (Avis de la Commission de la Transparence du 8 septembre 2021)

Les études FIREFISH et SUNFISH ont été réalisées en deux parties distinctes, la 1ère partie (exploratoire) ayant évalué la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la dose optimale du risdiplam à utiliser dans la partie 2 et la 2ème partie (confirmatoire) évaluant l'efficacité du risdiplam à la dose sélectionnée dans la partie 1.

Etude FIREFISH – patients symptomatiques atteints de SMA de type 1

Il s'agit d'une étude de phase II/III, non comparative, multicentrique, internationale, dont l'objectif principal de la partie 2 était d'évaluer l'efficacité en termes d'acquisition de la station assise indépendante pendant ≥ 5 secondes après 12 mois de traitement chez des nourrissons âgés de 1 mois à 7 mois avec un diagnostic de SMA de type 1.

Dans la partie 2 de l'étude, les patients recevaient le risdiplam à la dose validée dans la partie 1 soit une dose de 0,2 mg/kg pour les patients < 2 ans, de 0,25 mg/kg pour les patients ≥ 2 ans de moins de 20 kg et une dose fixe de 5 mg pour les patients ≥ 2 ans de plus de 20 kg conformément à la posologie validée par l'AMM.

Au total, 41 patients ont été inclus dans la partie 2 de l'étude (population ITT). Il s'agissait en majorité de filles (53,7 %), d'âge médian 5,3 mois (min – max : 2,2 – 6,9). Les patients avaient un poids médian de 6,60 kg (seuls 29,3 % avaient un poids $> 50^{\text{ème}}$ percentile selon âge) et une taille médiane de 66,2 cm (plus de 63 % avaient une taille $> 50^{\text{ème}}$ percentile selon âge). Conformément aux critères d'inclusion, 100 % des patients avaient un diagnostic génétique de SMA de type 1 (délétion homozygote du gène SMN1 ou hétérozygotie composite prédictive de la perte de fonction du gène SMN1) et avaient 2 copies du gène SMN2. Les patients étaient naïfs de traitement pour la SMA. L'âge d'apparition des premiers symptômes était de 1,64 mois, plus d'un patient sur deux avait une hypotonie (56 %) et 95 % n'avaient aucune fonction motrice acquise. Néanmoins, les patients avaient en majorité une atteinte légère à modérée car tous les patients (sauf un) étaient capables de déglutir, 80 % s'alimentaient exclusivement oralement, aucun patient n'était trachéotomisé et plus de 70 % d'entre eux ne nécessitaient aucune assistance ventilatoire.

Le critère de jugement principal de la partie 2 de l'étude FIREFISH était la proportion de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes après 12 mois de traitement (item 22 de l'échelle BSID-III) selon l'évaluation par un comité de revue indépendant dans la population ITT. A la date de l'analyse principale (cut-off du 14 novembre 2019), le pourcentage de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes à l'issue des 12 mois de traitement était de 29,3 % ($n = 12/41$; IC90% [17,8 ; 43,1]).

A noter que ce pourcentage a été comparé à une valeur théorique d'évolution naturelle de la maladie chez des patients non traités (critère de performance) prédéfinie au protocole. Ce critère de performance a été fixé à 5 % en raison des études disponibles suggérant qu'aucun patient n'est capable d'atteindre cette étape du développement moteur en l'absence de traitement. La différence, par rapport à cette valeur théorique était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % ($p < 0,0001$).

Les données à 24 mois (analyse actualisée du 12 novembre 2020) sur le critère de jugement principal ont suggéré une proportion de patients répondeurs (capables de s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes à 24 mois) de 61,0 %.

Dans cette étude, plusieurs critères de jugement secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des

tests. Les résultats sur ces critères ont rapporté qu'à 12 mois, 56,1 % des patients avaient un score $\geq$ 40 sur l'échelle CHOP-INTEND et que 90,2 % des patients avaient eu une amélioration d'au moins 4 points sur cette échelle. De plus, 78,0 % des patients avaient acquis les étapes motrices évaluées par l'échelle HINE-2. Les 3 autres critères de jugement secondaires hiérarchisés sont relatifs à l'échelle BSID-III et ont été évalués à 24 mois. A cette date 43,9 % des patients pouvaient s'asseoir sans soutien pendant 30 secondes mais aucun patient ne pouvait se tenir debout ou marcher. A l'exception de ces deux derniers critères, les différences par rapport aux valeurs théoriques prédéfinies au protocole sur la base de la littérature disponible étaient statistiquement significatives au risque d'erreur alpha 5 %.

De nombreux autres critères de jugement secondaires d'efficacité ont été évalués dans l'étude FIREFISH. Néanmoins, en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests ceux-ci sont considérés comme exploratoires. A titre purement informatif, le nombre de patients encore en vie à 24 mois était de 92,7 % ($n = 38/41$; IC90% [82,2 ; 97,1] ; 3 patients décédés en raison de complications respiratoires) et le pourcentage de patients en vie sans ventilation permanente était de 85,4 % ($n = 35/41$; IC90% [73,4 ; 92,2]).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée dans l'étude FIREFISH.

Etude SUNFISH – patients symptomatiques atteints de SMA de type 2 et de type 3

L'étude SUNFISH est une étude clinique de phase II/III, randomisée, comparative vs placebo, réalisée en double aveugle et en groupes parallèles, multicentrique, internationale, dont l'objectif principal de la partie 2 était d'évaluer l'efficacité du risdiplam par rapport au placebo en termes de fonction motrice évaluée par le score MFM32 à 12 mois chez des enfants de 2 à 25 ans avec un diagnostic de SMA de type 2 et de type 3. A noter que les patients de type 3 inclus étaient non ambulants, c'est à dire incapables de marcher sans soutien sur une distance $\geq$ 10 mètres.

Dans la partie 2 de l'étude, les patients ont reçu le risdiplam à la dose de 0,25 mg/kg pour les patients $\geq$ 2 ans de moins de 20 kg et une dose fixe de 5 mg pour les patients $\geq$ 2 ans de plus de 20 kg conformément à la posologie validée par l'AMM.

Au total, 180 patients ont été inclus dans la partie 2 de l'étude et randomisés selon un ratio 2:1, 120 patients dans le groupe risdiplam et 60 dans le groupe placebo (population ITT). La randomisation était stratifiée sur l'âge (2 à 5 ans, 6 à 11 ans, 12 à 17 ans, 18 à 25 ans).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient globalement comparables entre les groupes. Au total, 50,6 % étaient des filles, d'âge médian 9 ans (min-max : 2-25) (seulement 8 patients [13,3 %] avaient entre 18 et 25 ans). Une majorité des patients était atteinte de SMA de type 2 (71,1 %) et 87,2 % avaient 3 copies du gène SMN2 (4 patients [2,2 %] avaient 2 copies et 18 [10,0 %] avaient 4 copies SMN2). L'âge d'apparition des premiers symptômes était de 15,5 mois (18,5 mois dans le groupe placebo vs 14,1 mois dans le groupe risdiplam).

Environ 90 % et 98 % des patients inclus n'étaient pas capables de se tenir debout et de marcher. Plus de patients du groupe placebo avaient une scoliose (73,3 % vs 63,3 %) mais moins de patients avaient eu une fracture (11,7 % vs 20,9 %).

Les scores moyens de fonction motrice MFM32, HFMSE et RULM étaient plus faibles et la présence de scoliose plus importante dans les sous-groupes d'âge avancé.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du score de mesure de la motricité MFM32 total à 12 mois par rapport à l'inclusion dans la population ITT. Pour rappel, le score total MFM32 moyen à l'inclusion (échelle de 0 à 100) était de 45,48 points dans le groupe risdiplam et de 47,35 points dans le groupe placebo. A la date de l'analyse principale (6 septembre 2019) quand tous les patients avaient été suivis au moins 12 mois, la variation moyenne du score MFM32 total était de 1,36 points (ET = 0,38) dans le groupe risdiplam et de -0,19 points (ET = 0,52) dans le groupe placebo,

soit une différence statistiquement significative de 1,55 points entre les deux groupes (IC95% [0,30 ; 2,81] ; $p = 0,0156$).

Une séquence d'analyse hiérarchique a été mise en place pour les premiers critères jugement secondaires afin de contrôler le risque d'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests. La supériorité du risdiplam par rapport au placebo a été démontrée de façon statistique significative sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, le pourcentage de patients avec une augmentation d'au moins 3 points du score total MFM32 par rapport à l'inclusion (38,3 % vs 23,7 % ; OR = 2,35 ; IC95% [1,01 ; 5,44] ; $p = 0,0469$) ainsi que sur la variation moyenne du score de capacité fonctionnelle des membres supérieurs RULM total (1,61 points vs 0,02 point ; $\Delta = 1,59$; IC95% [0,55 ; 2,62] ; $p = 0,0469$). Aucune différence n'a été mise en évidence sur les critères suivants (scores de motricité HFMSE et capacité respiratoire forcée FCV). La séquence hiérarchique a donc été interrompue et les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée dans l'étude SUNFISH.

Comparaisons indirectes à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez les patients atteints de SMA de type 1

En l'absence de comparaison directe par rapport aux alternatives disponibles en raison de développements concomitants, le laboratoire a effectué deux comparaisons indirectes avec ajustement par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Une comparaison indirecte suggère la supériorité du risdiplam par rapport au nusinersen et aux traitements de support sur la survie sans ventilation permanente sur le score HINE-2 et sur la capacité à s'asseoir de façon indépendante et l'absence de supériorité sur la survie globale par rapport au nusinersen.

