



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 DECEMBRE 2020

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

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène *SMN1*), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II ou pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène *SMN1*) avec un diagnostic clinique de SMA de type III.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la prise en charge des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène *SMN1*) avec un diagnostic clinique de SMA de type I ainsi que chez les patients pré-symptomatiques avec 1 à 2 copies du gène *SMN2*.

Pas de progrès dans la prise en charge des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène *SMN1*) avec un diagnostic clinique de SMA de type II ainsi que chez les patients pré-symptomatiques avec 3 copies du gène *SMN2*.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de SMA doit être faite le plus tôt possible en particulier dans les types I et II afin d'anticiper les complications respiratoires. La prise en charge actuelle comprend :

- Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, qui a pour objectif d'améliorer la qualité de vie. Il comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie et l'assistance respiratoire avec, dans certains cas, une ventilation non invasive, et une gastrostomie.
- SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2. Avant l'arrivée de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), SPINRAZA (nusinersen) était le seul traitement disposant d'une AMM dans l'amyotrophie spinale 5q.

D'après les avis de la Commission de 2018 et 2020, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de première intention réservé aux patients :

- ayant une SMA de type I dont les symptômes ont débuté après l'âge de 3 mois,
- ayant une SMA de type II,
- ainsi que chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une SMA génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène *SMN2*.

La décision de prescription doit être cependant discutée au cas par cas :

- dans l'amyotrophie spinale de type I sévère, ayant débuté avant l'âge de 3 mois, en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère,
- et dans l'amyotrophie spinale de type III précoce, en prenant en compte la capacité de marche.

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

Place du médicament

Compte-tenu :

- de l'efficacité d'une administration IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) observée dans 3 études cliniques non randomisées, ouvertes, réalisées chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type I (avec 2 copies du gène *SMN2*) et chez des patients pré-symptomatiques (avec 2 ou 3 copies du gène *SMN2*) en termes notamment de survie sans ventilation permanente et d'acquisition des principales étapes motrices du développement,
- des résultats qui suggèrent une amélioration importante par rapport à l'histoire naturelle de la maladie à 2 ans chez des patients symptomatiques mais sans guérison (persistance d'un handicap moteur et respiratoire) et avec des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement et l'évolution de ces patients à plus long terme,
- des limites importantes de la comparaison indirecte à SPINRAZA (nusinersen), seul autre médicament ayant l'AMM dans cette indication ayant fait l'objet d'un développement concomitant, ne permettant pas de connaître avec exactitude la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I par rapport à celui-ci,
- et d'une efficacité qui semble extrapolable aux patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II compte tenu du continuum clinique entre les types I et II, de la physiopathologie de la maladie, du mécanisme d'action du médicament, et malgré l'absence de donnée chez ces patients,

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un traitement de première intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), à utiliser chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type I ou chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type II, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) dans l'attente de données chez ces patients.

En l'absence de donnée et compte tenu d'un besoin médical moindre et d'une efficacité non extrapolable, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type III.

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) devra être prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies

neuromusculaires de la filière FILNEMUS. De plus, conformément au RCP, le traitement doit être instauré et administré en milieu hospitalier et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

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

- l'âge des patients, dans un contexte où la Commission rappelle la nécessité de débiter un traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) le plus rapidement possible et si possible chez des patients pré-symptomatiques,
- l'état clinique des patients, dans la mesure où la Commission rappelle l'intérêt d'avoir une fonction respiratoire préservée et une absence de troubles de la déglutition pour administrer le traitement,
- les comorbidités des patients au regard du profil de tolérance de chaque traitement et notamment la toxicité hépatique importante de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments,
- les données disponibles avec ces deux médicaments et leur niveau de preuve,
- ainsi que le choix des familles.

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

- les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II, contrairement à SPINRAZA (nusinersen),
- les patients avec une SMA de type I et 1 ou 3 copies du gène *SMN2*,
- les patients pesant plus de 13,5 kg,
- les patients traités après l'âge de 6 mois,
- et les patients qui auraient précédemment été traités par SPINRAZA (nusinersen).

Compte tenu des atteintes hépatiques biologiques constatées dans les études cliniques et des cas d'hépatites cliniques graves rapportés dans la littérature et par les experts, la Commission recommande la réalisation préalable d'un bilan hépatique ainsi qu'une surveillance hépatique étroite et une hospitalisation d'au moins 24h en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) suite à l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Suite à la publication de cas de microangiopathie thrombotique chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande la mise en place d'une surveillance rénale chez tous les patients (créatininémie et bandelette urinaire) ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) en cas de thrombopénie documentée.

Un suivi des patients à plus long terme dans le cadre d'un registre (cf. paragraphe 10 du présent avis) est indispensable pour évaluer, à moyen et long terme, l'effet de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sur les fonctions respiratoires, motrice et cognitives, sur la mortalité et la qualité de vie ainsi que sa tolérance.

La Commission souligne enfin que, bien que constatée en pratique clinique, l'utilisation de SPINRAZA (nusinersen) chez des patients préalablement traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas été évaluée dans les études cliniques et n'a pas été validée par une AMM.

► Recommandations particulières

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare et des risques liés à l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande que :

- la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS,
- l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins hospitaliers spécialistes de la SMA,
- une surveillance hépatique étroite soit mise en place compte tenu des atteintes hépatiques biologiques constatées dans les études cliniques et des cas d'hépatites cliniques graves rapportés dans la littérature et par les experts,

- une surveillance rénale soit mise en place chez tous les patients (créatininémie et bandelette urinaire) ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) en cas de thrombopénie documentée, compte tenu des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) rapportés chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- et que l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit suivie d'une hospitalisation en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) pendant au minimum 24 heures.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	<p>ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène <i>SMN1</i> et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou - des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène <i>SMN1</i> et jusqu'à trois copies du gène <i>SMN2</i>.¹
SMR	<p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I ou II et patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène <i>SMN2</i> :</u> IMPORTANT</p> <p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type III :</u> INSUFFISANT, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I :</u> Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité d'une administration IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) observée dans deux études non randomisées avec contrôle externe (STRIVE US et START), réalisées chez 37 patients symptomatiques atteints de SMA 5q de type I avec 2 copies du gène <i>SMN2</i> et âgés en moyennes de 3,5 mois, sur des critères de jugement cliniquement pertinents notamment la survie sans ventilation permanente et l'acquisition des principales étapes du développement moteur, - de la comparaison formalisée des résultats de ces études aux résultats recensés dans une cohorte historique décrivant l'histoire naturelle de la maladie et de la pertinence clinique du gain observé par rapport aux soins du support : <ul style="list-style-type: none"> o survie sans ventilation permanente à 13,6 mois (90,9 % [20/22] vs 25 % dans la cohorte historique), o la capacité à s'asseoir de façon indépendante pendant plus de 30 secondes à l'âge de 18 mois (59,1 % [13/22] vs 0 % dans la cohorte historique), - des données observationnelles de suivi à long terme de 13 patients traités dans l'étude START qui suggèrent, après un suivi médian d'environ 4,5 ans, le maintien des étapes du développement moteur avec la moitié des patients sans aucune assistance respiratoire et bien que ces résultats soient à interpréter avec précaution dans la mesure où plus de 50 % des patients (7/13) étaient sous traitement par SPINRAZA (nusinersen), <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de guérison de ces patients chez qui il persiste un handicap moteur et respiratoire avec des incertitudes sur la caractérisation de ce handicap à ce stade, - des incertitudes sur l'efficacité à moyen et long terme (y compris sur le développement cognitif et la qualité de vie) compte tenu d'un suivi limité, - les incertitudes sur l'apport de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique actuelle compte tenu du co-développement avec SPINRAZA (nusinersen) et en raison des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte ajustée effectuée, - et le profil de tolérance marqué par des atteintes hépatiques parfois sévères et l'absence de données de tolérance à moyen et long terme, <p>la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I.</p>

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM. Le laboratoire revendique le remboursement dans une population plus restreinte.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis version définitive modifié le 04/01/2021

Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type II :

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

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

Compte tenu :

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

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

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

Compte tenu :

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

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

ISP

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).

Place dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu :

- de l'efficacité d'une administration IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) observée dans 3 études cliniques non randomisées, ouvertes, réalisées chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type I (avec 2 copies du gène SMN2) et chez des patients pré-symptomatiques (avec 2 ou 3 copies du gène SMN2) en termes notamment de survie sans ventilation permanente et d'acquisition des principales étapes motrices du développement,

- des résultats qui suggèrent une amélioration importante par rapport à l'histoire naturelle de la maladie à 2 ans chez des patients symptomatiques mais sans guérison (persistance d'un handicap moteur et respiratoire) et avec des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement et l'évolution de ces patients à plus long terme,
- des limites importantes de la comparaison indirecte à SPINRAZA (nusinersen), seul autre médicament ayant l'AMM dans cette indication ayant fait l'objet d'un développement concomitant, ne permettant pas de connaître avec exactitude la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I par rapport à celui-ci,
- et d'une efficacité qui semble extrapolable aux patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II compte tenu du continuum clinique entre les types I et II, de la physiopathologie de la maladie, du mécanisme d'action du médicament, et malgré l'absence de donnée chez ces patients,

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un traitement de première intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), à utiliser chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type I ou chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type II, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) dans l'attente de données chez ces patients.

En l'absence de donnée et compte tenu d'un besoin médical moindre et d'une efficacité non extrapolable, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type III.

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

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

- l'âge des patients, dans un contexte où la Commission rappelle la nécessité de débiter un traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) le plus rapidement possible et si possible chez des patients pré-symptomatiques,
- l'état clinique des patients, dans la mesure où la Commission rappelle l'intérêt d'avoir une fonction respiratoire préservée et une absence de troubles de la déglutition pour administrer le traitement,
- les comorbidités des patients au regard du profil de tolérance de chaque traitement et notamment la toxicité hépatique importante de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments,
- les données disponibles avec ces deux médicaments et leur niveau de preuve,
- ainsi que le choix des familles.

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

- les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II, contrairement à SPINRAZA (nusinersen),
- les patients avec une SMA de type I et 1 ou 3 copies du gène *SMN2*,

	<ul style="list-style-type: none"> - les patients pesant plus de 13,5 kg, - les patients traités après l'âge de 6 mois, - et les patients qui auraient précédemment été traités par SPINRAZA (nusinersen). <p>Compte tenu des atteintes hépatiques biologiques constatées dans les études cliniques et des cas d'hépatites cliniques graves rapportés dans la littérature et par les experts, la Commission recommande la réalisation préalable d'un bilan hépatique ainsi qu'une <u>surveillance hépatique étroite</u> et une hospitalisation d'au moins 24h en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) suite à l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).</p> <p>Suite à la publication de cas de microangiopathie thrombotique chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande la mise en place d'une surveillance rénale chez tous les patients (créatininémie et bandelette urinaire) ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) en cas de thrombopénie documentée.</p> <p>Un suivi des patients à plus long terme dans le cadre d'un registre (cf. paragraphe 10 du présent avis) est indispensable pour évaluer, à moyen et long terme, l'effet de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sur les fonctions respiratoires, motrice et cognitives, sur la mortalité et la qualité de vie ainsi que sa tolérance.</p> <p>La Commission souligne enfin que, bien que constatée en pratique clinique, l'utilisation de SPINRAZA (nusinersen) chez des patients préalablement traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas été évaluée dans les études cliniques et n'a pas été validée par une AMM.</p>
Population cible	<p>La population cible incidente de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) serait au maximum de 130 nouveaux patients par an.</p>
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>Considérant l'impact attendu de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), les incertitudes sur sa place dans la stratégie thérapeutique et le maintien de son efficacité, la Commission souhaite être destinataire des résultats du registre européen (RESTORE) demandé par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle.</p> <p>La Commission souhaite que ce registre européen puisse être alimenté par des registres nationaux préexistants dont le registre national SMA France mis en place par l'AP-HP et alimenté par l'ensemble des centres de référence de la filière FILNEMUS. Pour rappel ce registre maladie avait été demandé par la Commission en janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de la spécialité SPINRAZA (nusinersen).</p> <p>La Commission souligne l'importance que les patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soient inclus dans ce registre, notamment en vue de la réévaluation de ces deux spécialités.</p> <p>Ce recueil de données devra permettre de documenter les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation des fonctions motrice, respiratoire et neurocognitive, la qualité de vie, la tolérance, la mortalité et la stratégie thérapeutique des patients (symptomatiques et pré-symptomatiques) atteints d'amyotrophie spinale 5q.</p> <p>La Commission souhaite obtenir les données issues de ces registres dans un délai maximum de 5 ans. Par ailleurs, elle réévaluera ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans un délai de 3 ans sur la base des données des études en cours (cliniques et ATU) et des données issues du registre.</p> <p>► Autres demandes</p>

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare et des risques liés à l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande que :

- la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS,
- l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins hospitaliers spécialistes de la SMA,
- une surveillance hépatique étroite soit mise en place compte tenu des atteintes hépatiques biologiques constatées dans les études cliniques et des cas d'hépatites cliniques graves rapportés dans la littérature et par les experts,
- une surveillance rénale soit mise en place chez tous les patients (créatininémie et bandelette urinaire) ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) en cas de thrombopénie documentée, compte tenu des cas de microangiopathie thrombotique rapportés chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- et que l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit suivie d'une hospitalisation en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) pendant au minimum 24 heures.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité **ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion**, dans le cadre de son AMM conditionnelle obtenue le 19 mai 2020 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* ».

Cette AMM conditionnelle est accompagnée des mesures suivantes² :

- la restriction d'utilisation aux médecins hospitaliers spécialistes de la SMA,
- l'obligation de fournir les résultats intermédiaires et/ou finaux des études de phase III AVXS-101-CL-303 et AVXS-101-CL-302 (patients symptomatiques) et AVXS-101-CL-304 (patients pré-symptomatiques) dans le but de confirmer l'efficacité et la tolérance du médicament (cf. paragraphe 07.6 du présent avis),
- la mise en place un registre prospectif observationnel européen pour caractériser le devenir des patients et les effets à long terme du traitement (cf. paragraphe 07.6 du présent avis),
- et la réalisation d'une évaluation spécifique des caractéristiques du produit fini afin d'harmoniser les lots et d'optimiser l'effet du traitement.

Le laboratoire **sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM** à savoir chez les patients avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition (patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 1) et chez les patients pré-symptomatiques diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie (patients ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2).

L'onasemnogene abeparvovec est un médicament de thérapie génique (médicament de thérapie innovante - MTI), produit dans des cellules embryonnaires humaines de rein par la technologie de l'ADN recombinant. Il s'agit d'un vecteur viral qui utilise la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) recombinant non répliquatif dont l'ADN a été remplacé par un transgène, l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN). Après pénétration du virus dans les cellules transduites par la voie des endosomes, le matériel génétique est libéré dans le noyau pour y résider comme un épisode ADN. Le transgène est ensuite activé par le promoteur hybride associé (amplificateur du cytomégalo virus/promoteur du gène de l'actine β de poulet) pour permettre l'expression continue de la protéine SMN humaine déficitaire³.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) a bénéficié d'ATU nominatives en France à partir de juin 2019 et d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 15 mai 2020 dans l'indication de l'AMM⁴.

A noter qu'à ce jour, le seul médicament disponible dans la SMA est le nusinersen (SPINRAZA) qui a obtenu une AMM le 30 mai 2017 dans le « *traitement de l'amyotrophie spinale 5q* ». Dans son avis d'inscription du 31 janvier 2018⁵, la Commission de la Transparence lui a octroyé :

- pour les types 1 et 2 : un service médical rendu (**SMR**) important et une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la stratégie thérapeutique⁶ ;

² EMA. ZOLGENSMA : EPAR – Public Assessment report. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf

³ EMA. ZOLGENSMA : EPAR – Product information. Annexe I - Résumé des caractéristiques du Produit. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_fr.pdf

⁴ ANSM. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), 2 x 10¹³ génomes de vecteurs/mL, solution pour perfusion. Avril 2020. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3978c200e0c1e994ad088950b1e553d1.pdf

⁵ HAS. Avis d'inscription de la commission de la Transparence du 31 janvier 2018 pour SPINRAZA. Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16362_SPINRAZA_PIC_INS_Avis3_CT16362.pdf

⁶ ASMR III dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de types I et II compte tenu de la démonstration de la supériorité du nusinersen par rapport à une procédure d'injection factice sur des critères d'amélioration des fonctions motrices évalués sur des échelles validées dans les deux études cliniques disponibles, ainsi que sur la survie sans

- pour le type 3 : un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique ;
- pour le type 4 : un SMR insuffisant.

Cet avis était assorti d'une demande de mise en place d'un registre national dans l'amyotrophie spinale 5q et d'une recommandation pour que l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement soient prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

La Commission a par ailleurs examiné SPINRAZA (nusinersen) en juillet 2020 à la demande du laboratoire dans une sous-partie de son AMM, à savoir « *le traitement des nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée* ». Dans cette sous-population la Commission lui a octroyé un SMR important (uniquement chez les patients avec un diagnostic génétique de SMA et ayant 2 à 3 copies du gène *SMN2*) et une ASMR III^{7,8}.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Zolgensma est indiqué dans le traitement :**

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

03 POSOLOGIE

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

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

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

La nécessité d'une surveillance étroite de la fonction hépatique et des taux de plaquettes et de troponine I après l'administration et la nécessité d'une corticothérapie doivent être prises en compte pour programmer le moment du traitement par l'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

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

ventilation et le taux de survie dans l'étude ENDEAR, mais de la persistance d'un handicap moteur et respiratoire chez les patients inclus dans les études, des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à long terme et du besoin médical non couvert dans cette population.

⁷ HAS. Nouvel examen du 22 juillet 2020 par la commission de la Transparence pour SPINRAZA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18244_SPINRAZA_PIC_NE_AvisDef_CT18244.pdf

⁸ ASMR III chez les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 2 à 3 copies du gène *SMN2* compte tenu des données suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie dans une étude de phase 2, non comparative (en termes de survie sans ventilation, de survie et d'acquisition des fonctions motrices), du recul à un âge médian de 34,8 mois montrant une évolution de ces enfants plus favorable qu'en l'absence de traitement mais sans guérison de la maladie, du besoin médical non couvert ou partiellement couvert (via l'ATU de cohorte ZOLGENSMA) et malgré l'absence d'analyse robuste avec un appariement par rapport aux enfants d'une même fratrie, ce qui ne permet pas d'estimer précisément la quantité d'effet.

Posologie

Pour perfusion intraveineuse unique exclusivement.

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

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

Traitement immunomodulateur

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

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

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

[...]

Populations particulières

[...]

Population pédiatrique

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

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

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

04 BESOIN MEDICAL

Présentation^{2,9,10}

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 héréditaire¹¹, de transmission autosomique récessive, due à la mutation bi-allélique du gène *SMN1* situé sur le chromosome 5q (5q12.2-q13.3). Dans plus de 95 %, il s'agit de délétions homozygotes de l'exon 7 ou des exons 7 et 8 du chromosome 5q mais il peut aussi s'agir de mutations ponctuelles intragéniques. Ces délétions ou mutations entraînent une diminution de la production de la protéine de survie du motoneurone (SMN), responsable de la dégénérescence et 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 est généralement préservé.

A noter qu'un second gène *SMN2* (5q13.2) a également été identifié. Celui-ci est intact chez tous les patients atteints de SMA mais ne contribue à produire que 10 à 15 % de la protéine SMN complète et fonctionnelle (la protéine est non fonctionnelle dans 85 à 90 % des cas en raison d'une erreur d'épissage). En cas de mutation du gène *SMN1*, le faible taux de protéine SMN fonctionnelle codée par le gène *SMN2* est insuffisant pour maintenir la survie et le fonctionnement normal des motoneurons. Le nombre de copies du gène *SMN2* est variable d'un individu à l'autre mais la maladie serait d'autant plus sévère que le nombre de copies du gène *SMN2* (1 à 5 copies) est faible^{12,13}. A noter que des délétions du gène NAIP (5q13.1) ont aussi été identifiées, et pourraient influencer la sévérité de la maladie.

Epidémiologie^{2,14}

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

⁹ Encyclopédie Orphanet Grand Public. L'amyotrophie spinale proximale. Août 2007. Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AmyotrophieSpinaleProximale-FRfrPub633.pdf>

¹⁰ Orphanet. Amyotrophie spinale proximale. Juillet 2009 Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple)

¹¹ A noter qu'environ 2 % des cas de SMA sont dus à des mutations *de novo*.

¹² 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.

¹³ L'analyse rétrospective de Feldkötter a été réalisée à partir de l'ADN de 375 patients atteints de SMA infantile ou juvénile. Elle a montré que 73,4 % et 19,7 % des patients avec un diagnostic de SMA de type I avaient respectivement 2 et 3 copies du gène *SMN2*, que 81,8 % des patients avec une SMA de type II avaient 3 copies *SMN2* et que 50,6 % et 45,5 % des patients avec un diagnostic de SMA de type III avaient 3 et 4 copies *SMN2*. A l'inverse, la probabilité de développer une SMA de type I était de 99,9 % et 97,3 % chez un patient possédant respectivement 1 et 2 copies *SMN2* alors qu'un patient avec 3 copies *SMN2* avait quant à lui 82,3 % de chance de développer une SMA de type 2.

¹⁴ Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares. Données bibliographiques - 01/2020. Disponible sur : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_ca_s.pdf

Classification pronostique et clinique des SMA^{15,16,17,18}

Les amyotrophies spinales sont des maladies graves dont la sévérité est principalement corrélée à l'âge d'apparition des symptômes. Il existe 4 types de SMA selon l'âge des premiers symptômes, les capacités motrices fonctionnelles maximales acquises et l'espérance de vie¹⁹ :

- **SMA de type I** (*maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale infantile sévère*) : la forme la plus sévère avec une espérance de vie souvent limitée à 2 ans. Elle apparaît avant l'âge de 6 mois et est caractérisée par l'absence d'acquisition de la station assise. Les principaux symptômes du type I 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 II** (*amyotrophie spinale infantile intermédiaire*), qui survient entre 6 et 18 mois de vie, est caractérisé par l'absence d'acquisition de la marche, des complications orthopédiques et une atteinte respiratoire pouvant amener à une insuffisance respiratoire. Avec une prise en charge précoce, ces patients pourront avoir une espérance de vie proche de celle de la population générale.
- **SMA de type III** (*amyotrophie spinale juvénile ou maladie de Kugelberg-Welander*) débute entre 18 mois et 2 ans de vie après l'acquisition de la marche autonome. Ces patients restent capables de marcher plusieurs dizaines d'années, puis ils auront besoin d'assistance pour se déplacer. Un suivi de la fonction respiratoire est nécessaire tout au long de leur vie.
- **SMA de type IV** (*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.

L'annexe 1 présente les différents types de SMA selon l'âge d'apparition des symptômes et les fonctions motrices maximales (Kolb et al. 2011²⁰), auxquels ont été ajoutés les probabilités de survie (Farrar et al. 2013²¹) et la distribution du nombre de copies *SMN2* (Feldkötter et al. 2002¹²).

Evolution naturelle de la SMA de type I

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

Une enquête rétrospective multicentrique de la Société Française de neuropédiatrie réalisée sur une période de 20 ans (1989-2009)¹⁸ chez 222 patients atteints de SMA de type I qui rapporte un âge médian au diagnostic de 3 mois et un âge médian du décès de 7 mois (min-max : 1-24).

Une étude de cohorte prospective¹⁷ réalisée à partir de la base de données du *Pediatric Neuromuscular Clinical Research network* (PNCR database) concernant l'histoire naturelle de la maladie et recensant 337 patients atteints de SMA (types I, II et III) suivis dans 3 centres aux États-Unis. Au total, 34 patients atteints de SMA de type I diagnostiqués génétiquement (délétion homozygote *SMN1*) dont 23 patients avec 2 copies *SMN2* et 9 avec 3 copies *SMN2*, ont été inclus dans l'étude de cohorte entre mai 2005 et avril 2009 et suivi jusqu'à 36 mois. La survie sans ventilation permanente médiane était de 13,5 mois (10,5 mois chez les patients avec 2 copies *SMN2*). Chez les 23 patients avec 2 copies *SMN2*, le taux de survie à 13,6 mois était de 25 % (6/23). La fonction assise indépendante pendant plus de 10 secondes n'a été atteinte par aucun des patients. Aucun patient n'a eu de score CHOP-INTEND supérieur à 40 à la visite du 6^{ième} mois. La mutation c.859G>C du gène *SMN2* associé à un pronostic moins sévère n'a cependant pas été relevé dans cette étude.

¹⁵ Munsat TL et al. Meeting report. International SMA Consortium meeting (ISMAC). *Neuromusc.Disord.* 1992; 2: 423-428.

¹⁶ D'Amico A. et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Disease.* 2011; 6: 71.

¹⁷ Finkel R. S. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014; 83: 810-817.

¹⁸ 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.

¹⁹ Un 5^{ème} phénotype est également décrit (type 0) correspondant aux formes très sévères avec une atteinte anténatale.

²⁰ Kolb S. J., Kissel J. T. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 2011; 68: 979-984.

²¹ Farrar M. A. et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J. Pediatr.* 2013; 162: 155-159.

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

Prise en charge diagnostique^{22,23}

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

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

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

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

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

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

La prise en charge doit être faite le plus tôt possible en particulier dans les types I et II afin d'anticiper les complications respiratoires. La prise en charge actuelle comprend :

- Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, qui a pour objectif d'améliorer la qualité de vie. Il comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie et les assistances respiratoires avec, dans certains cas, une ventilation non invasive et une gastrostomie.
- SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène *SMN2*. Avant l'arrivée de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), SPINRAZA (nusinersen) était le seul traitement disposant d'une AMM dans l'amyotrophie spinale 5q.

D'après les avis de la Commission de 2018⁵ et 2020⁷, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de première intention réservé aux patients :

²² 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.

²³ Jones C. et al. Spinal Muscular Atrophy (SMA) Subtype Concordance in Siblings: Findings From the Cure SMA Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7: 33-40.

²⁴ 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.

²⁵ Cuisset J M, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue Neurologique* 2012; 168: 902-909.

- ayant une SMA de type I dont les symptômes ont débuté après l'âge de 3 mois,
- ayant une SMA de type II,
- ainsi que chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une SMA génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène *SMN2*.

La décision de prescription doit être cependant discutée au cas par cas :

- dans l'amyotrophie spinale de type I sévère, ayant débuté avant l'âge de 3 mois, en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère,
- et dans l'amyotrophie spinale de type III précoce, en prenant en compte la capacité de marche.

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

A noter qu'un travail collectif français a repris les données de 123 enfants traités en France par SPINRAZA (nusinersen) au sein des différents centres de Références et de Compétences des Maladies Neuromusculaires²⁶. Une comparaison a été faite entre l'initiation et 1 an de traitement en termes de fonction motrice, de besoins nutritionnels et de support ventilatoire. Parmi ces 123 enfants, 34 avaient un type I et 89 un type II.

Les enfants âgés de moins de 2 ans à l'initiation du traitement ont augmenté leur score moteur mais ont eu besoin de plus de supports nutritionnel et ventilatoire à 1 an de traitement. Les patients âgés de plus de 2 ans à l'initiation ont amélioré leur fonction motrice au niveau axial, proximal et distal à 1 an, mais aucun enfant n'a acquis la marche. Il a donc été constaté une modification de l'histoire naturelle chez ces patients mais la persistance d'un handicap certain.

La tolérance rapporte quelques effets secondaires, mais pas de cas d'hydrocéphalie ou de méningite. La principale difficulté a été la réalisation de ponctions lombaires chez les enfants avec une grande scoliose. A noter que 5 enfants avec une SMA de type I sont décédés pendant l'étude.

Besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par SPINRAZA (nusinersen). Néanmoins, il persiste un besoin à disposer d'alternatives plus efficaces, notamment à long terme, permettant d'améliorer le développement moteur, la qualité de vie et la survie des patients atteints de SMA, notamment chez ceux avec un type I et II. L'impact important de la maladie et le besoin de nouvelles alternatives a été fortement relayé par les associations de patients et d'usagers

²⁶ Audic et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. Orphanet J Rare Disease, 2020, 15 : 148

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1*, ayant soit un diagnostic clinique de SMA de type 1 soit jusqu'à trois copies du gène *SMN2*.

05.1 Médicaments

A l'heure actuelle, à l'exception de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), seule la spécialité SPINRAZA (nusinersen) dispose d'une AMM dans « le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q », elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent. La Commission l'a évalué en janvier 2018⁵ dans cette indication puis en juillet 2020 spécifiquement dans la sous-population des nourrissons et enfants pré-symptomatiques⁷.

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

*classe pharmaco-thérapeutique

D'après les recommandations les plus récentes²⁴, plusieurs molécules ont fait l'objet d'essais cliniques dans le traitement de l'amyotrophie spinale mais aucune n'a montré de résultats satisfaisants. L'albuterol, un agoniste β -adrénergique est utilisé dans certains pays chez des patients ambulatoires capables de s'asseoir, néanmoins compte tenu du faible niveau de preuve de son efficacité, ce traitement ne constitue pas un comparateur cliniquement pertinent de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

A noter enfin que le risdiplam, un modificateur d'épissage sélectif du gène *SMN2* administré par voie orale, est actuellement en cours de développement dans la prise en charge des patients atteints de SMA de type I. A ce jour, ce médicament a obtenu une AMM aux Etats-Unis²⁷ et est disponible en France uniquement dans le cadre d'ATU nominatives. Il ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

²⁷ FDA. Press Announcements. FDA Approves Oral Treatment for Spinal Muscular Atrophy. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy>

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

A la date de réalisation des études, les comparateurs cliniquement pertinents de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) étaient uniquement les traitements de support. A la date du présent avis, les comparateurs cliniquement pertinents sont la spécialité SPINRAZA (nusinersen) et les traitements de support. Compte tenu des développements concomitants, des données de comparaison directe à SPINRAZA (nusinersen) ne sont pas attendues dans le présent dossier.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Informations communiquées par le laboratoire :

A la date du présent avis, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est pris en charge uniquement en Allemagne et en Autriche. Des demandes de remboursement ont été déposées dans plusieurs autres pays européens (Danemark, Espagne, Finlande, Italie, Norvège, Portugal, Royaume-Uni, Suède) et sont en cours d'évaluation.