Une autre comparaison indirecte suggère l'absence de supériorité du risdiplam par rapport à l'onasemnogene abeparvovec sur la survie sans ventilation permanente et sur la capacité à s'asseoir de façon indépendante.

Cependant, le niveau de preuve de ces comparaisons est fortement impacté par les nombreuses limites méthodologiques soulevées. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée de leurs résultats.

Comparaison indirecte à SPINRAZA (nusinersen) chez les patients atteints de SMA de type 2

Une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) a été réalisée afin de comparer l'efficacité du risdiplam à celle du nusinersen chez les patients atteints de SMA de type 2. Les données relatives au risdiplam sont les données individuelles issues de l'étude SUNFISH (patients inclus dans la partie 2). Les données relatives au nusinersen sont les données agrégées issues de la publication de l'étude CHERISH.

Après appariement, les résultats ne suggèrent pas de différence entre le risdiplam et le nusinersen :

- La variation moyenne du score RULM après 12 mois de traitement par rapport à l'inclusion était de 0,8 pour les patients du groupe SUNFISH et de 0,7 pour les patients du groupe CHERISH.
- Le pourcentage de patients avec une variation du score RULM ≥ 2 points après 12 mois de traitement par rapport à l'inclusion était de 64 % dans le groupe SUNFISH et de 56 % dans le groupe CHERISH.

Aucune conclusion ne peut cependant être tirée de ces résultats en raison des limites méthodologiques soulevées.

3.2.2 Résultats actualisés à 5 ans de l'étude non comparative FIREFISH chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, âgés de 1 mois à 7 mois

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/III, non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du risdiplam en termes d'acquisition de la station assise indépendante pendant ≥ 5 secondes après 12 mois de traitement (partie 2) chez des enfants âgés de 1 mois à 7 mois atteints de SMA de type 1. A l'issue des 24 premières semaines de traitement, tous les patients ont pu entrer dans la phase d'extension à long terme.

La partie 2 de l'étude a débuté le 13 mars 2018 (1^{er} patient inclus) ; l'analyse principale a eu lieu le 14 novembre 2019, et une analyse supplémentaire a eu lieu à 5 ans (le 22 décembre 2023).

Traitements reçus

Tous les patients de l'étude ont reçu le traitement par risdiplam.

Population de l'étude

Aucun nouveau patient n'a été inclus dans l'étude FIREFISH depuis le gel du 14 novembre 2019 (analyse principale).

Au total, 41 patients atteints de SMA de type 1 ont été inclus dans la partie 2 de l'étude FIREFISH avec comparaison à des seuils cliniques historiques définis sur des données de deux cohortes historiques d'enfants non traités.

Lors de l'analyse principale à 12 mois (data cut-off du 12 novembre 2020), 3 (7,3 %) patients étaient décédés. Ces 3 décès étaient en lien avec les complications respiratoires de la SMA.

Ainsi, 38 (92,7 %) patients ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert. Parmi eux, 36 (87,8 %) ont terminé l'étude (jusqu'à 60 mois de traitement par risdiplam).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion, les critères de jugement sont présentés au paragraphe 2.2.1.

Résultats d'efficacité à 60 mois (analyse exploratoire)

Après 60 mois de traitement, 63,4 % des patients (n=26) pouvaient se tenir assis sans soutien plus de 5 secondes.

L'évolution entre les mois 12 et 60 est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Résultats sur le critère de jugement principal – Etude FIREFISH

Fonction motrice, n (%) [IC90%]	12 mois (n = 41)	24 mois (n = 41)	36 mois (n = 41)	48 mois (n = 41)	60 mois (n = 41)
Patients pouvant se tenir assis sans soutien ≥ 5 secondes	12 (29,3) [17,8 ; 43,1]	25 (61,0) [46,9 ; 73,8]	25 (61,0) [46,9 ; 73,8]	27 (65,9) [51,9 ; 78,0]	26 (63,4) [49,4 ; 75,9]

Tableau 4. Résultats sur les critères de jugement secondaires – Etude FIREFISH

Critères de jugement secondaires	12 mois (n = 41)	24 mois (n = 38)	36 mois (n = 36)	48 mois (n = 36)	60 mois (n = 36)
Proportion de patients atteignant un score CHOP-INTEND ≥ 40 points	56,1 % n=23	75,6 % N=31	65,9 % N=27	70,7 % N=29	65,9 N=27
IC90 %	[42,1 ; 69,4]	[62,2 ; 86,1]	[51,9 ; 78,0]	[56,9 ; 82,2]	[51,9 ; 78,0]
Proportion de patients avec une amélioration > 4 points du score CHOP- INTEND	90,2 % N=37	81 % N=33	78 % N=33	80,5 % N=33	70,7 % N=29
IC 90 %	[79.1 ; 96.6]	[61.6 ; 93.2]	[64.8 ; 88.0]	[67.5 ; 89.9]	[56.9 ; 82.2]
Proportion de patients acquérant les étapes motrices – échelles HINE-2	78,0 % N=32	85,4 % N=35	78,0 % N=32	80,5 % N=33	78,0 % N=32
IC90 %	[64,8 ; 88,0]	[73,2 ; 93,4]	[64,8 ; 88,0]	[67,5 ; 89,9]	[64,8 ; 88,0]
Proportion de patients pouvant se tenir assis sans soutien ≥ 30 secondes	17,1 % N=7	43,9 % n=18	58,5 % n=24	63,4 % n=26	61,0 % N=25
IC90 %	[8,30 ; 29,7]	[30,6 ; 57,9]	[44,5 ; 71,6]	[49,4 ; 75,9]	[46,9 ; 73,8]
Proportion de patients pouvant se tenir debout seul	0	0	0	4,9 % N=2	7,3 % N=3
IC 90 %	[0 ; 7,1]	[0 ; 7,1]	[0 ; 7,1]	[0,9 ; 14,6]	[2,0 ; 17,8]
Proportion de patients pouvant marcher sans aide	0	0	0	2,4 % N=1	0
IC 90 %	[0 ; 7,1]	[0 ; 7,1]	[0 ; 7,1]	[0,1 ; 11,1]	[0 ; 7,1]
Survie globale	92,7 [82.2, 97.1]	92,7 [82.2, 97.1]	92,7 [82.2, 97.1]	92,7 [82.2, 97.1]	92,7 [82.2, 97.1]
Proportion de patients vivant sans ventilation permanente	85,4 (73.4, 92.2)	82,9 (70.5, 90.4)	82,9 (70.5, 90.4)	77,9 (64.9, 86.6)	77,9 (64.9, 86.6)
Proportion de patients ne nécessitant pas d'assistance respiratoire	24,4 % N=10	19,5 % N=8	17,1 % N=7	22% N=9	22% N=9
IC 90 %	[13,9 ; 37,9]	[10,1 ; 32,5]	[8,3 ; 29,7]	[12 ; 35,2]	[12 ; 35,2]
Proportion de patients capables de s'alimenter oralement	82,9 % N=33	85,4 % N=35	70,7 % N=29	78 % N=31	73,2 % N=30
IC 90 %	[70.3 ; 91.7]	[73.2 ; 93.4]	[56.9 ; 82.2]	[64.8 ; 88.0]	[59.5 ; 84.2]

Qualité de vie

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

3.2.3 Résultats actualisés à 5 ans de l'étude versus placebo SUNFISH chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 2 ou de type 3

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique de phase II/III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, multicentrique, internationale, dont l'objectif principal de la partie 2

était d'évaluer l'efficacité du risdiplam en termes de fonction motrice évaluée par le score MFM32 à 12 mois chez des enfants de 2 à 25 ans avec un diagnostic de SMA de type 2 et de type 3 non ambulants, c'est à dire incapables de marcher sans soutien sur une distance ≥ 10 mètres. Après randomisation, les patients recevaient pendant une durée maximale de 24 mois le risdiplam à la dose validée dans la partie 1 ou le placebo. L'analyse principale a eu lieu après que tous les patients eurent été suivis au moins 12 mois. A l'issue des 12 premiers mois les patients du groupe placebo recevaient le risdiplam jusqu'au 24ème mois (l'aveugle était maintenu). A l'issue des 24 semaines de traitements en double aveugle, tous les patients ont pu entrer dans la phase d'extension à long terme en ouvert pendant 5 ans maximum.

La partie 2 de l'étude a débuté le 13 mars 2018 (1er patient inclus) ; l'analyse principale a eu lieu à 12 mois (cut-off du 09 janvier 2019) et une analyse supplémentaire à 24 mois (cut-off du 15 janvier 2020). Les résultats présentés ci-dessous sont issus d'une analyse supplémentaire, exploratoire, à 60 mois (cut-off du 02 octobre 2023).

Traitements reçus

Au total, 180 patients ont été randomisés dans la partie 2 de l'étude SUNFISH, 120 dans le groupe risdiplam et 60 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

Après les 12 premiers mois de traitement, tous les patients recevaient du risdiplam.

Population de l'étude

Aucun nouveau patient n'a été inclus dans l'analyse SUNFISH depuis le gel du 09 janvier 2019 (analyse principale).

Parmi ceux-ci, à la date de l'analyse principale (cut-off du 6 septembre 2019), 176 patients avaient terminé la période de traitement de 12 semaines en double aveugle (117 dans le groupe risdiplam et 59 dans le groupe placebo) et 4 patients ont arrêté prématurément l'étude (3 patients du groupe risdiplam et 1 patient du groupe placebo). A noter qu'au cours de la deuxième année, 2 patients supplémentaires ont arrêté prématurément l'étude dans le groupe risdiplam.