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

Au Japon, l'AMM a été octroyée le 19 mars 2020 dans l'indication : « *Treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in patients under the age of two, including those who are pre-symptomatic at diagnosis* ».

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données disponibles à l'appui de la demande de remboursement de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reposent principalement sur les résultats de 2 études cliniques réalisées chez des patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type I :

- Etude **STRIVE US** (AVXS-101-CL-303), de phase III, non comparative, ouverte, réalisée aux Etats Unis chez 22 patients,
- Etude **START** (AVSX-101-CL-101), de phase I, d'escalade de dose, ouverte, réalisée aux Etats-Unis chez 15 patients.

Le laboratoire a également fourni des résultats préliminaires relatifs aux études en cours suivantes :

- Chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type I :
 - o Etude **AVXS-101-LT-001**, observationnelle, de sécurité à long terme qui a inclus les patients de l'étude START,
 - o Etude **STRIVE EU** (AVXS-101-CL-302), de phase III, non comparative, ouverte, réalisée en Europe chez 33 patients,
- Chez les patients pré-symptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2 :
 - o Etude **SPRINT** (AVXS-101-CL-304), de phase III, non comparative, ouverte, internationale (pas de centre en France) réalisée chez 30 patients.

Les résultats des 3 études ci-dessus sont présentés à titre informatif en l'absence de rapport d'étude, de publication et compte tenu du caractère exploratoire des analyses préliminaires non prévues au protocole, réalisées dans le cadre de la procédure d'AMM sur demande de l'EMA.

A noter que le laboratoire a également réalisé des **comparaisons indirectes à SPINRAZA (nusinersen)**, avec et sans ajustement, chez les patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I (cf. paragraphe 7.1.1.4 du présent avis).

07.1 Efficacité clinique

7.1.1 Patients symptomatiques atteints de SMA de type I

7.1.1.1 Etude pivot de phase III - STR1VE US (AVXS-101-CL-303)

➤ Méthode

Référence	Etude STR1VE US (AVXS-101-CL-303) ²⁸
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03306277
Type d'étude	Etude clinique de phase III, d'efficacité, ouverte, non randomisée, comparative (vs comparateur externe), multicentrique, nationale (Etats-Unis).
Objectifs principaux de l'étude	Évaluer l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) administré en dose unique chez des patients atteints de SMA de type 1 en termes d'acquisition de la fonction assise indépendante ≥ 30 s à la visite de 18 mois (âge) ainsi qu'en termes de survie sans ventilation permanente à 14 mois.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (1 ^{er} patient inclus) : 24 octobre 2017 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : 12 novembre 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 décembre 2019
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 12 centres aux Etats-Unis
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients symptomatiques ou pré-symptomatiques atteints de SMA de type I, avec : <ul style="list-style-type: none"> - une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> (délétion ou mutation ponctuelle) et, - 1 ou 2 copies du gène <i>SMN2</i> (incluant la mutation du gène <i>SMN2</i> c.859G>C = phénotype moins sévère) ▪ Âge < 6 mois (<180 j) au moment de l'administration de l'onasemnogene abeparvovec et ▪ Ayant effectué un test de déglutition avant l'administration
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervention chirurgicale attendue ou prévue pour une scoliose pendant l'étude ▪ Oxymétrie de pouls < 96 % à la visite de screening quand le patient est réveillé ou endormi sans supplémentation en oxygène, sans assistance respiratoire, (en cas d'altitude > 1000 m, oxymétrie < 92 %) ▪ Trachéotomie ou recours à une assistance ventilatoire non invasive (≥ 6h/jour pendant les 7j précédents la visite de screening ; ou ≥ 6h/jour pendant la période de screening ; ou nécessitant une assistance respiratoire pendant la période d'éveil jusqu'au screening). ▪ Incapacité à tolérer des liquides non épaissis sur la base d'un test de déglutition. (Les patients avec un tube de gastrotomie mais qui réussissaient le test de déglutition pouvaient être inclus) ▪ Poids < 3^{ème} percentile selon l'âge (WHO Child Growth Standard). ▪ Traitement concomitant pour une myopathie ou une neuropathie, un diabète et immunosuppresseurs dans les 3 mois précédant le début de l'étude (corticoïdes, cyclosporine, tacrolimus, méthotrexate, cyclophosphamide, immunoglobulines par voie iv, rituximab) ▪ Présence d'anticorps associés aux adénovirus de sérotype 9 (anti-AAV9) avec une titration >1 :50 selon la technique ELISA ▪ GGT > 3 LSN, bilirubine $\geq 3,0$ mg/dl, créatinine $\geq 1,8$ mg/dl, hémoglobine < 8 ou > 18 g/dl, leucocytes > 20 000/mm³ ▪ Infection virale (incluant les infections à VIH) ou sérologie positive pour l'hépatite B ou C ▪ Participation à un essai clinique dans la SMA

²⁸ Etude non publiée à la date du présent avis.

<p>Schéma de l'étude</p>	 <p>ET : <i>early termination</i></p> <p>L'étude comprenait une période de sélection de 28 jours (J-30 à J-2) pendant laquelle l'éligibilité des patients était évaluée selon les critères de sélection définis ci-dessus. Les patients qui remplissaient les critères de sélection entraient dans la période de traitement et d'observation (J-1 à J3). A J-1 les patients étaient hospitalisés pour le bilan avant traitement. A J1 les patients recevaient une dose unique d'AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) et restaient sous surveillance pendant 48 h (période d'observation). Pendant la période de suivi (J4 à la fin de l'étude c'est-à-dire à l'âge de 18 mois), les patients revenaient régulièrement et de façon programmée pour l'évaluation de l'efficacité jusqu'à l'âge de 18 mois (les patients étaient donc suivis au minimum 1 an). Toute visite manquée devait être reprogrammée dans les 7 jours. Les dates de visites étaient notifiées par rapport au jour du traitement, à l'exception des visites du 14 et du 18^{ième} mois qui étaient liées à la date de naissance et pour lesquelles les patients devaient revenir entre 0 et 14 jours après la date de leur 14^{ième} ou 18^{ième} mois. A l'issue de la visite du 18^{ième} les patients pouvaient poursuivre dans une étude de suivi pour l'évaluation de la tolérance à long terme.</p>
<p>Traitement étudié</p>	<p>Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) à la dose de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (posologie validée par l'AMM) en perfusion unique IV de 30 à 60 minutes.</p>
<p>Traitements concomitants</p>	<p>Les patients recevaient une prémédication journalière par prednisolone à la dose de 1 mg/kg/j, commençant 24 heures avant l'administration de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101). Après 30 jours de traitement, la posologie de la prednisolone pouvait être diminuée progressivement si les ALAT et les ASAT étaient < 2 LSN. Si les ALAT et les ASAT étaient > 2 LSN la prednisolone était maintenue à la posologie initiale jusqu'à la normalisation des enzymes hépatiques.</p> <p>L'utilisation de corticoïdes (or prednisolone) était permise si elle faisait partie de la prise en charge de routine.</p> <p>Les médicaments pour traiter un diabète une myopathie, une neuropathie, la SMA (ex : nusinersen et acide valproïque), les B agoniste oraux ainsi que les immunosuppresseurs, plasmaphérese et immunomodulateurs n'étaient pas autorisée n'étaient pas autorisés pendant l'étude.</p>
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proportion de patients acquérant la position assise indépendante ≥ 30 secondes à l'âge de 18 mois, définie comme le pourcentage de patients capables de s'asseoir droit avec la tête levée pendant au moins 30 secondes à la visite des 18 mois (âge), conformément à la <i>Beylay Scales of Infant and Toddler Development</i> (version 3) et confirmé par un enregistrement vidéo. ▪ Survie sans ventilation permanente à l'âge de 14 mois, définie comme le pourcentage de patient en vie lors de la visite de 14 mois (âge) sans ventilation permanente (c'est-à-dire trachéotomie ou nécessité d'une assistance respiratoire ≥ 16 heures/jour grâce à un support non invasif pendant ≥ 14 jours consécutifs, en dehors d'une pathologie aiguë réversible* ou en péri opératoire). <p>* Une « pathologie aiguë réversible » était définie comme toute affection autre que la SMA entraînant une augmentation des interventions médicales (assistance respiratoire, traitement de secours...), réversible ou améliorée après une intervention définitive (chirurgie, antibiotiques) ou l'introduction de soins de soutien intensifs tels que l'hospitalisation.</p> <p>Pour les patients qui nécessitaient une assistance ventilatoire péri-opératoire, une période de récupération ne dépassant pas 21 jours à compter de la date de l'intervention était instituée à l'issue de laquelle l'événement était considéré comme subaiguë et le patient devenait évaluable pour le critère de survie sans ventilation permanente.</p>
<p>Principaux critères de jugement secondaire d'efficacité</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proportion de patients maintenant la capacité à se développer, définie comme l'absence de nutrition par voie mécanique (pas de tube d'alimentation ni d'autre moyen non oral), la tolérance de liquides clairs (selon test de déglutition) et le maintien du poids (> 3^{ème} percentile pour l'âge et le sexe) à l'âge de 18 mois. ▪ Proportion de patients indépendants d'une assistance respiratoire, définie comme l'absence de recours à une assistance respiratoire journalière en dehors d'une

	<p>pathologie aigüe réversible ou en péri opératoire (sur la base des données du dispositif de ventilation BiPAP) à l'âge de 18 mois.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proportion de patients qui acquièrent la capacité : <ul style="list-style-type: none"> - de tenir leur tête droite sans aide ou support - de rouler des 2 cotés à partir de la position dorsale - de s'asseoir avec une aide - de s'asseoir de façon indépendante >10 s - de ramper - de prendre appui pour se mettre debout - de se mettre debout avec une aide - de tenir debout seuls - de marcher avec une aide - de marcher seuls - d'améliorer leur score sur l'échelle de Bayley initial pour atteindre le maximum - d'atteindre les paliers du score CHOP-INTEND²⁹ : ≥ 40, ≥50, ≥58 ▪ Changement de l'amplitude de la réponse par potentiel d'action musculaire composé (CMAP) à la stimulation du nerf péroné. ▪ L'âge d'acquisition de la position assise (30s)
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Sur la base des résultats de l'étude de phase I START (AVXS-101-CL-101), entre 30 et 40 % des patients symptomatiques traités par l'onasemnogene abeparvovec devraient atteindre le co-critère de jugement principal concernant la position assise indépendante pendant 30 secondes. Compte tenu que ce pourcentage semble être égal à 0 % (pas supérieur à 0,1 %) en l'absence de traitement sur la base des résultats de la cohorte historique PNCR¹⁷, afin de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre le traitement à l'étude et la cohorte historique avec une puissance de 90 % au risque alfa unilatéral de 0,025, la population ITT devait être composée d'au moins 15 patients. Considérant qu'environ 30 % des patients seront exclus de la population ITT, l'inclusion de 20 patients était donc prévue. A noter que les inclusions devaient s'arrêter quand 15 patients présentaient les critères de la population ITT. De plus, les 3 premiers patients inclus dans l'étude devaient remplir les critères de la population ITT afin de permettre une comparaison aux patients de la cohorte 2 de l'étude START (AVXS-101-CL-101).</p> <p>Concernant le second co-critère de jugement principal (survie sans ventilation), considérant un taux de survie de 80 % à 14 mois sous onasemnogene abeparvovec d'après les résultats de l'étude AVXS-101-CL-101 et un taux de survie de 25 % en l'absence de traitement d'après les données historiques de la cohorte PNCR¹⁷, un échantillon de 15 patients permettrait de mettre en évidence une différence statistiquement significative au risque d'erreur alpha bilatéral 5 % avec une puissance > 80 %.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Dates d'analyses des données</u></p> <p>Aucune analyse intermédiaire n'était prévue. Une comparaison de l'amélioration du score CHOP-INTEND à 1 mois des 3 premiers patients de la population ITT par rapport aux patients de la cohorte 2 de l'étude START (AVXS-101-CL-101) était néanmoins prévue afin d'évaluer la poursuite de l'étude.</p> <p>L'analyse principale (analyse des co-critères de jugement principaux et secondaires) devait avoir lieu quand le dernier patient de la population ITT avait atteint la visite du 18^{ème} mois (âge).</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de patients inclus correspondant à la population de tolérance : définie comme l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose d'onasemnogene abeparvovec (y compris les patients avec une mutation c.859G>C du gène <i>SMN2</i>), - Population ITT : définie comme l'ensemble des patients inclus avec une délétion bi-allélique <i>SMN1</i> et 2 copies du gène <i>SMN2</i> (sans la mutation du gène <i>SMN2</i> c.859G>C) et qui ont reçu l'onasemnogene abeparvovec. - Population EC (efficacy completers) : définie comme les patients de la population ITT qui ont effectué la visite de fin d'étude (visite des 18 mois) <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u></p>

²⁹ Le score CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) est une échelle allant de 0 à 64 points (meilleur score) permettant l'évaluation des capacités motrices chez les enfants atteints d'amyotrophie spinale 5q de type I. Au total, 16 items évaluent les mouvements, les capacités à se retourner, de flexion, extension, chacun avec un score de 0 à 4. Un patient est considéré comme répondeur si une amélioration d'au moins 4 points est observée entre le score mesuré à la dernière visite et le score à l'inclusion. [Glanzman AM, et al. *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord.* 2010;20(3):155-61. Glanzman AM, et al. *Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND).* *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(4):322-6.]

Pour l'analyse de l'efficacité, les résultats sont comparés à l'évolution naturelle de la maladie telle qu'observée dans la cohorte PNCR, soit 0,1 % pour l'acquisition de la position assise indépendante, le maintien de la capacité à se développer et l'indépendance vis-à-vis d'une assistance respiratoire et 25 % pour le taux de survie sans ventilation permanente à 13,6 mois¹⁷ (cf. paragraphe 04 du présent avis).

L'analyse des co-critères d'efficacité primaires et secondaires sera réalisées sur la population ITT (analyse principale) et la population des « *efficacy completers* ».

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

L'analyse du co-critère de jugement principal de la survie sans ventilation permanente a été réalisée à l'aide d'un test de Fisher au risque d'erreur alpha bilatéral de 0,05.

Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés.

Gestion de la multiplicité

Tous les tests ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 5 %. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, une séquence hiérarchique a été mise en place pour l'analyse des co-critères de jugement principaux et secondaires d'efficacité selon la hiérarchisation suivante :

- Acquisition de la position assise indépendante ;
- Survie sans ventilation permanente ;
- Maintien de la capacité à se développer ;
- Indépendance vis-à-vis d'une assistance respiratoire ;

Chaque critère de jugement était testé uniquement si le résultat sur le critère de jugement précédent était statistiquement significatif en faveur du traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport aux résultats de la cohorte historique PNCR au risque d'erreur alpha bilatéral 5 %.

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

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

Principaux amendements au protocole

- **Amendement 1** (21 décembre 2017) : Ajout de la surveillance de l'enzyme cardiaque CK-MB et d'un nombre minimal à inclure de 15 patients remplissant les critères de la population ITT
- **Amendement 2** (21 décembre 2017) : Clarification concernant l'analyse des 3 premiers patients de la population ITT nécessaire afin de poursuivre l'inclusion.
- **Amendement 3** (4 octobre 2018) : Ajout d'une surveillance cardiaque supplémentaire et standardisation de la durée de perfusion.

➤ Résultats

◆ **Effectifs**

A la date de l'analyse principale (31 décembre 2019), 22 patients ont été inclus dans l'étude STRIVE US et ont reçu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) constituant la population ITT et la population de tolérance.

Parmi les 22 patients, 3 patients ont arrêté l'étude (un patient est décédé à l'âge de 7,8 mois, un patient a retiré son consentement à l'âge de 11,9 mois et un patient a eu un événement indésirable entraînant l'arrêt de l'étude à l'âge de 18 mois). La population *Efficacy Completers*, définie par les patients de la Population ITT ayant effectué le suivi du 18^{ème} mois, était donc constituée de 19 patients.

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

Les caractéristiques démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous. Il s'agissait en majorité de filles (54,5 %), d'âge médian lors de l'administration de 3,5 mois (min-max : 0,5 – 5,9) et pesant en moyenne 5,8 kg.

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

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

phénotype moins sévère. Les principaux symptômes de la SMA à l'inclusion ainsi que les antécédents familiaux n'étaient pas disponibles à la date de l'évaluation.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (étude STR1VE US ; population ITT)

Caractéristiques	Total (N = 22)
Age à l'administration - mois	
Moyen (ET)	3,7 (1,6)
Médian (min – max)	3,5 (0,5 – 5,9)
Sexe – n (%)	
Filles	12 (54,5)
Garçons	
Poids à l'inclusion - kg	
Moyen (ET)	5,8 (1,1)
Taille à l'inclusion - cm	
Moyenne (ET)	61,3 (4,3)
Capacité à avaler les liquides non épais – n (%)	
Oui	22 (100)
Assistance nutritionnelle – n (%)	
Oui	0
Assistance ventilatoire – n (%)	
Oui	0
Analyse génétique – n (%)	
Délétion bi-allélique du gène <i>SMN1</i>	22 (100)
Mutation ponctuelle <i>SMN1</i>	0
Mutation c.859G>C <i>SMN2</i>	0
1 copie <i>SMN2</i>	0
2 copies <i>SMN2</i>	22 (100)
Age d'apparition des symptômes – mois	
Moyen (ET)	1,9 (NR)
Âge au diagnostic - jours	
Moyen (ET)	62 (NR)
Score CHOP-INTEND - points	
Moyen (ET)	32 (17-52)

ET : écart type ; SMA : amyotrophie spinale ; SMN : *survival motor neuron* ; NR : non rapporté

► Co-critères de jugement principaux

➤ Proportion de patients acquérant la position assise indépendante

Pour rappel, le premier co-critère de jugement principal était défini comme le pourcentage de patients capables de s'asseoir droit avec la tête levée pendant au moins 30 secondes à la visite des 18 mois d'âge, conformément à l'item 26 de la *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (version 3), et confirmé par un enregistrement vidéo.

Au total, à la visite des 18 mois d'âge, 13 patients parmi les 22 patients de la population ITT (**59,1 % ; IC_{97,5%} [33,6 ; 81,4]**) étaient capables de s'asseoir sans aide pendant 30 secondes. Pour rappel, aucun patient n'était capable d'acquérir cette étape du développement dans la cohorte historique PNCR¹⁷. La différence était statistiquement différente de 0 au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025 ($p < 0,0001$). Le second co-critère de jugement principal pouvait donc être testé conformément à la séquence hiérarchique prédéfinie

A noter qu'un patient supplémentaire a acquis cette étape à la visite des 16 mois mais n'a pas été confirmé à la visite des 18 mois. L'âge médian des 14 patients de l'étude STR1VE US qui ont atteint cette étape du développement était de 12,6 mois (min-max : 9,2-18,6).

➤ Survie sans ventilation permanente

La second co-critère de jugement principal était défini comme le pourcentage de patient en vie lors de la visite de 14 mois (âge) sans trachéotomie ou nécessité d'une assistance respiratoire ≥ 16 heures/jour grâce à un support non invasif pendant ≥ 14 jours consécutifs, en dehors d'une pathologie aigüe réversible ou en péri opératoire

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

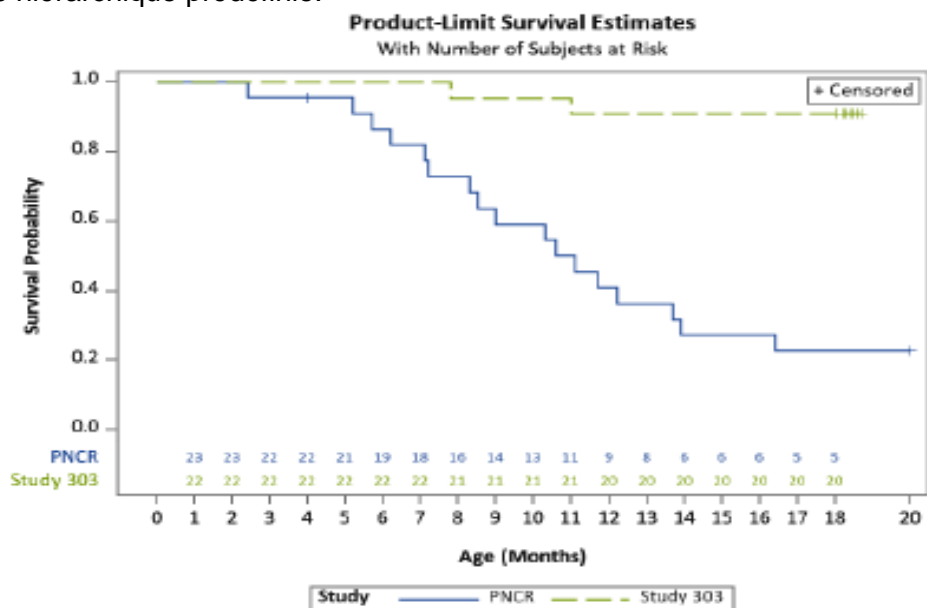


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans ventilation permanente par rapport à la cohorte PNCR (étude STR1VE US ; population ITT ; 31 décembre 2019)

► Co-critères de jugement secondaires hiérarchisés

➤ Maintien de la capacité à se développer

Pour rappel, ce co-critère était défini comme l'absence de nutrition par voie mécanique (pas de tube d'alimentation ni d'autre moyen non oral), la tolérance de liquides clairs (selon le test de déglutition) et le maintien du poids (supérieur au 3^{ème} percentile pour l'âge et le sexe) à l'âge de 18 mois.

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

Le tableau ci-dessous présente les résultats inhérents à ce co-critère de jugement ainsi que le pourcentage de patients pour chaque composante.

Tableau 2. Proportion de patients ayant une capacité à se développer à 18 mois (étude STR1VE US ; population ITT ; 31 décembre 2019)

	Total N = 22
Capacité à se développer à l'âge de 18 mois - n (%)	9 (40,9)
IC_{97,5%} ; p *	[18,6 ; 66,4] ; < 0,0001
Composantes de la capacité à se développer - n (%)	
Tolérance de liquides clairs	12 (54,5)
Pas de support mécanique d'alimentation	19 (86,4)
Cohérence du poids par rapport à l'âge	14 (63,6)

* test binomial exact unilatéral

➤ **Patients indépendants d'une assistance respiratoire**

Défini comme l'absence de recours à une assistance respiratoire journalière en dehors d'une pathologie aiguë réversible ou en péri opératoire (sur la base des données du dispositif de ventilation BiPAP) à l'âge de 18 mois.

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

▮ **Critères de jugement secondaires exploratoires**

En l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les critères de jugement secondaires exploratoires sont présentés à titre descriptif. Aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires (étude STRIVE US ; population ITT ; 31 décembre 2019)

Critères de jugement secondaire exploratoire	Total n = 22
Etapas du développement – n (%)	
Tenir la tête droite sans aide ou support	17 (85)*
Rouler des 2 cotés à partir de la position dorsale	13 (59)
S'asseoir de façon indépendante > 30s [§]	14 (63,6)
S'asseoir de façon indépendante >10s	14 (63,6)
Ramper	1 (4,5)
Prendre appui pour se mettre debout	1 (4,5)
Se mettre debout avec une aide	1 (4,5)
Tenir debout seul	1 (4,5)
Marcher avec une aide	1 (4,5)
Marcher seul	1 (4,5)
Amélioration moyenne du score maximal sur l'échelle de Bayley – points	
Sous-score de motricité globale	16 (9,19)
Sous score de motricité fine	23,9 (6,60)
Score CHOP-INTEND – n (%)	
≥ 40	21 (95,4)
≥ 50	14 (63,6)
≥ 58	5 (22,7)
Amplitude de la CMAP à la stimulation du nerf péroné	
A l'inclusion – moyenne (ET)	0,765 (0,9195)
Variation par rapport à l'inclusion – moyenne (ET)	1,288 (0,9476)
Âge d'acquisition de la position assise (30s) – mois	
Moyen (ET)	12,91 (2,943)
Médian (min-max)	12,55 (9,2 ; 18,6)

*n = 20 (2 patients tenaient leur tête à l'inclusion) ; § : selon la définition de l'OMS ; NR : non rapporté

L'évolution du score CHOP-INTEND est présenté ci-dessous à titre descriptif. Pour rappel, à l'inclusion, le score CHOP-INTEND moyen était de 32,0 points ($\pm 9,69$). Le score moyen à l'âge de 18 mois était de 51,2 points ($\pm 5,67$) pour les 16 patients ayant eu une mesure. La variation moyenne par rapport à l'inclusion à cette date était de 19,3 points ($\pm 9,13$).

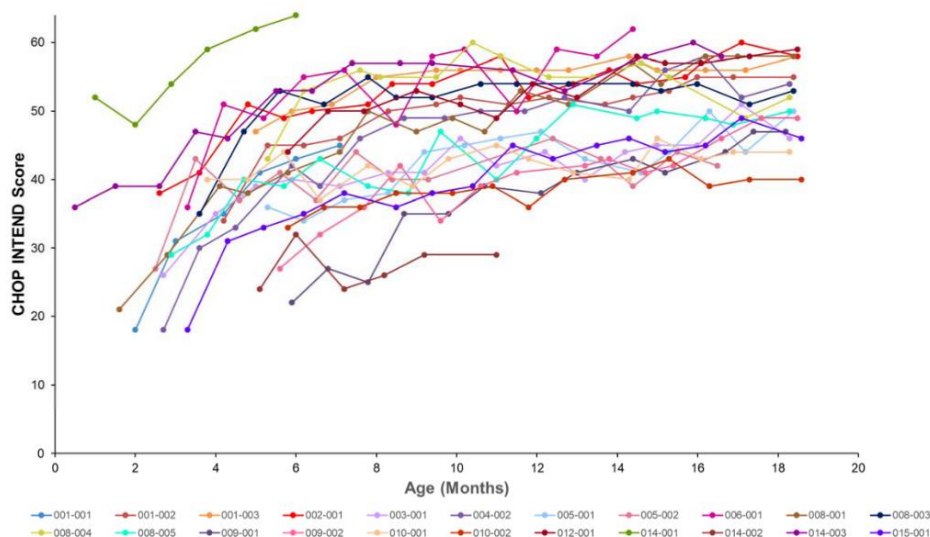


Figure 2. Evolution du score CHOP-INTEND (étude STRIVE US ; population ITT : 31 décembre 2019)

Autres

Prophylaxie par prednisolone

Au total, le nombre moyen de jour d'administration de prednisolone a été de 73,7 jours (ET : 39,54 ; min-max : 37-203) pour une dose cumulée moyenne de 63,3 mg/kg.

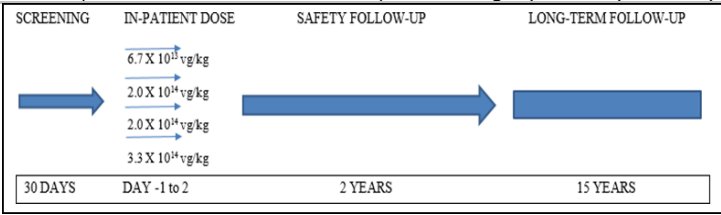
Traitements de support

La nature et la fréquence des traitements de support reçus lors de cette étude n'est pas connue.