Au total, 103 patients du groupe risdiplam et 53 patients du groupe placebo ont terminé la phase d'extension. Un décès a été rapporté dans le groupe risdiplam.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion, les critères de jugement sont présentés au paragraphe 2.2.1.

Résultats d'efficacité à 60 mois (analyse exploratoire)

Variation du score MFM32

Chez les patients traités par risdiplam depuis le début de l'étude, la variation moyenne du score total de la MFM32 par rapport à la valeur initiale était de -0,08 (7,4) à la semaine 260. Parmi ces patients, 42,6 % (49/115) ont obtenu une modification du score total MFM32 de > 0 par rapport à la valeur initiale, ce qui représente une stabilisation ou une amélioration de la fonction motrice, et 28,7 % (33/115) des patients ont obtenu une amélioration ≥ 3 du score total MFM32 par rapport à la valeur initiale.

Chez les patients initialement assignés au groupe placebo et qui ont reçu du risdiplam au mois 12, le changement moyen par rapport à la valeur initiale du score total MFM32 était de 1,86 (5,85) après 4 ans de traitement (semaine 208). Parmi eux, 41,4 % (24/58) des patients ont obtenu une stabilisation ou une amélioration de la fonction motrice (changement supérieur ou égal à 0 du score total de la

MFM32 par rapport à l'état initial), et 17,2 % (10/58) des patients ont obtenu une amélioration ≥ 3 du score total MFM32 à la semaine 208.

Tableau 5. Résultats sur les critères de jugement secondaires à 5 ans – Etude SUNFISH²⁰

	Risdiplam (N = 120)	Placebo / Risdiplam (N = 59)
Variation du score MFM32 total ≥ 3 points par rapport à l'inclusion		
Nombre de patients évaluable	94	51
N (%) [IC95%]	33 (28,7) [20,65 ; 37,88]	10 (17,2) [8,59 ; 29,43]
Score RULM total par rapport à l'inclusion		
Nombre de patients évaluable	98	52
Variation moyenne (ET) [IC95%]	2,11 (5,50) [1,01 ; 3,21]	0,77 (3,89) [-0,31 ; 1,85]
Score HFMSE total par rapport à l'inclusion		
Nombre de patients évaluable	95	50
Variation moyenne (ET) [IC95%]	-0,77 (6,96) [-2,19 ; 0,65]	-2,64 (5,91) [-4,32 ; -0,96]
Score FVC par rapport à l'inclusion		
Nombre de patients évaluable	65	35
Variation moyenne (ET) [IC95%]	-18,15 (17,29) [-22,44 ; -13,87]	-9,49 (23,67) [-17,62 ; -1,35]
Score SMAIS-ULM par rapport à l'inclusion		
Nombre de patients évaluable	99	49
Variation moyenne (ET) [IC95%]	2,65 (5,86) [1,48 ; 3,82]	2,73 (7,06) [0,71 ; 4,76]

Qualité de vie

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

3.2.4 Etude RAINBOWFISH chez les patients pré-symptomatiques avec 1 à 4 copies du gène SMN2

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, monobras, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité, la tolérance et le profil PK/PD du risdiplam chez les patients pré-symptomatiques de la naissance jusqu'à l'âge de 6 semaines, avec un diagnostic génétique de SMA mais n'ayant pas encore de symptômes.

La durée de l'étude était de 24 mois avec un suivi ouvert de la tolérance d'au moins 36 mois supplémentaires.

L'étude a débuté le 07/08/2019 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 22/02/2023.

²⁰ L'inclusion correspond à la dernière évaluation précédant la première dose de risdiplam. Chez les patients traités par risdiplam dès le début de l'étude, la variation par rapport à l'inclusion présentée correspond à la variation observée après 5 ans de traitement par risdiplam (semaine 260). Chez les patients initialement randomisés dans le groupe placebo et ayant initié le traitement par risdiplam à la semaine 52 de l'étude, la variation par rapport à l'inclusion présentée correspond à la variation observée après 4 ans de traitement par risdiplam (semaine 208).

Traitements reçus

Les patients ont reçu du risdiplam administré par voie orale, une fois par jour pendant deux ans.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des enfants, dès la naissance et jusqu'à 6 semaines, ayant un diagnostic génétique de SMA 5q autosomique récessive, avec confirmation d'une délétion homozygote ou la présence d'une hétérozygotie composite prédictive d'une perte de fonction du gène SMN2, quel que soit le nombre de copies du gène SMN2.

A la date du gel de la base de données du 20/02/2023, 26 patients ont été inclus dans l'étude RAINBOWFISH. Parmi ces 26 patients, 25 ont terminé les 12 premiers mois de traitement. Trois patients (11,5 %) ont arrêté le traitement (1 patient a arrêté au cours des 12 premiers mois et les 2 autres entre les 12 et 24 mois). Ces 3 patients ont changé de traitement pour ZOLGENSMA.

Au total, 11 patients ont terminé les 24 mois de traitement, 10 sont entrés dans la phase d'extension en ouvert, et seuls 3 patients ont commencé la période de suivi de la tolérance.

Parmi la population ITT, 8 patients avaient 2 copies du gène SMN2, 13 patients avaient 3 copies, et 5 avaient 4 copies ou plus. Aucun patient n'avait qu'une seule copie du gène SMN2.

Parmi les 26 patients inclus dans l'étude RAINBOWFISH, 10 d'entre eux étaient des garçons (38,5 %) et 16 des filles (61,5 %). L'âge moyen à l'inclusion était de $27,5 \pm 7,1$ jours. Le score moyen CHOP-INTEND dans la population ITT était de 50, le score moyen HINE-2 était de 2,54.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes après 12 mois de traitement (item 22 de la sous échelle de motricité globale de l'échelle BSID-III), évalué par un comité de relecture indépendant.

La population d'analyse de l'efficacité sur le critère de jugement principal est définie comme les patients de la population ITT ayant 2 copies du gène SMN2 et une CMAP (amplitude des potentiels d'action musculaire) $\geq 1,5$ mV; cela représente 5 patients sur les 8 patients inclus.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et seuls ceux d'intérêt clinique sont présentés.

Résultats sur le critère de jugement principal (population d'efficacité)

Après 52 semaines de traitement, 4 des 5 patients étaient capables de se tenir assis sans soutien pendant au moins 5 secondes.

Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha (population ITT)

Les résultats sur les critères de jugement secondaires d'intérêt clinique sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Résultats sur les critères de jugement secondaires – Etude RAINBOWFISH

Critères de jugement secondaires	Nombre de copies du gène SMN2			
	2	3	≥ 4	Total
Développement moteur (échelle BSID-III)	(n = 8)	(n = 13)	(n = 5)	(n = 26)
Proportion de patients capables de se tenir assis sans soutien pendant au moins 5 secondes (échelle BSID-III, item 22), % [IC90%] à 12 mois	87,5 % [52,9 ; 99,4] p<0,0001b	100,0 % [79,4 ; 100,0] p<0,0001b	100,0 % [54,9 ; 100,0] p<0,0001b	96,2 % [83,0 ; 99,8] p<0,0001b
Proportion de patients capables de se tenir assis sans soutien pendant au moins 30 secondes (échelle BSID-III, item 26) % [IC90%] à 12 mois	87,5 % [52,9 ; 99,4] p<0,0001b	69,2 % [42,7 ; 88,7] p<0,0001b	100,0 % [54,9 ; 100,0] p<0,0001b	80,8 % [63,7 ; 92,1] p<0,0001b
Développement moteur (échelle HINE-2)	(n = 8)	(n = 13)	(n = 4)	(n = 25)
Score HINE-2 médian (intervalle) à 12 mois	19,0 (4,0 ; 26,0)	25,0 (21,0 ; 26,0)	24,5 (22,0 ; 26,0)	24,0 (4,0 ; 26,0)
Proportion de patients pouvant s'asseoir (évalué par l'échelle HINE-2), %				
Incapable de s'asseoir	12,5 %	-	-	4,0 %
Station assise	12,5 %	-	-	4,0 %
Pivote (rotations)	75,0 %	100 %	100 %	92,0 %
Proportion de patients pouvant se retourner (évalué par l'échelle HINE-2), %				
Incapable de se retourner	12,5 %	-	-	4,0 %
Rouler sur le côté	12,5 %	-	-	4,0 %
Position ventrale à position dorsale	25,0 %	-	-	8,0 %
Position dorsale à position ventrale	50,0 %	100 %	100 %	84,0 %
Proportion de patients pouvant ramper (évalué par l'échelle HINE-2), %				
Incapable de lever la tête	25,0 %	-	-	8,0 %
Sur les coudes	12,5 %	-	-	4,0 %
Sur les mains tendues	12,5 %	-	-	4,0 %
Rampe à plat sur l'abdomen	12,5 %	-	-	4,0 %
Marche à 4 pattes	37,5 %	100 %	100 %	80,0 %
Proportion de patients pouvant se tenir debout (évalué par l'échelle HINE-2), %				
Incapable de porter son poids	50,0 %	-	-	16,0 %
Station debout avec support	37,5 %	23,1 %	50,0 %	32,0 %
Station debout sans support	12,5 %	76,9 %	50,0 %	52,0 %
Proportion de patients pouvant marcher (évalué par l'échelle HINE-2), %				
Rebond	25,0 %	-	-	8,0 %
Marche en prenant appui	-	23,1 %	25,0 %	16,0 %
Marche en autonomie	12,5 %	69,2 %	50,0 %	48,0 %
Non testé	50,0 %	7,7 %	25,0 %	24,0 %
Ne marche pas	12,5 %	-	-	4,0 %
Fonction motrice (score CHOP-INTEND)	(n = 8)	(n = 13)	(n = 4*)	(n = 25)
Score CHOP-INTEND médian (intervalle) à 12 mois	56,00 (35,0 ; 64,0)	64,0 (62,0 ; 64,0)	63,5 (60,0 ; 64,0)	64,0 (35,0 ; 64,0)