7.1.1.2 Etude de phase I START (AVXS-101-CL-101)

➤ Méthode

Référence	Etude START (AVXS-101-CL-101) <i>Mendell et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy New England Journal of Medicine. 2017 ; 377 : 1713-22.</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02122952
Type d'étude	Etude clinique de phase I, prospective, de tolérance, d'escalade de dose, ouverte, comparative (vs comparateur externe), non randomisée, monocentrique.
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance de plusieurs doses d'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) en administration unique chez des patients atteints de SMA de type 1.
Date et durée de l'étude	<u>Début de l'étude (1^{er} patient inclus) : 13 mai 2014</u> <u>Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient – extraction des données pour l'analyse principale) : 14 décembre 2017</u>
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 1 centre aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients âgés au maximum de 6 mois au moment de l'administration de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101)* ▪ Patients symptomatiques avec un diagnostic d'amyotrophie spinale (SMA) définie selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> (délétion ou mutation ponctuelle) avec 2 copies du gène <i>SMN2</i> ; - Maladie apparue au plus tard à l'âge de 6 mois ; - Hypotonie à l'évaluation clinique avec un retard moteur, un faible contrôle de la tête, un enroulement des épaules et une hypermobilité des articulations. <p><i>*A noter que ce critère d'inclusion a été modifié (amendement au protocole n°2). La précédente version du protocole permettait l'inclusion de patients âgés au maximum de 9 mois (cela a concerné les 9 premiers patients).</i></p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients présentant une modification c.859G>C de l'exon 7 (corrélée à un phénotype de SMA moins sévère) ▪ Assistance ventilatoire invasive (trachéotomie avec pression positive) ou saturation en oxygène inférieure à 95% à l'oxymétrie de pouls lors de la visite initiale. Les patients

	<p>pouvaient cependant avoir une assistance ventilatoire non invasive (par exemple BiPAP³⁰) pendant moins de 16 h.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitements concomitants pour une myopathie ou une neuropathie, un diabète, et immunosuppresseurs dans les 3 mois précédant le début de l'étude (corticoïdes, cyclosporine, tacrolimus, méthotrexate, cyclophosphamide, immunoglobulines par voie iv, rituximab) ▪ Présence d'anticorps associés aux adénovirus de sérotype 9 (anti-AAV9) avec une titration >1:50 selon la technique ELISA ▪ Gamma GT > 3 LSN, bilirubine ≥ 3,0 mg/dl, créatinine ≥ 1,8 mg/dl, hémoglobine < 8 ou > 18 g/dl, leucocytes > 20 000/mm³ ▪ Participation à un essai clinique dans la SMA ▪ Patients présentant des troubles de la déglutition et refusant une alternative à l'alimentation par voie orale ▪ Comorbidité pouvant entraîner un risque inutile lors du transfert de gène ▪ Infection virale (incluant les infections à VIH) ou sérologie positive pour l'hépatite B ou C
<p>Schéma de l'étude</p>	 <p>L'étude comprenait une période de sélection de 30 jours pendant laquelle l'éligibilité des patients était évaluée selon les critères de sélection définis ci-dessus. Les patients qui remplissaient les critères de sélection entraient dans la période d'administration du traitement et d'observation (J-1 à J2). A J-1 les patients étaient hospitalisés, à J0 ils recevaient une administration d'AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) selon 4 cohortes séquentielles de dose* et restaient sous surveillance pendant 48 h (période d'observation). Les patients entraient enfin dans une période de 2 ans de suivi de la tolérance. Au cours de la 1^{ère} année, les patients revenaient pour des visites de suivi à J7, J14, J21 et J30, puis tous les mois jusqu'au 12^{ème} mois. Pendant la 2^{ème} année, les patients avec un score CHOP-INTEND²⁹ ≥ 62 étaient évalués par l'échelle de Bayley et étaient suivis par des visites trimestrielles. Les autres étaient suivis par des visites mensuelles puis tous les 4 mois. A l'issue des 2 ans de suivi de la tolérance, les patients pouvaient entrer dans une étude de suivi pour l'évaluation de la tolérance à long terme (étude AVXS-101-LT-001).</p> <p><i>*A noter qu'au sein de chaque cohorte, une période d'au moins 3 semaines (J1 à J21) pendant laquelle une revue de la tolérance était réalisée, devait être respectée entre chaque patient. Chaque cohorte était également séparée de 4 semaines (J1 à J30) au cours desquelles une revue de tolérance pour l'ensemble des patients était réalisée par les investigateurs et le comité de revue de la tolérance (Data Safety Monitoring Board - DSMB) afin de décider de la conduite de la cohorte suivante.</i></p>
<p>Traitement étudié</p>	<p>Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) en perfusion unique IV d'environ 60 minutes.</p> <p>4 cohortes séquentielles de doses prévues au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cohorte 1</u> (faible dose) : 6,7 x 10¹³ vg/kg (3 patients) - <u>Cohorte 2 A</u> (dose intermédiaire) : 2,0 x 10¹⁴ vg/kg (entre 3 et 6 patients) - <u>Cohorte 2 B</u> (dose intermédiaire) : 2,0 x 10¹⁴ vg/kg (3 patients) - <u>Cohorte 3</u> (dose élevée) : 3,3 x 10¹⁴ vg/kg (3 patients prévus initialement) <p>A noter que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les résultats d'efficacité inhérents à la cohorte 1 dont la dose n'a pas été validée par l'AMM ne seront pas présentés. - les données des cohortes 2A et 2B ont été réunies pour former la cohorte 2, - la dose de 2,0 x 10¹⁴ vg/kg de la cohorte 2 est équivalente à la dose de 1,1x10¹⁴ vg/kg validée par l'AMM et administrée aux patients de l'étude de phase III STRIVE US (AVXS-101-CL-303). En effet, cette dose a initialement été mesurée par qPCR mais une mesure plus précise par ddPCR (droplet digital polymerase chain reaction) a défini cette dose comme étant égale à 1,1x10¹⁴ vg/kg. - l'escalade de dose prévue pour la cohorte 3 n'a pas eu lieu.
<p>Traitements concomitants</p>	<p>Les patients recevaient une prémédication journalière par prednisolone à la dose de 1 mg/kg/j, commençant 24 heures avant l'administration de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) et poursuivie pendant au moins 30 jours jusqu'à ce que les ALAT et ASAT soient < 2 LSN.</p>

³⁰ BIPAP : ventilation en pression positive à 2 niveaux

	Les médicaments pour traiter un diabète, une myopathie, une neuropathie ainsi que les immunosuppresseurs n'étaient pas autorisés pendant l'étude.
Critère de jugement principal	Tolérance (événements indésirables, signes vitaux, oxymétrie pulsée, examen clinique, radiographie des poumons, test de déglutition, ECG, EEG, fonction respiratoire, photographie du site de perfusion, paramètres biologiques).
Critères de jugement secondaires d'efficacité	<p><u>Principal critère de jugement d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Survie sans ventilation permanente, définie comme le délai depuis la naissance jusqu'au décès ou jusqu'à la ventilation permanente (définie par une assistance ventilatoire invasive ou non de plus de 16 heures par jour pendant au moins 14 jours consécutifs en l'absence d'une pathologie aigüe réversible et à l'exclusion d'une utilisation péri opératoire). <p><u>Critères de jugement secondaires additionnels</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation du score CHOP-INTEND²⁹ par rapport à l'état initial ▪ Amélioration de la fonction motrice et de la force musculaire, définies par l'acquisition d'étapes importantes du développement incluant notamment la capacité à s'asseoir seul et à se retourner sans assistance, évalués par l'investigateur et confirmé par un expert externe sur la base d'enregistrements vidéo. <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires (non détaillés dans le présent avis) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capacité à se développer ▪ Indépendance d'une assistance ventilatoire ▪ Acquisition de certains paliers du score CHOP-INTEND²⁹ (≥ 40, ≥ 50, ≥ 60) ▪ Développement de fonctions motrices importantes selon la Gross Motor Skills Checklist ▪ Acquisition de la position assise indépendante ▪ Scores de l'échelle de Bayley ▪ Fonction neuromotrice selon les scores CMAP et MUNE ▪ Recours à la nutrition non orale ▪ Ventilation invasive ▪ Hospitalisations
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets à inclure n'a pas été déterminé sur la base de considérations statistiques. Une décision collective entre le laboratoire, l'investigateur principal, la FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) et le comité scientifique, a fixé la taille de l'échantillon à 15 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Dates d'analyses des données</u> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue. L'analyse principale d'efficacité (critères de jugement principal et additionnels) devait avoir lieu quand le dernier patient de la population ITT avait atteint 13,6 mois. Une autre analyse de l'efficacité devait avoir lieu quand le dernier patient de la population ITT avait atteint l'âge de 20 mois et une analyse de la tolérance a été réalisée à 24 mois</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La population en intention de traiter (ITT) correspondant à la population pour l'analyse de tolérance était définie comme l'ensemble des patients ayant eu l'administration d'AVXS-101. • Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur les populations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - La population full analysis set (FAS) était définie comme l'ensemble des patients ayant reçu AVXS-101 et ayant eu au moins une visite après son administration, - La population per protocol (PP) ou population évaluable était définie comme l'ensemble des patients de la cohorte 2 ayant eu l'administration d'AVXS-101 - La population évaluable pour l'efficacité (EES) était définie comme l'ensemble des patients toujours dans l'étude au moment du gel de base des données pour l'analyse de l'efficacité à l'âge de 13,6 mois, ou dont le décès ou la ventilation permanente a pu être confirmée au moment du gel de base des données. - La population en ITT modifiée était définie comme l'ensemble des patients avec un score de base CHOP-INTEND ≥ 20 et qui ont reçu AVXS-101 à la dose de $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg. - La population ayant une capacité à se développer était définie comme l'ensemble des patients avec un score de base CHOP-INTEND ≥ 20, qui ont reçu AVXS-101 à la dose de $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg (cohorte 2) et qui n'avaient pas besoin de nutrition non orale avant le traitement. <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> Les analyses du principal critère de jugement d'efficacité (survie sans ventilation permanente) et du critère de jugement d'efficacité additionnel d'amélioration de la fonction motrice et de la force musculaire, ont été réalisées à l'aide d'un test binomial exact au risque d'erreur alpha unilatéral de 0,025. Les intervalles de confiance à 97,5 % ont été calculés.</p>

La proportion de patients survivants sans ventilation a été comparée aux résultats de la cohorte historique PNCR (25 % à 13,6 mois et 8 % à 20 et 24 mois). La proportion de patients capables de d'améliorer la fonction motrice et la force musculaire a été comparée à 0,1 % (0 % attendu chez les patients sans traitement).

Le second critère de jugement d'efficacité additionnel (variation du score CHOP-INTEND) a été analysé à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) au risque d'erreur alpha bilatéral de 0,05. Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés.

Des analyses en sous-groupes de l'efficacité ont été réalisées en fonction du groupe de dose. Au sein de la cohorte 2, une analyse en sous-groupe a été réalisée selon l'âge d'administration (< 6 mois vs 6-9 mois).

Gestion de la multiplicité

Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples n'a été mise en place.

Principaux amendements au protocole

Le protocole original (v6 du 04 avril 2014) a été amendé 9 fois. Parmi le principaux amendements au protocole on note l'ajout de la dose intermédiaire de $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg (amendement 3 du 8 octobre 2014), la définition du critère de jugement principal d'efficacité de survie sans ventilation (amendement 4 du 20 janvier 2015), la suppression de la cohorte 3, l'inclusion de 6 patients supplémentaires dans la cohorte 2 et la modification de l'âge maximal des patients lors de l'administration de 9 mois à 6 mois (amendement 7 du 10 juin 2015), l'ajout des 2 critères de jugement d'efficacité additionnels (amendement 8 du 21 avril 2016), l'ajout de l'analyse principale d'efficacité à 13,6 mois et de l'analyse de tolérance à 24 mois (amendement 8 du 21 avril 2016).

➤ **Résultats**

Pour rappel, l'étude START est une étude de phase I d'escalade de dose. Seuls les résultats d'efficacité de la cohorte 2 correspondant à la posologie validée par l'AMM ($2,0 \times 10^{14}$ vg/kg) sont présentés.

La tolérance (cf. partie 07.3 Tolérance du présent avis) étant l'objectif principal de cette étude, les résultats d'efficacité sur les principaux critères de jugement sont présentés à titre informatif. Aucun contrôle du risque alpha du a à la multiplicité des tests n'a en effet été prévu au protocole.

▀ **Effectifs**

A la date de l'analyse (14 août 2018), 15 patients ont été inclus dans l'étude START et ont reçu le traitement, correspondant à la population ITT et à la population de tolérance.

Parmi ceux-ci, 12 ont été inclus dans la cohorte 2 ($2,0 \times 10^{14}$ vg/kg) correspondant à la population évaluable ou population per protocol.

Tous les patients avaient eu au moins une visite de suivi et sont restés dans l'étude 24 mois après l'administration. Les populations FAS et EES étaient donc composée également de 15 patients dont 12 de la cohorte 2.

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

Les caractéristiques démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 4 ci -dessous.

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

Seuls 4 patients (26,7 %) étaient capables d'avaler des liquides non épais. Plus de la moitié d'entre eux (53,3 %) nécessitaient une assistance nutritionnelle non orale et 26,7 % une assistance respiratoire.

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

Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude START

Caractéristiques	Cohorte 1 (N = 3)	Cohorte 2 (N = 12)	Total (N = 15)
Age lors de l'administration - mois			
Moyen (ET)	6,3 (0,75)	3,4 (2,06)	4,0 (2,21)
Médian (min – max)	5,9 (5,9 – 7,2)	3,1 (0,9 – 7,9)	4,1 (0,9 – 7,9)
Sexe – n (%)			
Filles	2 (66,7)	7 (58,3)	9 (60,0)
Garçons			
Poids - kg			
Moyen (ET)	6,6 (0,56)	5,7 (1,34)	5,9 (1,27)
Capacité à avaler les liquides non épais – n (%)			
Oui	0	4 (33,3)	4 (26,7)
Assistance nutritionnelle non orale – n (%)			
Oui	3 (100)	5 (41,7)	8 (53,3)
Assistance ventilatoire invasive ou non – n (%)			
Oui	3 (100)	1 (8,3)	4 (26,7)
Antécédents familiaux de SMA – n (%)			
Oui	1 (33,3)	3 (25,0)	4 (26,7)
Mère porteuse connue	0	0	0
Père porteur connu	0	0	0
Fratrie atteinte	1 (100)	3 (100)	4 (100)
Analyse génétique – n (%)			
Délétion bi-allélique du gène <i>SMN1</i>	3 (100)	12 (100)	15 (100)
Mutation ponctuelle	0	0	0
Modification c.859G>C de l'exon 7	0	0	0
Nombre de patients avec 2 copies <i>SMN2</i>	3 (100)	12 (100)	15 (100)
Age d'apparition des symptômes – mois			
Moyen (ET)	1,7 (1,15)	1,4 (1,00)	1,5 (0,99)
Médian (min – max)	1,0 (1 - 3)	1,0 (0 – 3)	1,0 (0,3)
Symptôme de la SMA – n (%)			
Hypotonie	3 (100)	12 (100)	15 (100)
Faiblesse des membres	2 (66,7)	11 (91,7)	13 (86,7)
Pneumonie ou symptômes respiratoires	1 (33,3)	0	1 (6,7)
Difficultés pour avaler ou s'alimenter	1 (33,3)	5 (41,7)	6 (40,0)
Fasciculations de la langue	0	0	0

ET : écart type ; SMA : amyotrophie spinale ; SMN : *survival motor neuron*

* Cohorte 1 (faible dose) : $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg ; Cohorte 2 (dose intermédiaire) : $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg

► Critère de jugement d'efficacité principal : survie sans ventilation permanente à 13,6 mois

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

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

Pour rappel, à cette date, le taux de survie dans la cohorte historique de Finkel et al. 2014 était de 25 %. A titre exploratoire, la comparaison du traitement à la cohorte historique en termes de survie sans ventilation permanente, suggère la supériorité statistiquement significative de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5 %.

A noter que la survie sans ventilation permanente à 24 mois (analyse non prévue au protocole) était également de 100 % (12/12).

► Critères de jugement d'efficacité additionnels

➤ Variation du score CHOP-INTEND

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

A la date de l'analyse (20 janvier 2017), tous les patients avaient une variation cliniquement pertinente (≥ 4 points) du score CHOP-INTEND.

Au 12^{ème} mois, la variation moyenne du score dans la cohorte 2 était de + 25,70 points (n = 9, p < 0,001). A noter que cette variation moyenne était de + 30,7 points (n=6) à 24 mois.

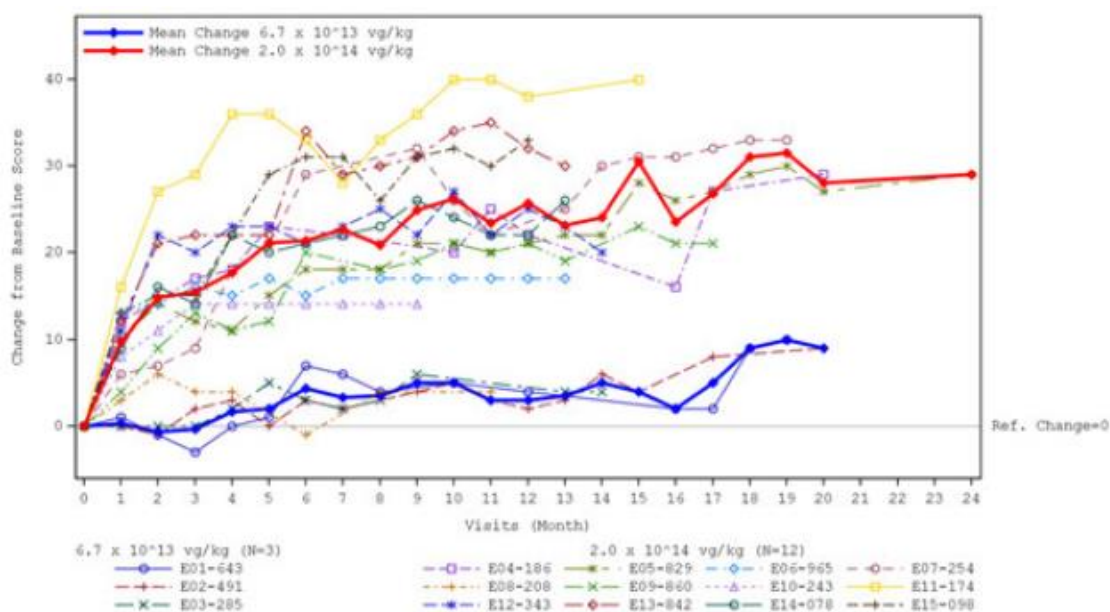


Figure 3. Variation des scores CHOP-INTEND individuels et moyens par cohorte (étude START ; population FAS ; 20 janvier 2017)

➤ **Amélioration de la fonction motrice et de la force musculaire à 13,6 mois validée par la vidéo**

Le pourcentage de patients améliorant leur fonction motrice et leur force musculaire en fonction de l'atteinte de certaines étapes du développement est décrit dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Acquisition des étapes du développement relatives à la fonction motrice et à la force musculaire (étude START ; population FAS – cohorte 2 ; 20 janvier 2017)

Étapes du développement	Cohorte 2 (n = 12)
Se retourne du dos vers les deux cotés	9 (75,0)
Tient la tête sans aide > 3s	11 (91,7)
S'assoit avec une aide (position assise non indépendante)	11 (91,7)
S'assoit de façon indépendante > 5s ^a	9 (75,0)
S'assoit de façon indépendante >10s ^a	7 (46,7)
S'assoit de façon indépendante >15s ^a	6 (40,0)
S'assoit de façon indépendante >30s ^a	5 (33,3)
Tient debout avec une aide	2 (13,3)
Tient debout seul	2 (13,3)
Marche avec une aide	2 (13,3)
Marche seul	2 (13,3)

^a les patients sont inclus plusieurs fois. Par exemple s'ils sont capables de tenir assis ≥30 secondes ils sont comptés dans les effectifs ≥ 5, 10 et 15 secondes

7.1.1.3 Étude observationnelle AVXS-101-LT-001

A la date du présent avis, l'étude AVXS-101-LT-001 est en cours et aucune publication ni rapport d'étude ne sont disponibles. Les résultats d'efficacité disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole (cut-off 31 décembre 2019) réalisée sur demande de l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM.

➤ **Méthode**

L'étude AVXS-101-LT-001 est une étude observationnelle, monocentrique, réalisée au États-Unis, de suivi à long terme des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans l'étude START. L'objectif principal est d'évaluer la tolérance à long terme du médicament (jusqu'à

15 ans). Des données d'efficacité sont également relevées pour évaluer le maintien et/ou l'acquisition des étapes du développement.

Les patients ayant accepté de poursuivre dans l'étude AVXS-101-LT-001 avaient des visites annuelles pendant 5 ans puis des entretiens téléphoniques annuels pendant 10 ans.

Au total, 13 patients de l'étude START ont accepté de participer à l'étude de suivi dont 3 patients de la cohorte 1 et 10 patients de la cohorte 2. Seuls les résultats de la cohorte 2 sont décrits ci-dessous, s'agissant de la posologie validée par l'AMM.

➤ **Résultats préliminaires**

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

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

A cette date, aucun patient de la cohorte 2 était sous ventilation permanente et 5/10 (50 %) n'avaient aucune assistance respiratoire.

A noter qu'à l'inclusion dans l'étude AVXS-101-LT-001, 4 patients sur 13 avaient débuté un traitement par nusinersen (SPINRAZA), 2 dans la cohorte 1 et 2 dans la cohorte 2. A la date d'analyse, 7 patients sur 13 (53,8 %), dont les 3 patients de la cohorte 1 et 4/10 patients (40,0 %) de la cohorte 2, étaient sous traitement par nusinersen (SPINRAZA).

7.1.1.4 Etude de phase III - STRIVE EU (AVXS-101-CL-302)

A la date du présent avis, l'étude STRIVE EU est en cours et aucune publication ni rapport d'étude ne sont disponibles. De plus, aucun plan d'analyse statistique n'a été fourni.

Les résultats d'efficacité disponibles concernant les principaux critères d'efficacité sont issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole (cut-off 31 décembre 2019) et sont donc présentés à titre exploratoire sur la base d'un document transmis à l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM. Aucun résultat concernant la comparaison aux données historiques de la cohorte PNCR n'a été fourni.

➤ **Méthode**

L'étude STRIVE EU est une étude de phase III, toujours en cours, non randomisée, non comparative, ouverte, multicentrique, réalisée en Europe (France, Belgique, Italie et Royaume-Uni). De façon identique à l'étude STRIVE US, l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'une injection unique IV d'onasemnogene abeparvovec chez des patients (symptomatiques ou pré-symptomatiques) âgés de < 6 mois (<180 j) au moment de l'administration, avec un diagnostic génétique de SMA de type I (mutation bi-allélique du gène *SMN1* avec 1 ou 2 copies du gène *SMN2*), incluant la mutation modificatrice c.859G>C du gène *SMN2* et ayant effectué un test de déglutition avant l'administration. Le recours à une assistance respiratoire invasive (ou non invasive pendant ≥ 12 heures / jour en moyenne pendant les semaines avant la visite de screening) était un critère de non-inclusion, de même que des signes d'aspiration au test de déglutition et un poids < 3^{ème} percentile pour l'âge selon le *WHO Child Growth Standard*.

Le critère de jugement principal est la proportion de patients symptomatiques avec un délétion bi-allélique *SMN1* et 2 copies *SMN2* à l'exclusion des patients avec la mutation c.859G>C (population ITT), capables de tenir la position assise indépendante ≥ 10 s lors d'une visite avant les 18 mois (définition de l'OMS) et confirmé par vidéo. Le principal critère de jugement secondaire est la survie sans ventilation permanente à 14 mois.

Une prophylaxie par la prednisolone (1 mg/kg/j) peut être débutée 24 h avant l'injection et poursuivie pendant 30 jours.

Le plan d'analyse statistiques n'était pas disponible à la date de la présente évaluation. Les résultats devaient être comparés aux résultats rapportés dans l'étude de cohorte NeuroNext (0,1 % pour la position assise indépendante et 25 % pour la survie sans ventilation à 14 mois).

➤ **Résultats préliminaires**

▮ **Effectifs**

Au total, 33 patients ont été inclus dans cette étude et ont reçu le traitement. Tous les patients étaient symptomatiques avec une mutation bi-allélique *SMN1*, 2 copies *SMN2* et aucun n'avait la mutation c.859G>C. A noter qu'un patient avant plus de 6 mois et n'a pas été inclus dans la population ITT (n=32).

A la date de cette analyse (31 décembre 2019), 28 patientes étaient toujours en cours d'étude (3 patients avaient terminé les 18 mois de suivi et 1 patient était décédé suite à une détresse respiratoire et une encéphalopathie hypoxique).

▮ **Caractéristiques des patients**

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

▮ **Critère de jugement principal : Acquisition de la position assise indépendante pendant > 10s avant 18 mois**

A la date de l'analyse (31 décembre 2019), le nombre de patients de la population ITT (patients symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA de type 1 et 2 copies *SMN2*) capables de tenir la position assise sans soutien pendant plus de 10 secondes lors d'une visite précédente était de 6/32 (18,8%).

▮ **Critère de jugement secondaire : survie sans ventilation à 14 mois**

A la date de l'analyse (31 décembre 2019), avec un suivi moyen de 10,62 mois (min-max : 1,8-15,4), le pourcentage de patient en vie sans ventilation permanente était de 97,0 % (32/33).

7.1.1.5 Comparaison indirecte à SPINRAZA (nusinersen)

Compte tenu des développements concomitants et donc de l'absence de comparaison directe entre ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et SPINRAZA (nusinersen), le laboratoire a réalisé des comparaisons indirectes avec (*ITC* _ *Indirect treatment comparison*) et sans ajustement (*MAIC* – *Matched adjusted indirect comparison*), ayant pour objectif d'évaluer l'apport de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport au seul comparateur médicamenteux cliniquement pertinent disponible.

➤ **Méthode**

Une revue de la littérature a tout d'abord été réalisée à partir du moteur de recherche PubMed et du site Clinicaltrials.gov en utilisant les mots clés « spinal muscular atrophy », « SMA », « type 1 » et « trial ». L'objectif était d'identifier tous les essais contrôlés randomisés ainsi que les essais non randomisés, comparatifs ou non, évaluant l'efficacité du nusinersen (SPINRAZA) et de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec – AVXS-101) en termes de survie globale, survie sans événement et d'atteinte d'étape motrice chez les patients symptomatiques avec une SMA type 1.

Cette revue a permis d'identifier 4 études, 2 études évaluant le nusinersen (études SHINE et ENDEAR) et 2 études évaluant l'onasemnogene abeparvovec (START et STR1VE US).

La comparaison indirecte a ensuite été réalisée en ajustant à l'aide d'un score de propension logistique, les différences entre la population des études START et STR1VE US et celles de l'étude (SHINE/ENDEAR). Le modèle a inclus toutes les variables pour lesquelles les données individuelles des patients étaient disponibles dans les études START et STR1VE US ainsi que les données rapportées dans la littérature pour l'étude SHINE/ENDEAR, afin d'obtenir une comparaison par paire entre l'AVXS-101 et le nusinersen. Les facteurs liés au patient pris en compte dans la MAIC, sont (par ordre d'importance) :

- Score moyen CHOP-INTEND à l'inclusion
- Proportion de patients avec assistance nutritionnelle

- Proportion de patients avec assistance respiratoire
- Âge au début des symptômes
- Âge au début de l'étude
- Poids initial
- Nombre de copie *SMN2*
- Sexe

Au total, 3 analyses ont été réalisées, une analyse principale en combinant les résultats des études START et STR1VE US et deux analyses de sensibilité en ne prenant en compte que les données de l'étude START ou de l'étude STR1VE US.

➤ **Résultats**

▮ **Effectifs**

Au total, 34 patients ont été inclus dans la comparaison indirecte ajustée dans le groupe ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), 12 patients de la cohorte 2 de l'étude START et 22 patients de l'étude STR1VE US, ainsi que les 80 patients de l'étude ENDEAR et 1 patient supplémentaire de l'étude SHINE (extension de l'étude ENDEAR).

▮ **Caractéristiques des patients**

Les caractéristiques des patients entre les études START/STR1VE US et ENDEAR/SHINE suggèrent un âge à l'apparition des symptômes comparables mais un âge au diagnostic génétique et à l'administration plus élevé chez les patients des études ENDEAR/SHINE.

Le score moyen CHOP-INTEND semble également légèrement inférieur pour les patients traités par SPINRAZA (nusinersen) dans les études ENDEAR/SHINE.

Les caractéristiques principales des patients sont décrites dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques des patients des essais inclus dans la comparaison indirecte ajustée (MAIC) de ZOLGENSMA et SPINRAZA

Caractéristiques	START (n = 12)	STR1VE US (n = 22)	ENDEAR (n = 80)	SHINE (n = 81)
Filles – n (%)	7 (58)	12 (55)	43 (54)	44 (54)
Age moyen à l'inclusion (administration)	103,4 (27,4 – 240,3)	112,5 (15,2 – 179,5)	163 (52-242)	164,3 (60,8-456,3)
Age moyen à l'apparition des symptômes – jours (min-max)	42,6 (0-91,3)	57,8 (0-121,7)	55,3 (14-126)	48,7 (0-121,7)
Age moyen au diagnostic génétique – jours (min-max)	60 (0-136)	63,9 (15,2-121,7)	88,2 (0-203)	NR
Poids moyen – kg (min-max)	5,7 (3,6-8,4)	5,8 (3,9-7,5)	NR	NR
Score moyen CHOP-INTEND – points (ET / min-max)	28 (12-50)	32 (18-52)**	26,6 (8,1)	26,7 (8,1)
Score moyen HINE 2 – points (ET)	NR	NR	1,3 (1,1)*	1,3 (1,1)*
Assistance nutritionnelle – n (%)	5 (42)	0	7 (9)	NR
Assistance respiratoire – n (%)	2 (17)	0	21 (26)	NR

*1 patient dans l'étude ENDEAR n'a reçu de dose que dans l'étude SHINE

► Principaux résultats d'efficacité

➤ Comparaison indirecte sans ajustement (ITC)