Critères de jugement secondaires	Nombre de copies du gène SMN2			
	2	3	≥ 4	Total
Proportion de patients atteignant un score CHOP-INTEND ≥ 40, % [IC90%]	75,0 % [40,0 ; 95,4]	100 % [79,4 ; 100]	100 % [47,3 ; 100]	92,0 % [76,9 ; 98,6]
Proportion de patients atteignant un score CHOP-INTEND ≥ 50, % [IC90%]	75,0 % [40,0 ; 95,4]	100 % [79,4 ; 100]	100 % [47,3 ; 100]	92,0 % [76,9 ; 98,6]
Proportion de patients atteignant un score CHOP-INTEND ≥ 60, % [IC90%]	37,5 % [11,1 ; 71,1]	100 % [79,4 ; 100]	100 % [47,3 ; 100]	80,0 % [62,5 ; 91,8]
Variation du score CHOP-INTEND, médiane (intervalle)	9,5 (-6,0 ; 20,0)	8,0 (2,0 ; 20,0)	16,0 (8,0 ; 19,0)	10,0 (-6,0 ; 20,0)
Degré d'innervation				
Variation de l'amplitude CMAP c (mV), médiane (intervalle)	0,5 (-1,6 ; 3,4)	2,00 (-0,7 ; 5,5)	2,20 (0,6 ; 4,3)	1,35 (-1,6 ; 5,5)
Développement de signes cliniques évocateurs de la SMA				
Proportion de patients avec des signes cliniques évocateurs de la SMA à 12 mois [IC90%]	12,5 % [0,6 ; 47,1]	-	-	3,8 % [0,2 ; 17,0]
Nutrition				
Proportion de patients pouvant se nourrir par voie orale, % [IC90%]	87,5 % [52,93 ; 99,36]	100 % [79,4 ; 100]	100 % [54,9 ; 100]	96,2 % [83,0 ; 99,8]
Proportion de patients pouvant déglutir, % [IC90%]	100 % [68,8 ; 100]	100 % [79,4 ; 100]	100 % [54,9 ; 100]	100 % [89,1 ; 100]
Survie et survie sans ventilation				
Proportion de patients en vie sans ventilation permanente, % [IC90%]	100 % [100 ; 100]	100 % [100 ; 100]	100 % [100 ; 100]	100 % [100 ; 100]

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude RAINBOWFISH dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire ITQOL-SF47 (Infant Toddler Quality of Life Questionnaire – 47-item short-form version). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.5 Comparaison indirecte à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez les patients pré-symptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2

Il s'agit d'une comparaison indirecte reprenant les données de 3 études portant chez les patients pré-symptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2 : l'étude de phase II NURTURE avec SPINRAZA (nusinersen), l'étude de phase III SPR1NT avec ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et l'étude de phase II RAINBOWFISH pour EVRYSDI (risdiplam).

L'étude NURTURE avait inclus 25 patients, dont 15 ayant 2 copies du gène SMN2 et 10 patients ayant 3 copies du gène ; dans l'étude SPR1NT, 29 patients étaient inclus, dont 14 avec 2 copies du gène, et 15 avec 3 copies ; dans l'étude RAINBOWFISH, 8 patients avaient 2 copies du gène SMN2, 13 patients avaient 3 copies, et 5 avaient 4 copies ou plus. Les patients inclus dans les différentes études

étaient des nourrissons pré-symptomatiques ayant 2 à 3 copies du gène SMN2. Les populations étaient hétérogènes d'une étude à l'autre.

Selon les études, l'efficacité a été évaluée selon les échelles suivantes : BSID-III, HINE-2, CHOP-INTEND et les critères suivants : survie sans événement, survie globale et de l'atteinte des étapes de développement de l'OMS. Aucune comparaison de la tolérance n'était prévue.

Il s'agit d'une comparaison indirecte non ajustée, essentiellement en termes d'efficacité aux données de SPINZARA (du fait de mesures à M18 et non M12 pour ZOLGENSMA). L'hétérogénéité des populations traitées mise en avant par le laboratoire interdit *ipso facto* l'interprétation en termes causal des comparaisons effectuées, de plus multiples (sur plusieurs critères, avec tests répétés à différents temps de mesure). Compte tenu de la méthodologie, les résultats ne sont pas interprétables et ne sont donc pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

Données à 5 ans issues de l'étude clinique FIREFISH (SMA de type 1)

La tolérance a été évaluée sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de risdiplam au cours des parties 1 et 2 de l'étude FIREFISH, soit 62 patients (dont 21 patients inclus dans la partie 1 de l'étude, et 41 patients inclus dans la partie 2 de l'étude). A la date d'extraction finale au 22 décembre 2023, la durée moyenne d'exposition au risdiplam était 55 ($\pm$ 16) mois.

Au total, 100 % des patients ont rapporté un événement indésirable (EI), dont 82,3 % d'EI graves (EIG) ; 1 EI a conduit à l'arrêt du traitement, et 5 EI (8,1 %) ont entraîné une modification de la dose.

Au cours de la période d'exposition au traitement, les EI les plus fréquemment rapportés ont été la pyrexie (64,5 %), des infections des voies aériennes supérieures (62,9 %), des pneumonies (50,0 %), des cas de constipation (25,8 %), de diarrhée (25,8 %) et des rhinopharyngites (25,8 %).

Les EIG les plus fréquents étaient une pneumonie (45,2 %), une détresse respiratoire (9,7 %), des pneumonies virales (8,1 %), une insuffisance respiratoire (8,1 %), des infections des voies respiratoires (6,5 %) et une insuffisance respiratoire aigüe (6,5 %).

Sept (11,3 %) décès sont survenus au cours de l'étude : pour 6 (9,7 %) patients, la cause de décès était la progression de la maladie, et pour 1 (1,6 %) patient, une pneumonie a causé le décès.

Le profil de tolérance était cohérent avec celui précédemment évalué par la Commission de la Transparence.

Données à 5 ans issues de l'étude clinique SUNFISH (SMA de type 2 ou de type 3)

La tolérance a été évaluée sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de risdiplam, soit 179 patients. A la date d'extraction du 02 octobre 2023, la durée médiane d'exposition au risdiplam était de 1 815 jours.

A la date de gel des données du 02 octobre 2023, 98,9 % des patients ont rapporté au moins un EI, parmi ceux-là, 68 (38 %) étaient des EI graves (EIG), et 32 (17,9 %) EI ont entraîné la modification de dose.

Au cours de la période d'exposition au traitement, les EI les plus fréquemment rapportés étaient des infections des voies aériennes supérieures (41,9 %), des rhinopharyngites (40,8 %), une pyrexie (34,1 %), les infections à COVID-19 (33,0 %), des céphalées (26,3 %), des vomissements (25,7 %), des diarrhées (25,1 %), de la toux (20,1 %) des cas de gastroentérites (16,2 %) et des pneumonies (16,2 %).

Les EIG étaient la pneumonie (10,6 %), les infections des voies aériennes supérieures (2,8 %), la pyrexie (2,8 %), les gastroentérites (2,2 %), la grippe (2,2 %) et les fractures du fémur (2,2 %). Au cours de la partie 2 de l'étude, un décès est survenu. Celui-ci n'a pas été considéré comme lié au traitement par risdiplam (suicide par empoisonnement).

Le profil de tolérance était cohérent avec celui précédemment évalué par la Commission de la Transparence.

Données issues de l'étude clinique RAINBOWFISH (patients pré-symptomatiques avec 1 à 4 copies SMN2)

L'évaluation de la tolérance a été réalisée à la date du gel de la base de données du 20 février 2023 dans la population de tolérance, constituée de 26 patients. La durée médiane d'exposition était de 20,4 mois (Min ; Max : 10,6 ; 41,9).

Au total, 24 patients sur 26 (92,3 %) ont rapporté au moins un EI, parmi lesquels 3 patients avec 2 copies du gène SMN2 et un patient ayant 4 copies ou plus du gène SMN2 ont rapporté un EI grave (EIG) (n=4, soit 15,4 %).

Au total, les EI les plus fréquemment rapportés étaient : poussée dentaire (38,5 %), infection Covid-19 (34,6 %), gastro-entérite (26,9 %), fièvre (26,9 %), constipation (23,1 %), diarrhée (23,1 %), eczéma (23,1 %), congestion nasale (19,2 %), rhinopharyngite (19,2 %), rhinite (19,2 %), vomissements (19,2 %) ; 8 EIG ont été rapportés : des cas de gastro-entérites, des infections urinaires, un ictère néonatal avec augmentation de la bilirubine ; aucun décès n'a été rapporté.

Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'EVRYSDI (risdiplam) (version 2.0 du 11/01/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Toxicité embryofœtale Effet sur les tissus épithéliaux
Informations manquantes	Tolérance à long terme. Données de sécurité chez les patients âgés de moins de 1 mois.

Le laboratoire a également fourni le rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (PBRER) couvrant la période allant d'août 2023 à février 2024, qui n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Chez les patients atteints de SMA infantile, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec EVRYSDI étaient la fièvre (54,8%), les éruptions cutanées (29,0%) et de la diarrhée (19,4%).

Chez les patients atteints de SMA d'apparition tardive, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec EVRSYDI étaient la fièvre (21,7%), les maux de tête (20,0%), de la diarrhée (16,7%) et les éruptions cutanées (16,7%).

[...]

Sur la base des données de sécurité intermédiaires chez un nombre limité de patients dans l'étude RAINBOWFISH (voir rubrique 4.2 du RCP), le profil de sécurité d'EVRYSDI des patients pré-

symptomatiques apparaît cohérent avec le profil de sécurité des patients symptomatiques atteints de SMA infantile et d'apparition tardive. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Résultats de l'étude post inscription EPICEAS

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude post inscription EPICEAS, issue du registre SMA, mise en place suite à la demande de la Commission (cf. avis du 8/09/2021). Il s'agit d'un registre observationnel, multicentrique, national, avec suivi des patients en cohorte ouverte, dont l'objectif est d'enregistrer tous les patients atteints de SMA de types 1, 2, 3 et 4 suivis dans tous les centres de référence nationaux (centres de référence de la filière FILNEMUS) à partir du 1er septembre 2016 et de collecter rétrospectivement (historiquement) et prospectivement les données longitudinales de suivi des patients enfants et adultes sur le long terme, en conditions de vie réelle à partir des dossiers médicaux, des questionnaires patients et des compte rendus.

Au 30 juin 2023, date de cut-off de l'étude, 1 150 patients avaient accepté de participer au registre SMA.

A la demande de la CT, l'objectif de cette étude était de décrire l'utilisation d'EVRYSDI en vie réelle au travers :

- des caractéristiques des patients et de la maladie ;
- de l'évaluation de leurs fonctions motrices, respiratoires et cognitives ;
- de l'évaluation de leur qualité de vie et de leur autonomie ;
- de la tolérance au traitement ;
- de la mortalité ;
- de la place d'EVRSYDI dans la stratégie thérapeutique.

Tous les patients inclus dans le registre SMA France et ayant débuté un traitement par EVRYSDI (hors essai clinique) entre le 24 avril 2020 et le 30 juin 2023 ont été inclus dans l'étude. Les patients traités par EVRYSDI dans une indication autre que celle de l'AMM initiale (26/03/2021) ou du remboursement (soit les patients atteints de SMA de type 4, patients pré-symptomatiques et patients âgés de moins de 2 mois lors de l'instauration du traitement) ainsi que les patients traités par EVRYSDI dans le cadre d'un essai clinique ont été exclus de l'étude après avoir été dénombrés et caractérisés.

Effectifs et suivi

Entre le 24/04/2020 et le 30/06/2023, 328 patients ont débuté un traitement par EVRYSDI, dont 2 dans le cadre d'un essai clinique. Ainsi, 326 patients ont été inclus dans la population transversale. Ces patients étaient suivis dans 50 centres différents : 25 centres spécialisés en pédiatrie, 22 centres spécialisés pour adultes, 2 centres mixtes pédiatrique/adultes et 1 centre de réanimation. Parmi ces 326 patients, 307 patients (soit 94,2%) avaient au moins une visite de suivi après le 30ème jour suivant la date d'instauration d'EVRYSDI et ont permis une analyse longitudinale comme définie au protocole. Au 30 juin 2023, date de cut-off, 289 (94,1%) patients étaient encore traités par EVRYSDI, 18 (5,9 %) avaient arrêté le traitement incluant 3 (1,0 %) décès ; la durée médiane de suivi dans l'étude était de 1,6 ans, avec un minimum de 36 jours et un maximum de 3,1 ans.

Principales caractéristiques des patients et de leur maladie à l'inclusion

Les patients inclus dans l'étude EPICEAS comportaient autant de femmes que d'hommes (50,8 vs 49,2) avec un âge moyen à l'instauration d'EVRYSDI de 22,4 ans.

Les patients étaient majoritairement atteints de SMA de type 2 (60,6 %, N=186) tandis que 16,0% (N=49) avaient une SMA de type 1 et 23,5% (N=72) avaient une SMA de type 3. La majorité des patients avec une SMA de type 3 (68,1%, N=49/72) étaient non-ambulants à l'instauration du traitement. Les âges médians des patients aux premiers symptômes et au diagnostic génétique étaient cohérents au regard de leur type de SMA (respectivement 3,6 mois, 9,6 mois et 2 ans à l'âge des premiers symptômes et 8,4 mois, 1,5 et 4,4 ans à l'âge du diagnostic génétique pour les SMA de type 1, 2 et 3). Tous types de SMA confondus, une majorité des patients (48,2% ; N=148) n'avait pas de station assise possible à l'instauration d'EVRYSDI ; 38,1% (N=117) n'étaient pas ambulants mais pouvaient s'asseoir sans soutien et 6,2% (N=19) étaient ambulants ; 47,8% (N=145) ne nécessitaient aucune assistance respiratoire ; 8,6% (N=26) étaient trachéotomisés et 43,6% (N=132) avaient recours à une ventilation non invasive. Le recours à une assistance respiratoire était plus élevé chez les patients SMA de type 1 (87,5%, N=42) comparativement aux patients de type 2 (56,0%, N=103) et de type 3 (19,4%, N=14). Plus d'un quart des patients atteints de SMA de type 1 (27,1%, N=13) étaient trachéotomisés contre 6,5% (N=12) des patients de type 2 et 1,4% (N=1) des patients de type 3.

Plus de la moitié des patients (53,4%, N=164) étaient naïfs de traitement à l'instauration d'EVRYSDI et 46,6% (N=143) avaient précédemment reçu un traitement par SPINRAZA (N=139) ou ZOLGENSMA (N=4). Pour ces patients non naïfs, le délai médian entre l'initiation du premier traitement et celle d'EVRYSDI était de 3,1 ans.

Résultats sur l'efficacité

Résultats sur l'échelle MFM-32

A 12 mois de traitement par EVRYSDI, 21,3% (N=20) avaient une amélioration du score MFM-32 (≥ 3 points), parmi lesquels 1 patient avec une SMA de type 1, 13 avec une SMA de type 2 et 6 avec une SMA de type 3 ; et 55,3% des patients (N=52) avaient une stabilisation de leur fonction motrice, parmi lesquels 7 patients avec une SMA de type 1, 35 avec une SMA de type 2 et 10 avec une SMA de type 3.

A 24 mois de traitement par EVRYSDI, 18,9% (N= 18) des patients avaient une amélioration du score MFM-32 parmi lesquels 1 patient avec une SMA de type 1, 13 avec une SMA de type 2 et 4 avec une SMA de type 3 ; et 52,6% (N=50) avaient une stabilisation de leur fonction motrice, parmi lesquels 5 patients avec une SMA de type 1, 33 avec une SMA de type 2 et 12 avec une SMA de type 3.

Résultats sur l'échelle RULM

A 12 mois de traitement par EVRYSDI, 28,6% (N=10) des patients avaient une amélioration du score RULM (≥ 2 points) et 37,1% des patients (N=13) avaient une stabilisation de leur fonction motrice.

A 24 mois de traitement par EVRYSDI, 35,0% (N= 14) des patients avaient une amélioration du score RULM et 32,5% des patients (N=13) avaient une stabilisation de leur fonction motrice.

Résultats sur l'échelle HFMSE

A 12 mois de traitement par EVRYSDI, 20,0% (N=3) des patients avaient une amélioration du score HFMSE (≥ 3 points) et 40,0% des patients (N=6) avaient une stabilisation de leur fonction motrice.

A 24 mois de traitement par EVRYSDI, 22,2% (N=4) des patients avaient une amélioration du score HFMSE et 38,9% des patients (N=7) avaient une stabilisation de leur fonction motrice.

Résultats sur la fonction respiratoire

La fonction respiratoire a été évaluée chez 146 patients.

Parmi eux, 91,1% (N=133) avaient une stabilisation de leur statut de dépendance ventilatoire après 12 mois de traitement, 0,7% (N=1) une amélioration et 8,2% (N=12) avaient une détérioration. L'évolution de la fonction respiratoire n'a pas pu être évaluée à 24 mois du fait d'un trop grand nombre de données manquantes.

Résultats sur la tolérance

Sur la période de l'étude, 152 (49,5%) patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) pour un total de 413 EI, et 46 (15,0%) patients ont rapporté au moins un EI grave (EIG), pour un total de 71 EIG.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient une infection des voies aériennes (23,5% des cas d'EI et 19,2% des patients), une infection au COVID 19 (8,7% des cas d'EI et 10,7% des patients) et des troubles intestinaux digestifs et alimentaires (8,5% des cas d'EI et 10,1% des patients).

L'EIG le plus fréquent était l'infection des voies aériennes (21 patients, 6,8%), suivi des anomalies respiratoires (7 patients, 2,3%) et des vomissements (6 patients, 2,0%). Parmi les 71 EIG recensés, 65 ont conduit à une hospitalisation et 2 EIG (« Troubles métaboliques et/ou électrolytiques » et « Infection des voies aériennes ») ont été déclarés comme conduisant au décès de 2 patients.

3.4.2 Données issues de l'ATU

Des données d'utilisation relatives à EVRYSDI ont été recueillies dans le cadre de la mise à disposition d'EVRYSDI en ATU (ATU nominatives protocolisées et de l'ATU de cohorte/post-ATU) en France entre le 1er décembre 2020 et le 25 juin 2021. Dans le cadre de l'avis initial d'EVRYSDI (risdiplam), le laboratoire avait fourni le rapport final (v1.0 du 1er juillet 2021) concernant 110 patients traités dans le cadre des ATU nominatives protocolisées entre le 1er décembre 2020 et le 5 avril 2021.