Echéance	START + STRIVE US n (%)	SHINE n (%)	Risque relatif [IC _{95%}]	Différence de risque [IC _{95%}]	Nombre de sujets à traiter [IC _{95%}]
Survie sans évènement					
6 mois	32/34 (94,1%)	55/79 (69,6%)	1,35 (1,14 ; 1,62)	0,25 (0,11 ; 0,37)	4,06 (2,71 ; 9,02)
12 mois	32/34 (94,1%)	42/78* (53,8%)	1,75 (1,42 ; 2,22)	0,40 (0,26 ; 0,53)	2,47 (1,88 ; 3,85)
18 mois	32/34 (94,1%)	23/63* (36,5%)	2,59 (1,90 ; 3,77)	0,58 (0,42 ; 0,71)	1,73 (1,41 ; 2,36)
Survie globale					
6 mois	33/34 (97,1%)	68/79 (86,1%)	1,13 (1,01 ; 1,26)	0,11 (0,01 ; 0,20)	8,94 (4,40 ; 39,40)
12 mois	33/34 (97,1%)	64/78* (82,1%)	1,18 (1,05 ; 1,34)	0,15 (0,05 ; 0,25)	6,65 (3,90 ; 19,93)
18 mois	33/34 (97,1%)	39/56* (69,6%)	1,39 (1,18 ; 1,71)	0,27 (0,14 ; 0,41)	3,66 (2,45 ; 6,99)
Position assise indépendante					
Scénario A (position assise indépendante ≥ 30 secondes dans START et STRIVE US)					
6 mois	2/34 (5,9%)	3/65 (4,6%)	1,21 (0,15 ; 7,55)	0,01 (-0,07 ; 0,12)	12,26 (-389,41 ; 387,40)
12 mois	12/34 (35,3%)	7/48 (14,6%)	2,47 (1,11 ; 6,18)	0,21 (0,02 ; 0,40)	4,77 (2,35 ; 24,56)
18 mois	20/34 (58,8%)	9/31 (29%)	2,05 (1,16 ; 4,17)	0,30 (0,07 ; 0,52)	3,30 (1,89 ; 12,98)
24 mois	23/34 (67,6%)	4/17 (23,5%)	3,00 (1,40 ; 9,58)	0,45 (0,17 ; 0,67)	2,23 (1,49 ; 5,75)
Scénario B (position assise indépendante ≥ 30 secondes dans STRIVE US et ≥ 5 secondes dans START)					
6 mois	2/34 (5,9%)	3/65 (4,6%)	1,21 (0,15 ; 7,55)	0,01 (-0,07 ; 0,12)	12,26 (-389,41 ; 387,40)
12 mois	12/34 (35,3%)	7/48 (14,6%)	2,47 (1,11 ; 6,18)	0,21 (0,02 ; 0,40)	4,77 (2,35 ; 24,56)
18 mois	21/34 (61,8%)	9/31 (29%)	2,15 (1,23 ; 4,36)	0,33 (0,09 ; 0,54)	3,02 (1,82 ; 9,86)
24 mois***	25/34 (73,5%)	4/17 (23,5%)	3,26 (1,54 ; 10,24)	0,51 (0,23 ; 0,72)	1,97 (1,39 ; 4,28)
Marche indépendante					
6 mois	0/34 (0%)	0/65 (0%)	-	-	-
12 mois	0/34 (0%)	0/48 (0%)	-	-	-
18 mois	3/34 (8,8%)	0/31** (0%)	12,03 (0,81 ; 5020,05)	0,08 (-0,01 ; 0,21)	11,85 (-35,89 ; 83,91)
24 mois***	3/34 (8,8%)	0/17** (0%)	6,54 (0,45 ; 2527,00)	0,07 (-0,06 ; 0,20)	11,77 (-83,59 ; 110,90)

* Taux de survie calculés à partir des courbes de Kaplan-Meier car les valeurs aux temps spécifiques ne sont pas rapportées

** correction de continuité appliquée

*** l'étude STRIVE US avait un suivi maximal de 18 mois. Les résultats à 24 mois ont été extrapolés.

➤ Comparaison indirecte ajustée (MAIC)

▪ Survie sans évènement

L'analyse a été effectuée à partir des données individuelles de START et STRIVE US pondérées et des données de SHINE extraites à partir des courbes de Kaplan Meier. Les résultats suggèrent la supériorité de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvec) par rapport à SPINRAZA (nusinersen) sur la survie sans évènement avec un HR à 0,19 [0,07 ; 0,54].

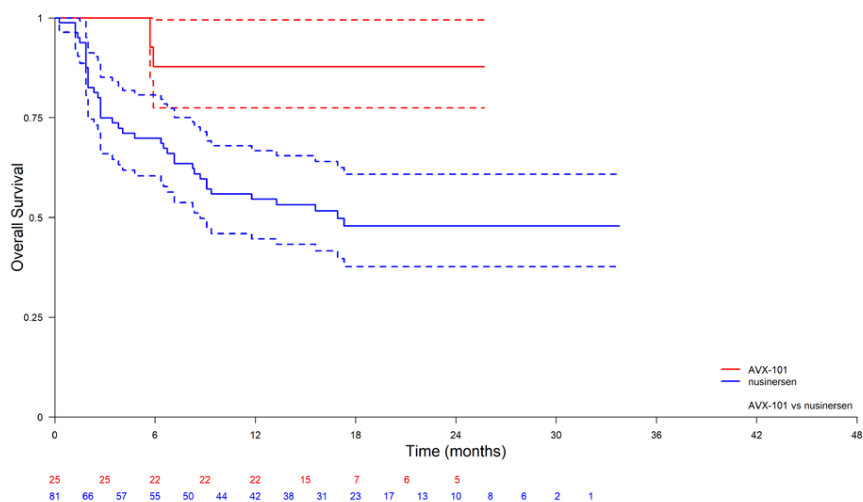


Figure 4. Courbe de Kaplan Meier issue de la comparaison indirecte ajustée (MAIC) entre ZOLGENSMA et SINRAZA sur la survie sans événement (études STRAT+STR1VE US vs SHINE)

▪ Survie globale

L'analyse a été effectuée à partir des données individuelles de START et STR1VE US pondérées et des données de SHINE extraites à partir des courbes de Kaplan Meier. Les résultats suggèrent l'absence de différence entre ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à SPINRAZA (nusinersen) sur la survie globale (HR = 0,35 [0,09 ; 1,32]).

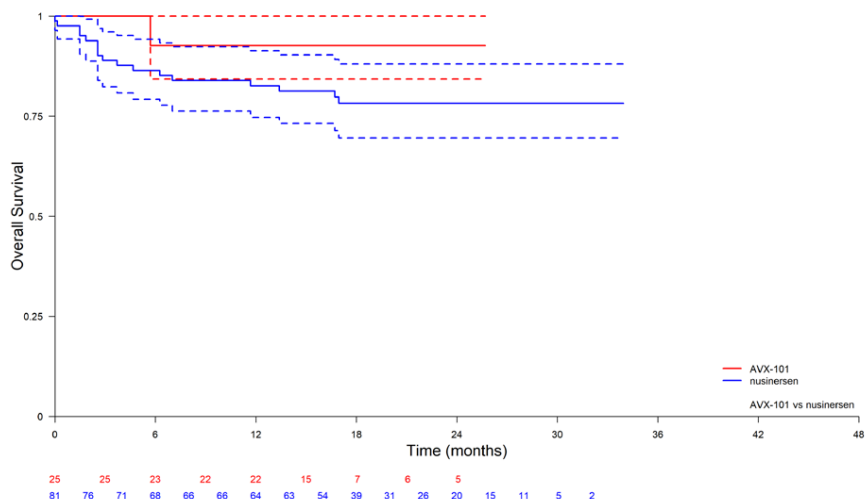


Figure 5. Courbe de Kaplan Meier issue de la comparaison indirecte ajustée (MAIC) entre ZOLGENSMA et SINRAZA sur la survie globale (études STRAT+STR1VE US vs SHINE)

▪ Position assise indépendante

La définition de la position assise indépendante était déférente dans les études. En effet, dans l'étude STR1VE US elle était définie par une position maintenue pendant ≥ 30 sec (item 26 du Bayley Scale Gross Motor Subtest) alors que l'étude START a pris en compte deux définitions (item 26 et 12 de l'échelle de Bayley soit une position assise pendant ≥ 30 sec et ≥ 5 sec) et Deux scénarios ont donc été réalisés : le scénario A avec le seuil ≥ 30 secondes pour STR1VE US et START et le scénario B avec le seuil ≥ 30 secondes pour STR1VE US et ≥ 5 secondes pour START.

A noter que l'étude SHINE a quant à elle défini la position assise indépendante comme étant une position assise stable avec la possibilité de pivoter telle qu'utilisée dans l'échelle de HINE-2 (critère plus strict). Par ailleurs, les données en fonction de l'âge pour SHINE n'étaient pas disponibles, seules les données en fonction de la durée de présence dans l'étude ont été prises en compte.

Les résultats en termes de position assise indépendante entre ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et SPINRAZA (nusinersen) suggèrent l'absence de différence à 6, 12 et 18 mois quel

que soit le scénario utilisé. Les résultats à 24 mois ont suggéré quant à eux la supériorité de ZOLGENSMA (RR = 2,60 [1,05 ; 6,49] pour le scénario A et RR = 2,79 [1,13 ; 6,89] pour le scénario B).

Tableau 6. Comparaison indirecte ajustée de ZOLGENSMA et de SPINRAZA sur la capacité de s’asseoir de façon indépendante (études STRAT+STR1VE US vs SHINE)

Echéance	START + STR1VE US N (%)	SHINE n (%)	Risque relatif [IC _{95%}]	Différence de risque [IC _{95%}]	Nombre de sujets à traiter [IC _{95%}]
Scénario A					
6 mois	0,8/24,6 (3,3%)	3/65 (4,6%)	0,72 (0,07 ; 7,95)	-0,01 (-0,10 ; 0,07)	-77,54 (-9,98 ; 13,44)
12 mois	6,4/24,6 (26,2%)	7/48 (14,6%)	1,79 (0,69 ; 4,66)	0,12 (-0,08 ; 0,32)	8,64 (-11,82 ; 3,16)
18 mois	13,3/24,6 (54,1%)	9/31 (29%)	1,86 (0,96 ; 3,60)	0,25 (-0,00 ; 0,50)	3,99 (-320,69 ; 1,98)
24 mois*	15,1/24,6 (61,3%)	4/17 (23,5%)	2,60 (1,05 ; 6,49)	0,38 (0,10 ; 0,66)	2,65 (1,52 ; 10,13)
Scénario B					
6 mois	0,8/24,6 (3,3%)	3/65 (4,6%)	0,72 (0,07 ; 7,95)	-0,01 (-0,10 ; 0,07)	-77,54 (-9,98 ; 13,44)
12 mois	6,4/24,6 (26,2%)	7/48 (14,6%)	1,79 (0,69 ; 4,66)	0,12 (-0,08 ; 0,32)	8,64 (-11,82 ; 3,16)
18 mois	13,5/24,6 (55%)	9/31 (29%)	1,90 (0,98 ; 3,65)	0,26 (0,01 ; 0,51)	3,85 (153,53 ; 1,95)
24 mois*	16,1/24,6 (65,7%)	4/17 (23,5%)	2,79 (1,13 ; 6,89)	0,42 (0,15 ; 0,70)	2,37 (1,44 ; 6,86)

** l'étude STR1VE US avait un suivi maximal de 18 mois. Les résultats à 24 mois ont été extrapolés.

▪ Marche indépendante

Les résultats de la comparaison indirecte entre ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et SPINRAZA (nusinersen) suggèrent une absence de différence en termes d'acquisition de la marche à 18 et 24 mois.

Tableau 7. Comparaison indirecte ajustée de ZOLGENSMA et de SPINRAZA sur la capacité de marcher de façon indépendante (études START+STR1VE US vs SHINE)

Echéance	START + STR1VE US N (%)	SHINE n (%)	Risque relatif [IC _{95%}]	Différence de risque [IC _{95%}]	Nombre de sujets à traiter [IC _{95%}]
6 mois	0/34 (0%)	0/65 (0%)	-	-	-
12 mois	0/34 (0%)	0/48 (0%)	-	-	-
18 mois	3/34 (8,8%)	0/31 (0%)	12,03 (0,81 ; 5020,05)	0,08 (-0,01 ; 0,21)	0,01 (-0,07 ; 0,08)
24 mois*	3/34 (8,8%)	0/17 (0%)	6,54 (0,45 ; 2527,00)	0,07 (-0,06 ; 0,20)	0,02 (-0,08 ; 0,13)

** l'étude STR1VE US avait un suivi maximal de 18 mois. Les résultats à 24 mois ont été extrapolés.

► Conclusion

Les résultats d'efficacité de la comparaison indirecte sans ajustement suggèrent la supériorité de ZOLGENSMA par rapport à SPINRAZA sur l'ensemble des critères de jugement (sauf sur la marche indépendante) lors de toutes les analyses. Les résultats de la MAIC semblent également en faveur de ZOLGENSMA (sauf sur la survie globale et la marche indépendante) et bien que la significativité statistique ne soit atteinte qu'à 24 mois pour la position assise indépendante alors que les résultats à cette date sont issus d'extrapolations. Les résultats de tolérance sont en faveur de SPINRAZA avec des EI liés au traitement déclarés pour 100 % des patients traités par ZOLGENSMA et 0 % des patients traités par SPINRAZA, des EI sévères rapportés chez 58,8 % des patients traités par ZOLGENSMA et 0 % des patients traités par SPINRAZA et des EI ayant entraîné un arrêt de l'étude pour 5,9 % des patients traités par ZOLGENSMA et 0 % des patients traités par SPINRAZA).

Au total, les critères de jugement de ces comparaisons indirectes sont pertinents et la tolérance a été prise en compte. Ces comparaisons indirectes présentent néanmoins des limites méthodologiques importantes limitant la robustesse des résultats. On notera principalement des données résumées pour le nusinersen contre données individuelles pour l'onasemnogene abeparvovec, un nombre restreint de facteurs pronostiques communs aux deux jeux de données et

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 37/65
Avis version définitive modifié le 04/01/2021

des critères d'ajustement limités, une forte disparité de distribution de certains facteurs pronostiques (aide nutritionnelle ou ventilatoire) et le défaut de convergence pour l'estimation des paramètres dès que plus d'un facteur d'ajustement était pris en compte. Les résultats de l'approche ajustée restent donc très proches de ceux de l'analyse brute, et l'ajustement est donc peu utile.