L'actualisation des données entre le 1er décembre 2020 et le 25 juin 2021 identifie 153 demandes d'accès au traitement, parmi lesquelles 143 étaient conformes aux critères d'éligibilité prévus dans le PUT et ont été inclus dans l'ATU. Au total, 141 patients ont effectivement été traités par risdiplam dans le cadre d'ATU.

Les résultats fournis sont cohérents avec ceux fournis dans l'avis précédemment évalué. Seuls 7 patients ont un suivi à 6 mois, mais sans information précise sur leur évolution clinique, de ce fait, les données observationnelles figurant dans le rapport final d'ATU ne sont pas décrites.

3.5 Modification du parcours de soins

EVRYSDI (risdiplam) s'administre en une prise par voie orale quotidienne. Ses comparateurs cliniquement pertinents diffèrent par leur voie d'administration :

- SPINRAZA (nusinersen) s'administre par voie intrathécale
- ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) s'administre en une injection intraveineuse unique

Dans son avis initial, la Commission soulignait 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 constitue pas nécessairement un avantage chez les jeunes enfants pour des raisons de compliance au traitement.

Il n'a pas été fourni de données sur l'impact sur l'organisation des soins d'EVRYSDI (risdiplam).

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
Traitement des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique atteints de SMA 5q		
RAINBOWFISH (BN40703)	Etude de phase II dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le profil PK/PD du risdiplam chez des enfants pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA, ayant 2 copies du gène SMN2 et une amplitude des potentiels d'action musculaires $\geq 1,5$ mV au moment de l'inclusion.	Résultats finaux : Q4 2026
PUPFISH (BN44619)	Etude de phase II, menée en ouvert dont l'objectif est d'évaluer la PK et la tolérance du risdiplam chez des nourrissons âgés de moins de 20 jours avec un diagnostic génétique de SMA 5q récessive.	Analyse principale : Q3 2025
Traitement des patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA		
JEWELFISH (BP39054)	Etude clinique de phase II, multicentrique, non comparative, réalisée en ouvert dont l'objectif est d'évaluer le profil PK/PD et la tolérance du risdiplam chez les patients atteints de SMA de tout type, âgés de 6 mois à 60 ans et précédemment traités par RO6885247, olesoxime, nusinersen, ou onasemnogene abeparvovec.	Résultats finaux : Q4 2025
Etudes complémentaires		
MANATEE (BN42644)	Etude multicentrique, en deux parties, randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer la tolérance, le profil PK/PD et la dose optimale de GYM329 en association avec le risdiplam (partie 1) ainsi que son efficacité à la dose optimale (partie 2) chez des patients ambulants âgés de 2 à 10 ans à l'inclusion.	Résultats finaux : Q1/Q2 2027
WeSMA (ML43702)	Etude de phase IV, non comparative, multicentrique, longitudinale, prospective dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme du risdiplam prescrit conformément aux recommandations en vigueur aux Etats-Unis chez les patients enfants et adultes atteints de SMA.	Analyse principale : Q3 2029
BABE (BP42066)	Etude de bioéquivalence comprimé dispersible.	Résultats finaux : Aout 2023
Traitement des enfants atteints de SMA 5q précédemment traités par thérapie génique		
HINALEA 1 (BN44620)	Etude de phase IV non comparative menée en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du risdiplam administré précocement chez des enfants âgés de moins de 2 ans, atteints de SMA et précédemment traités par thérapie génique (onasemnogene abeparvovec).	Analyse principale : Q1 2027 Résultats finaux : Q1 2028
HINALEA 2 (BN44621)	Etude de phase IV non comparative menée en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du risdiplam administré chez des enfants âgés de moins de 2 ans, atteints de SMA, précédemment traités par thérapie génique (onasemnogene abeparvovec) et qui présentent un plateau ou un déclin de la fonction motrice	Analyse principale : Q1 2027 Résultats finaux : Q1 2028

Les résultats finaux de l'étude EPICEAS basée sur le registre SMA sont attendus pour 2026.

Dans le cadre des engagements de l'AMM, une étude d'efficacité post-autorisation (PAES), prospective, observationnelle, à long terme, dont l'objectif est d'évaluer la progression de la maladie chez les patients atteints de SMA (pré-symptomatiques et symptomatiques) avec 1 à 4 copies du gène SMN2 traités par risdiplam par rapport à l'histoire naturelle de la maladie chez les patients non traités (le rapport intermédiaire est en cours, avec des résultats attendus pour Q3 2025 et un rapport final attendu pour Q4 2030).

4. Discussion

Les données fournies pour répondre à la demande de réévaluation de la Commission formulée dans son avis initial reposent sur les résultats à 5 ans des phases d'extension des études cliniques FIREFISH chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, âgés de 1 mois à 7 mois lors de l'inclusion et SUNFISH ayant inclus une population hétérogène de patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 2 ou de type 3, âgés de 2 à 25 ans. Les résultats initiaux de ces études avaient été précédemment évalués par la Commission lors de la première évaluation de la spécialité EVRYSDI (risdiplam).

La demande d'extension d'indication chez les patients âgés de moins de 2 mois repose uniquement sur les données de l'étude clinique RAINBOWFISH, chez les patients pré-symptomatiques avec 1 à 4 copies du gène SMN2, âgés de 1 jour à 6 semaines lors de l'inclusion. Pour rappel, le SMR du risdiplam est actuellement insuffisant chez les patients pré-symptomatiques, en l'absence de données fournies lors de la 1^{ère} évaluation par la Commission.

Le laboratoire a également fourni des résultats d'une comparaison indirecte d'EVRYSDI (risdiplam) versus SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) portant sur les patients pré-symptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2, mais compte tenu de la qualité méthodologique de cette comparaison, ses résultats ne sont pas exploitables.

Résultats à 5 ans de l'étude FIREFISH chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1

Il s'agit d'une étude de phase II/III non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du risdiplam en termes d'acquisition de la station assise indépendante pendant ≥ 5 secondes après 12 mois de traitement (partie 2) chez des enfants âgés de 1 à 7 mois lors de l'inclusion atteints de SMA de type 1.

Au total, 41 patients atteints de SMA de type 1 ont été inclus dans la partie 2 de l'étude FIREFISH.

Après 60 mois de traitement, 63,4 % des patients (n=26) ont pu se tenir assis sans soutien plus de 5 secondes. Pour rappel, à 12 mois de traitement, 29,3 % (12/41) des patients pouvaient s'asseoir sans soutien pendant plus de 5 secondes.

Résultats à 5 ans de l'étude SUNFISH chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 2 ou de type 3

Il s'agit d'une étude clinique de phase II/III, randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle et en groupes parallèles dont l'objectif principal (de la partie 2) était d'évaluer l'efficacité du risdiplam en termes de fonction motrice évaluée par le score MFM32 à 12 mois chez des enfants de 2 à 25 ans avec un diagnostic de SMA de type 2 et de type 3.

Chez les patients traités par risdiplam depuis le début de l'étude, la variation moyenne du score total de la MFM32 par rapport à la valeur initiale a été de -0,08 (7,4) à la semaine 260. Parmi ces patients, 42,6 % (49/115) ont obtenu une modification du score total MFM32 ≥ 0 par rapport à la valeur initiale, ce qui représente une stabilisation ou une amélioration de la fonction motrice, et 28,7 % (33/115) des patients ont obtenu une amélioration ≥ 3 du score total MFM32 par rapport à la valeur initiale.

Chez les patients initialement assignés au groupe placebo qui ont reçu du risdiplam au mois 12, le changement moyen par rapport à la valeur initiale de base du score total MFM32 a été de 1,86 (5,85) après 4 ans de traitement (semaine 208). Parmi eux, 41,4 % (24/58) des patients ont obtenu une stabilisation ou une amélioration de la fonction motrice (changement supérieur ou égal à 0 du score total de la MFM32 par rapport à l'état initial), et 17,2 % (10/58) des patients ont obtenu une amélioration ≥ 3 du score total MFM32 à la semaine 208.

Pour rappel, à 12 mois de traitement, la moyenne des moindres carrés de la variation du score MFM32 total était de 1,36 point (ET = 0,38) dans le groupe risdiplam et de - 0,19 point (ET = 0,52) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de 1,55 point entre les deux groupes (IC95% [0,30 ; 2,81] ; p = 0,0156).

Le profil de tolérance du risdiplam observé à 5 ans dans les 2 études FIREFISH et SUNFISH était cohérent avec celui précédemment évalué par la Commission de la Transparence.

Etude RAINBOWFISH chez les patients pré-symptomatiques avec 1 à 4 copies du gène SMN2, âgés de 1 jour à 6 semaines

Il s'agit d'une étude de phase II, monobras, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité, et la tolérance du risdiplam chez des patients avec un diagnostic génétique de SMA, pré-symptomatiques, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 semaines.

La durée de l'étude était de 24 mois, avec un suivi de la tolérance jusqu'à 36 mois.

Un total de 26 patients ont été inclus, dès la naissance et jusqu'à 6 semaines, ayant un diagnostic génétique de SMA 5q autosomique récessive, avec confirmation d'une délétion homozygote ou la présence d'une hétérozygotie composite prédictive d'une perte de fonction du gène SMN2, quel que soit le nombre de copies du gène SMN2. Parmi la population ITT, 8 patients avaient 2 copies du gène SMN2, 13 patients avaient 3 copies, et 5 patients avaient 4 copies ou plus. Aucun patient n'avait qu'une seule copie du gène SMN2.

La population d'analyse de l'efficacité portait sur les patients ayant 2 copies du gène SMN2 et avec un CMAP $\geq 1,5$ mV, ce qui représentait un effectif de seulement 5 patients, sur les 26 patients inclus. Cette sélection des patients au sein de l'effectif des patients inclus induit un biais de sélection.

Après 12 mois de traitement, 4 des 5 patients ont été capables de se tenir assis sans soutien pendant au moins 5 secondes. On ne dispose actuellement d'aucune donnée après 24 mois de traitement.

Au total, les EI les plus fréquemment rapportés ont été : poussées dentaires (38,5 %), infections Covid-19 (34,6 %), gastro-entérites et fièvre (26,9 % respectivement), constipation, diarrhée et eczéma (23,1 % respectivement), congestions nasales, nasopharyngites, rhinites et vomissements (19,2 % respectivement) ; 8 EIG ont été rapportés : des cas de gastro-entérites, des infections urinaires, un ictère néonatal avec augmentation de la bilirubine ; aucun décès n'a été rapporté.

Etude observationnelle EPICEAS

L'étude EPICEAS est une étude observationnelle longitudinale rétrospective descriptive basée sur les données recueillies dans le registre SMA France, pour répondre à la demande de la Commission formulée dans son avis initial du 8 septembre 2021.

Tous les patients inclus dans le registre SMA France et ayant débuté un traitement par EVRYSDI (hors essai clinique) entre le 24 avril 2020 et le 30 juin 2023 ont été inclus dans l'étude. Les patients traités par EVRYSDI dans une indication autre que celle de l'AMM initiale (26/03/2021) ou du remboursement (patients atteints de SMA de type 4, patients pré-symptomatiques et patients âgés de moins de 2 mois lors de l'initiation du traitement) ainsi que les patients traités par EVRYSDI dans le cadre d'un essai clinique ont été exclus de l'étude après avoir été dénombrés et caractérisés.

Les patients inclus dans l'étude étaient majoritairement atteints de SMA de type 2 (60,6 %, N=186) tandis que 16,0% (N=49) avaient une SMA de type 1 et 23,5% (N=72) avaient une SMA de type 3. La majorité des patients avec une SMA de type 3 (68,1%, N=49/72) étaient non-ambulants à l'instauration du traitement. Les caractéristiques cliniques des patients de l'étude EPICEAS diffèrent de celles des populations des essais cliniques FIREFISH et SUNFISH ; en effet, FIREFISH n'incluait que des patients de type 1, âgés de 1 à 7 mois, naïfs de traitement et ayant 2 copies du gène SMN2 et SUNFISH n'incluait que des patients de type 2 ou 3, âgés de 2 à 25 ans, naïfs de traitement et ayant 2 à 4 copies du gène SMN2.

Les résultats montraient majoritairement une stabilisation de la pathologie, voir une amélioration sur les fonctions motrices, respiratoires et cognitives.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient l'infection des voies aériennes (23,5% des cas d'EI et 19,2% des patients), l'infection au COVID 19 (8,7% des cas d'EI et 10,7% des patients) et les troubles intestinaux digestifs et alimentaires (8,5% des cas d'EI et 10,1% des patients).

Données de l'ATU

Entre le 1er décembre 2020 et le 25 juin 2021, 141 patients ont été traités par risdiplam dans le cadre d'ATU. Les données d'efficacité de l'ATU sont cependant parcellaires et à 6 mois nous ne disposons de données que pour 7 patients.

Discussion

Le recul supplémentaire à 5 ans des études FIREFISH et SUNFISH semble confirmer les données précédemment évaluées, chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1 et les patients symptomatiques atteints de SMA de type 2 ou de type 3.

Concernant l'étude FIREFISH, on dispose de données sur l'évolution clinique de 41 enfants inclus dans cette étude, en simple bras, avec comparaison à 12 mois à des seuils cliniques historiques définis sur des données de deux cohortes historiques d'enfants non traités.

Les points positifs sont la disponibilité de données sur un échantillon de taille correcte dans cette maladie rare et de plus touchant des jeunes enfants et le suivi prolongé sur 5 ans avec mesures d'échelles cliniques d'intérêt dans la pathologie.

Les limites sont celles d'une étude avec comparaison à des seuils historiques, omettant toute variabilité de l'évolution naturelle de la maladie (notamment dans le début des symptômes, variant de 1 à 3 mois de vie). La variabilité de l'évolution sous traitement est également attestée par les données individuelles quand elles sont rapportées. Les intervalles de confiance à 90% (avec un risque alpha bilatéral de 10%) sont à l'origine d'une impression factice de précision (les IC à 95% étant obligatoirement plus larges qu'à 90%).

Concernant l'étude SUNFISH, on dispose de données de suivi jusqu'à 5 ans des patients inclus dans cette étude. On dispose, sans comparaison formelle, d'estimations dans les 2 groupes (risdiplam et placebo mais en ne retenant que les 52/60 malades ayant basculé vers le risdiplam après M12), elles-mêmes basées sur des données clairsemées (variant de 55% à 83% des inclus), introduisant possiblement un biais d'attrition.

L'étude RAINBOWFISH concerne les patients âgés de moins de 2 mois, pré-symptomatiques quel que soit le nombre de copie du gène. Au total, on dispose des données d'un essai non comparatif conduit chez 26 enfants, dont 5 seulement évalués sur le critère d'évaluation principal, avec un risque alpha élevé, à 10%. De plus les données disponibles pour cette étude ne le sont qu'à 12 mois de suivi, alors que l'étude était prévue sur 24 mois, avec un suivi à 36 mois de la tolérance. Ainsi le recul de l'efficacité et de la tolérance dans cette population est actuellement limité.

Compte tenu de la prévalence de cette pathologie, la Commission regrette le peu de patients inclus dans ces études.

Le profil de tolérance issu des études cliniques apparaît favorable et cohérent avec celui précédemment évalué par la Commission, majoritairement marqué par des infections des voies aériennes supérieures, des pneumonies, des rhinopharyngites, de la fièvre, des céphalées, de la toux, des éruptions cutanées, et des EI digestifs avec majoritairement des diarrhées et vomissements.

Des données de qualité de vie ont été collectées uniquement dans l'étude RAINBOWFISH mais compte tenu de leur nature exploratoire, elles ne sont pas exploitables. Aucune donnée de qualité de

vie n'a été collectée dans les études FIREFISH et SUNFISH, ce qui est regrettable compte tenu de l'impact connu de la maladie sur la qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré, mais attendu.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par EVRYSDI (risdiplam) devra être prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétences des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS. L'utilisation de ce médicament est réservée aux médecins hospitaliers spécialistes en neurologie ou pédiatrie de la SMA.

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

- l'âge des patients, dans un contexte où la Commission rappelle l'importance de débiter un traitement de la SMA le plus rapidement possible et idéalement chez des patients pré-symptomatiques,
- l'état clinique des patients, dans la mesure où la Commission rappelle l'intérêt d'avoir une fonction respiratoire préservée et une absence de troubles de la déglutition pour administrer le traitement,
- les comorbidités des patients au regard du profil de tolérance de chaque traitement,
- le type de SMA et le nombre de copie du gène SMN2,
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments, ainsi que le choix des familles, dans la mesure où la Commission souligne que l'administration par voie orale du risdiplam peut être une option intéressante par rapport aux autres modalités d'administration disponibles mais qu'elle ne constitue pas nécessairement un avantage chez les jeunes enfants pour des raisons de compliance au traitement.

Compte tenu de leur développement concomitant, on ne dispose d'aucune étude comparative directe entre les traitements disponibles ; et les comparaisons indirectes fournies par les laboratoires n'ont pas permis de hiérarchiser les traitements dans la stratégie thérapeutique. Dans ce contexte, seule une étude comparative permettrait de positionner plus finement les 3 traitements disponibles dans la stratégie thérapeutique de la SMA.

Il convient également de noter que la généralisation prévue du dépistage néonatal de la SMA, recommandée par la HAS⁴ pourrait conduire à une modification du paradigme de la prise en charge de cette maladie, en permettant le traitement dès le stade pré-symptomatique. Si les traitements administrés en pré-symptomatique s'avèrent efficaces sur le long terme, la caractérisation des patients par le type de SMA (allant de I à IV) tendra à diminuer puisque l'histoire naturelle de la maladie sera bouleversée, avec des formes plus modérées et tardives qu'en l'absence de dépistage néonatal.

Chez les patients pré-symptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée avec 1 à 4 copies du gène SMN2, EVRYSDI (risdiplam) est un traitement de 1^{ère} intention, au

même titre que SPINRAZA (nusinersen) pour les patients ayant 2 ou 3 copies du gène SMN2 et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) pour les patients ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. EVRYSDI (risdiplam) est la seule possibilité thérapeutique pour les patients pré-symptomatiques avec 4 copies du gène SMN2.

Il est à noter que le recul d'efficacité et de tolérance du risdiplam chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 4 copies du gène SMN2 est limité à 1 an dans l'étude RAINBOWFISH.

Par ailleurs, dans la perspective de la mise en place d'un dépistage néonatal⁴, la HAS précise que des études visant à caractériser l'architecture génétique du locus SMN pourraient permettre d'élaborer des stratégies permettant de prédire avec précision le phénotype et de stratifier les personnes ayant 4 copies SMN2 entre celles qui nécessitent un traitement urgent et celles pour lesquelles une surveillance à long terme peut être justifiée.

Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 1, EVRYSDI (risdiplam) est un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et SPINRAZA (nusinersen).

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

Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 3, EVRYSDI (risdiplam) est un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen). ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de type 3.

Dans l'amyotrophie spinale 5q de type 4, en l'absence de donnée clinique fournie, EVRYSDI (risdiplam) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients symptomatiques atteints de SMA de type 4. SPINRAZA (nusinersen) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas d'AMM.

Dans les indications de son AMM, la durée de traitement ainsi que les conditions d'arrêt du traitement par risdiplam ne sont pas connues.

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.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'amyotrophie spinale 5q est une maladie grave impactant le pronostic vital, principalement pour les types 1 et 2 (dont la quasi-totalité des patients ont 1 à 3 copies du gène SMN2) avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients et des aidants comme cela a été relayé par les associations de patients et d'usagers.
- ➔ La spécialité EVRYSDI (risdiplam) est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important, excepté dans l'amyotrophie spinale (SMA) 5q de type 4, où il est mal établi faute de données cliniques.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles, excepté dans l'amyotrophie spinale (SMA) 5q de type 4 dans laquelle EVRYSDI (risdiplam) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, faute de données cliniques fournies (cf. 4.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité importante de la SMA avec un pronostic vital engagé, tout particulièrement dans les types 1 et 2 (patients avec 1 à 3 copies du gène SMN2), et un impact important sur la qualité de vie comme relayé par les associations de patients et d'usagers,
- de l'incidence de la maladie estimée entre 10 et 20 / 100 000 naissances tous types confondus dont 60 et 30 % sont des types 1 et 2,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la réponse partielle à ce besoin identifié, compte tenu :
 - d'un impact suggéré sur le développement moteur des patients atteints de SMA de type 1, 2 et 3 non ambulants dans les études FIREFISH et SUNFISH et malgré les limites inhérentes à ces études, notamment l'absence de données comparatives au placebo chez les patients atteints de SMA de type 1 et le caractère exploratoire des résultats sur la survie, les fonctions respiratoires ou de déglutition : ainsi que des résultats à 5 ans de ces 2 études suggérant un maintien de l'efficacité du risdiplam ;
 - de l'absence d'impact démontré du risdiplam sur le développement cognitif, la survie et la qualité de vie des patients atteints de SMA,
 - d'un impact suggéré sur le développement moteur, chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 4 copies du gène SMN2, avec un recul limité à 1 an,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins en raison de l'administration par voie orale quotidienne mais toujours non démontré à ce jour ;

EVRYSDI (risdiplam) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez les patients pré-symptomatiques ayant de 1 à 4 copies du gène SMN2,

EVRYSDI (risdiplam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez les patients avec un diagnostic clinique d'amyotrophie spinale de type 1, de type 2 ou de type 3.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EVRYSDI 0,75 mg/ml (risdiplam), poudre pour solution buvable, est :

- important uniquement dans « le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2 »,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM (à savoir les patients avec un diagnostic clinique d'amyotrophie spinale de Type 4).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de EVRYSDI (risdiplam) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Chez les patients pré-symptomatiques avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2

Compte tenu :

- de l'efficacité suggérée du risdiplam dans l'étude RAINBOWFISH, de phase II, monobras, portant sur 26 patients pré-symptomatiques avec 2 copies (n=8), 3 copies (n=13) ou 4 copies et plus (n=5) du gène SMN2, âgés de 1 jour à 6 semaines à l'inclusion, au cours de laquelle, après 52 semaines de traitement 4 patients sur 5 étaient capables de se tenir assis sans soutien pendant 5 secondes, critère de jugement principal de cette étude évalué uniquement dans un sous-groupe de 5 patients ayant 2 copies du gène SMN2 et une CMAP (amplitude des potentiels d'action musculaire) de 1,5 mV ; cette approche limitative, sur un effectif très réduit et un critère de jugement moins pertinent que la mesure sur 30 secondes, étant discutable pour apprécier la quantité d'effet du risdiplam,
- de l'efficacité suggérée du risdiplam, compte tenu de la nature non comparative de l'étude, sur les critères de jugement secondaires exploratoires évalués, cette fois, sur les 26 patients inclus, avec notamment la proportion de patients capables de se tenir assis sans soutien pendant au moins 30 secondes ou la variation du score HINE-2,
- des résultats de qualité de vie uniquement exploratoires et non interprétables dans l'étude RAINBOWFISH,
- du profil de tolérance du risdiplam qui apparaît favorable dans la population pédiatrique, avec néanmoins un recul limité à 1 an dans l'étude RAINBOWFISH,
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance du risdiplam à moyen et long terme chez les patients pré-symptomatiques, compte tenu d'un recul limité à 1 an dans l'étude RAINBOWFISH,
- des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte ne permettant pas de hiérarchiser les médicaments disponibles pour les patients pré-symptomatiques,
- du besoin médical actuellement non couvert chez les patients pré-symptomatiques avec 4 copies du gène SMN2,

la Commission de la Transparence considère qu'EVRYSDI (risdiplam) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique des patients pré-symptomatiques ayant 1 à 4 copies du gène SMN2.

5.4.2 Chez les patients avec un diagnostic clinique d'amyotrophie spinale de type 1, de type 2 et de type 3

Compte tenu :

- des résultats exploratoires à 5 ans de la phase d'extension de l'étude FIREFISH, non comparative, chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, qui semblent confirmer ceux initialement évalués par la Commission, avec notamment la proportion de patients pouvant se tenir assis sans soutien pendant 5 secondes,
- des résultats exploratoires à 5 ans de la phase d'extension en ouvert de l'étude SUNFISH, qui était une étude randomisée, versus placebo portant sur une population hétérogène de patients symptomatiques atteints de SMA de type 2 ou 3, âgés de 2 ans à 25 ans à l'inclusion, qui semblent confirmer ceux initialement évalués par la Commission, avec notamment l'évolution du score MFM32,
- des résultats de l'étude observationnelle EPICEAS basée sur les données collectées chez les patients inclus dans le registre SMA France, réalisée à la demande de la Commission, qui

suggèrent une stabilisation de la maladie, évaluée par des échelles de développement moteur (MFM32, RULM et HFMSE),

- de l'absence de données sur le développement cognitif et la qualité de vie des patients, pour lesquels aucune évaluation n'était prévue dans les études cliniques,
- du profil de tolérance du risdiplam qui apparaît favorable avec un recul plus important,

la Commission de la Transparence considère qu'EVRYSDI (risdiplam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (III) au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique des patients symptomatiques avec une SMA de type 1, de type 2, de type 3.

5.5 Population cible

La population cible d'EVRYSDI (risdiplam) correspond à l'ensemble des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec un diagnostic clinique de SMA de types 1, 2, 3 ainsi que les patients pré-symptomatiques avec 1 à 4 copies du gène SMN2.

En France, l'incidence à la naissance de l'amyotrophie spinale 5q serait de 15 à 19 patents atteints pour 100 000 naissances **Erreur ! Signet non défini.** Compte tenu d'un nombre total de naissances en France de 726 000 en 2022²¹, le nombre de nouveaux cas de SMA est estimé entre 109 et 138 nouveaux patients par an.

La population cible incidente de patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 ou 3 est estimée au maximum à 140 nouveaux patients par an.

Par ailleurs, en avril 2024, 1 285 patients atteints de SMA avaient été inclus dans le registre SMA France. Parmi eux, 299 (23 %) étaient atteints de SMA de type 1, 492 (38 %) étaient atteints de SMA de type 2 et 465 (36 %) étaient atteints de SMA de type 3. De même, d'après l'étude SMA-Flash de la filière Filnemus **Erreur ! Signet non défini.** réalisée en janvier-février 2018, la population globale de SMA serait d'environ 1 200 patients en France. Parmi eux environ 7 % auraient une SMA de type 1, 47 % auraient une SMA de type 2, et 42 % auraient une SMA de type 3, permettant d'estimer, au total, à 1 164 le nombre de patients avec un diagnostic de SMA de type 1, 2 ou 3 (cas prévalents).

En l'absence de dépistage néo-natal systématique, les nourrissons diagnostiqués à un stade pré-symptomatique sont actuellement très peu nombreux. Dans la plupart des cas, ce diagnostic concerne des nourrissons dont l'un des membres de la fratrie est déjà diagnostiqué. Selon les avis de la Commission de la Transparence de SPINRAZA (avis du 22 Juillet 2020) et de ZOLGENSMA (avis du 16 décembre 2020), en France, chaque année environ 5 nourrissons sont génétiquement diagnostiqués avant l'apparition des symptômes.

La population cible totale est estimée à un maximum de 1 200 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude RAINBOWFISH chez les patients pré-symptomatiques, attendus pour 2026, et de toute nouvelle donnée clinique qui serait

²¹ INSEE. Bilan démographique 2023. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004> (2024).

disponible lors de la soumission du dossier à la Commission, et jugera de la pertinence de réévaluer EVRYSDI (risdiplam) à la lumière de ces nouvelles données.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

La Commission souligne que le conditionnement en flacon multidose comportant trois tailles de seringues pour la reconstitution, graduées en ml tandis que la posologie est exprimée en mg/kg, nécessite une conversion favorisant le risque d'erreur médicamenteuse lors de l'administration. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM dans la population pédiatrique. A noter qu'une forme comprimé est en cours d'évaluation à l'AMM pour les patients dont la dose est de 5 mg par jour.

→ 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, la Commission recommande que la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS et que l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins spécialistes de la SMA.