7.1.2 Patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 2 ou 3 copies du gène *SMN2*

7.1.2.1 Etude de phase III - SPRINT (AVXS-101-CL-304)

➤ Méthode

Référence	Etude SPRINT (AVXS-101-CL-304) ³¹
<i>Clinicaltrials.gov</i>	N° d'enregistrement : NCT03505099
Type d'étude	Etude clinique de phase III, d'efficacité et de tolérance, ouverte, non randomisée, comparative (vs comparateur externe), multicentrique, internationale.
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) administré en dose unique chez des patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique néonatal ou prénatal de SMA (délétion bi-allélique de <i>SMN1</i>) et 2 ou 3 copies du gène <i>SMN2</i> (patients pour lesquels un diagnostic de SMA de type 1, 2 ou 3 est attendu).
Date et durée de l'étude	<i>Etude en cours</i> Début de l'étude (1 ^{er} patient inclus) : 10 avril 2018 Fin des inclusions : 08 novembre 2019 Date prévue de fin d'étude (dernière visite du dernier patient) : - Cohorte 1 : Patients avec 2 copies du gène <i>SMN2</i> : 4 ^{ème} trimestre 2020 - Cohorte 2 Patients avec 3 copies du gène <i>SMN2</i> : 3 ^{ème} trimestre 2021
Cadre de l'étude	L'étude est réalisée dans 32 centres dans le monde (pas de centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique néonatal ou prénatal de SMA (délétion bi-allélique de <i>SMN1</i>*) et 2 ou 3 copies du gène <i>SMN2</i>** ▪ Age gestationnel entre 35 et 42 semaines ▪ Age ≤ 6 semaines (≤ 42 jours) au moment de l'administration de l'onasemnogene abeparvovec ▪ Apparition des signes cliniques et des symptômes compatibles avec une SMA avant l'âge de 12 mois. ▪ Patient à jour des vaccinations ▪ Capacité à tolérer les liquides épais (test de déglutition) ▪ CMAP³² ≥ 2 mV à l'état initial ▪ Capable de s'asseoir de façon indépendante ≥ 10 secondes, mais ne pouvant pas se tenir debout ni marcher. <p>* Les patients avec une mutation ponctuelle <i>SMN1</i> ou une modification du gène <i>SMN2</i> (c.859G>C) pouvaient être inclus mais n'étaient pas pris en compte dans l'analyse de l'efficacité.</p> <p>** L'étude prévoyait initialement d'inclure des patients pré-symptomatiques avec 4 copies du gène <i>SMN2</i>. Suite à la toxicité cardiaque de l'onasemnogene abeparvovec mise en évidence lors du développement pré-clinique, un amendement au protocole a arrêté l'inclusion de patients avec 4 copies <i>SMN2</i>. Un patient diagnostiqué secondairement comme ayant 4 copies a néanmoins été traité avant l'amendement au protocole mais n'a pas été pris en compte pour l'analyse de l'efficacité.</p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids à l'inclusion < 2 kg ▪ Hypoxémie : saturation en oxygène à l'oxymètre de pouls < 96 % (ou < 92 % si altitude > 1000 m) à la visite de screening ▪ Signes ou symptômes fortement suggestif de SMA (fasciculation de la langue, hypotonie, aréflexie) à la visite de sélection ou immédiatement après le diagnostic ▪ Trachéotomie ou assistance ventilatoire non invasive avant ou pendant la période de sélection ▪ Patients ne tolérant pas des liquides non épaissis (test de déglutition) ou patients recevant une assistance nutritionnelle non-orale ▪ Poids < 3^{ème} percentile pour l'âge (<i>WHO Child Growth Standard</i>).

³¹ Etude non publiée à la date du présent avis.

³² CMAP (*Compound Muscle Action Potential*) = réponse par potentiel d'action musculaire composé

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervention chirurgicale programmée ou prévue pour une scoliose pendant l'année qui suit l'administration d'AVXS-101 ▪ Infection virale (incluant les infections à VIH) ou sérologie positive pour l'hépatite B ou C ▪ Médicaments concomitants : traitements pour une myopathie ou une neuropathie, un diabète, immunosuppresseurs en cours ou dans les 3 mois précédant le début de l'étude (corticoïdes, cyclosporine, tacrolimus, méthotrexate, cyclophosphamide, immunoglobulines par voie iv, rituximab) ▪ Présence d'anticorps associés aux adénovirus de sérotype 9 (anti-AAV9) avec une titration >1 :50 selon la technique ELISA ▪ Participation à un essai clinique dans la SMA ou traitements de la SMA commercialisés incluant le nusinersen
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les patients de l'étude SPRINT ont été séparés en 2 cohortes et analysés séparément en fonction du nombre de copies <i>SMN2</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cohorte 1</u> : patients avec 2 copies du gène <i>SMN2</i> - <u>Cohorte 2</u> : patients avec 3 copies du gène <i>SMN2</i> <p><i>A noter que seul le schéma d'étude de la cohorte 1 concernant les patients avec 2 copies du gène SMN2 est présenté ci-dessous. Le schéma d'étude était identique pour les patients avec 3 copies SMN2 (cohorte 2) à l'exception de la durée de suivi (24 mois au lieu de 18 mois).</i></p> <div data-bbox="485 703 1406 954" style="text-align: center;"> <p>Patients with 2 copies of SMN2</p> </div> <p>Note: After the End of Study visit at 18 months of age, patients will be invited to participate in a long-term follow-up study conducted under a separate protocol. ET = early termination</p> <p>L'étude comprenait une période de sélection de 28 jours (J-30 à J-2) pendant laquelle l'éligibilité des patients était évaluée selon les critères de sélection définis ci-dessus. Les patients qui remplissaient les critères de sélection entraient dans la période de traitement et d'observation (J-1 à J2). A J-1 les patients étaient hospitalisés pour le bilan avant traitement. A J1 les patients recevaient une dose unique d'AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) et restaient sous surveillance pendant 24 h minimum (période d'observation). Pendant la période de suivi (J4 à la fin de l'étude c'est-à-dire 18 mois ou 24 mois selon le nombre de copies du gène <i>SMN2</i>), les patients revenaient régulièrement et de façon programmée (tous les 7 jours le premier mois puis aux jours 44 et 72 et enfin tous les 3 mois) pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance jusqu'à l'âge de 18 mois (<i>SMN2</i> = 2 copies) ou 24 mois (<i>SMN2</i> = 3 copies). A l'issue de la période de suivi les patients pouvaient poursuivre dans une étude de suivi pour l'évaluation de la tolérance à long terme.</p>
<p>Traitement étudié</p>	<p>ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec - AVXS-101) à la dose de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg en perfusion unique IV d'environ 60 minutes.</p>
<p>Traitements concomitants</p>	<p>Les patients recevaient une prémédication journalière par prednisolone à la dose de 2 mg/kg/j, au jours J-1, J1 et J2 de l'administration de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) puis à la dose de 1mg/kg/j à partir de J3 jusqu'à au moins 30 jours après l'administration du traitement. Après 30 jours de traitement, la posologie de la prednisolone pouvait être diminuée progressivement (0,5 mg/kg/j aux semaines 5 et 6 puis 0,25 mg/kg/j aux semaines 7 et 8 puis arrêt) si les ALAT et les ASAT étaient < 2 LSN. Si les ALAT et les ASAT étaient > 2 LSN la prednisolone était maintenue à la posologie initiale jusqu'à normalisation. L'utilisation de corticoïdes (or prednisolone) était permise si elle faisait partie de la prise en charge de routine.</p> <p>Les médicaments pour traiter un diabète, une myopathie, une neuropathie, la SMA (ex : nusinersen et acide valproïque), les B agoniste oraux ainsi que les immunosuppresseurs (adalimumab, cyclosporine, tacrolimus, méthotrexate, cyclophosphamide, immunoglobuline IV et rituxiab), la plasmaphérese et les immunomodulateurs n'était pas autorisés.</p>
<p>Critères de jugement principaux</p>	<p><u>Cohorte 1 (2copies du gène <i>SMN2</i>) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proportion de patients acquérant la station assise indépendante jusqu'à l'âge de 18 mois, définie comme le pourcentage de patients capables de s'asseoir droit avec la tête levée sans assistance pendant au moins 30 secondes lors de n'importe qu'elle visite jusqu'à celle des 18 mois, conformément à l'item 26 de la <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Développement</i> (version 3), et confirmé par un enregistrement vidéo.

	<p><u>Cohorte 2 (3 copies du gène SMN2) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proportion de patients acquérant la station debout indépendante jusqu'à l'âge de 24 mois, définie comme le pourcentage de patients capables de tenir debout sans assistance pendant au moins 3 secondes lors de n'importe quelle visite jusqu'à celle des 24 mois, conformément à l'item 40 de la <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> (version 3), et confirmé par un enregistrement vidéo.
<p>Critères de jugement secondaires d'efficacité</p>	<p><u>Cohorte 1 (2 copies du gène SMN2) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé</u> : Proportion de patients qui ont maintenu leur poids \geq 3^{ème} percentile selon l'âge sans recours à une assistance nutritionnelle mécanique non orale jusqu'à l'âge de 18 mois, ▪ <u>Critères de jugements secondaires exploratoires</u> (résultats non détaillés) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Proportion de patients atteignant les étapes essentielles du selon le WHO-MGRS (World Health Organization-Multicentre Growth Reference Study) jusqu'à l'âge de 18 mois (s'asseoir sans aide, ramper avec les mains et les genoux, se tenir debout avec une aide, marcher avec une aide, se tenir debout seul, marcher seul) ○ Délai entre la naissance et la nécessité d'une intervention respiratoire ○ Proportion de patients nécessitant une intervention respiratoire à l'âge de 18 mois ○ Proportion de patients survivants sans trachéotomie en l'absence d'une pathologie aiguë ou en péri opératoire ○ Proportion de patients avec une amélioration de la motricité globale et fine selon l'échelle de Bayley (≥ 15 par rapport à l'état initial) jusqu'à l'âge de 18 mois ○ Proportion de patients avec un score de CHOP-INTEND ≥ 40, à 50, à 58 jusqu'à l'âge de 18 mois <p><u>Cohorte 2 (3 copies du gène SMN2) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé</u> : Proportion de patients capables de marcher seuls jusqu'à 24 mois, définie comme la capacité de réaliser au moins 5 pas indépendants avec coordination et équilibre lors de n'importe quelle visite jusqu'à celle des 24 mois ▪ <u>Critères de jugement secondaire exploratoires</u> (résultats non détaillés) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Proportion de patients atteignant les étapes essentielles du développement selon le WHO-MGRS jusqu'à l'âge de 24 mois (se tenir debout avec une aide, marcher avec une aide) ○ Délai entre la naissance et la nécessité d'une intervention respiratoire ○ Proportion de patients nécessitant une intervention respiratoire à l'âge de 24 mois ○ Proportion de patients survivants sans assistance respiratoire permanente en l'absence de pathologie aiguë ou en péri opératoire ○ Proportion de patients avec une amélioration de la motricité globale et fine selon l'échelle de Bayley (≥ 15 par rapport à l'état initial) jusqu'à l'âge de 24 mois ○ Proportion de patients qui ont maintenu leur poids au niveau du 3^{ème} percentile ou plus, sans avoir recours à une assistance nutritionnelle mécanique non orale jusqu'à l'âge de 24 mois
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p><u>Cohorte 1</u> : Conformément à l'histoire naturelle de la maladie selon les cohortes PNCR et NeuroNext, en l'absence de traitement, aucun patient n'est capable d'acquérir la station assise indépendante pendant 30 secondes. Conformément aux résultats de l'étude START (AVXS-101-CL-101), environ 60 % des patients traités par l'onasemnogene abeparvovec avec 2 copies SMN2 en seraient capables. Afin de détecter une différence statistiquement significative entre ces résultats (60 % vs 0,1 %) avec une puissance de 90 % et au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025, il était prévu d'inclure 14 patients dans la cohorte 1.</p> <p><u>Cohorte 2</u> : Conformément à l'histoire naturelle de la maladie selon la cohorte PNCR, en l'absence de traitement, 23,5 % patient sont capables de se tenir debout indépendante pendant 3 secondes. Conformément aux résultats de l'étude START (AVXS-101-CL-101), environ 85 % des patients traités par l'onasemnogene abeparvovec avec 3 copies SMN2 en seraient capables. Afin de détecter une différence cliniquement significative entre ces résultats avec une puissance de 90 % et au risque d'erreur alpha bilatéral de 0,05, il était prévu d'inclure 12 patients dans la cohorte 2.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Dates d'analyses des données</u> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue au protocole. L'analyse principale (analyse des critères de jugement principaux et secondaires) pour chaque cohorte devait avoir lieu à la fin de l'étude (dernière visite du dernier patient), soit à la visite des 18 mois pour la cohorte 1 (2 copies SMN2) et des 24 mois pour la cohorte 2 (3 copies SMN2).</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population des patents inclus correspondant à la population de tolérance est définie par l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une

- dose d'onasemnogene abeparvovec (y compris les patients avec une mutation ponctuelle *SMN1* et ceux avec la modification c.859G>C du gène *SMN2*),
- **Population ITT**, pour l'analyse des critères de jugement d'efficacité, correspond à l'ensemble des patients inclus avec une délétion bi-allélique *SMN1*, 2 ou 3 copies du gène *SMN2*, sans la modification du gène *SMN2* c.859>C et qui ont reçu l'onasemnogene abeparvovec.
 - **Population EC (Efficacy completers)**: utilisée pour l'analyse des critères de jugements d'efficacité, elle correspond aux patients de la population ITT qui ont effectué la visite de fin d'étude (visite des 18 mois pour la cohorte 1 et des 24 mois pour la cohorte 2)

Méthode d'analyse des critères de jugement

Les critères de jugements principaux et secondaires d'efficacité ont été analysés de façon indépendante pour chaque cohorte.

Les analyses d'efficacité ont comparé les résultats obtenus dans chaque cohorte pour chaque critère de jugement aux données historiques rapportées par le réseau PNCR.

Dans la cohorte 1, le critère de jugement principal (position assise indépendante) et le critère de jugement secondaire (maintien du poids \geq 3^{ème} percentile) ont été comparés aux résultats de la cohorte historique PNCR (0,1 % pour le critère de jugement principal et 0,1 % pour le critère de jugement secondaire) à l'aide d'un test binomial au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5 %. L'intervalle de confiance à 97,5 % de la différence a également été calculé.

Concernant la cohorte 2, le critère de jugement principal (position debout indépendante) et le critère de jugement secondaire (capacité à réaliser au moins 5 pas) ont été comparés aux résultats de la cohorte historique PNCR (0,1 % pour le critère de jugement principal et 0,1 % pour le critère de jugement secondaire) à l'aide d'un test de Fisher au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 %.

Gestion de la multiplicité

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, une séquence hiérarchique a été mise en place pour chaque cohorte entre le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire hiérarchisés d'efficacité. Pour chaque cohorte, le critère de jugement secondaire était donc testé uniquement si le résultat sur le critère de jugement principal était statistiquement significatif en faveur du traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport aux résultats de la cohorte historique PNCR au risque d'erreur alpha bilatéral 5 %.

Aucun contrôle du risque alpha n'a été spécifiquement mis en place pour parer à la multiplicité des analyses sur les 2 cohortes puisque chaque cohorte fait l'objet d'une analyse indépendante avec un groupe contrôle spécifique dans la cohorte PNCR.

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

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

Principaux amendements au protocole

- **Amendement 1** (27 septembre 2018) : Surveillance cardiaque supplémentaire
- **Amendement 3** (30 mai 2019) : Nouvelle posologie de la prophylaxie par prednisolone et ajout d'une visite pour la surveillance de la fonction hépatique suite d'un cas d'insuffisance hépatique aigue survenu aux Etats-Unis
- **Amendement 4** (26 novembre 2019) : Inclusion d'événements indésirables d'intérêts spéciaux (hépatotoxicité, thrombopénie, événements cardiaques, anomalies sensorielles suggérant une ganglionopathie), inclusion de 14 patients avec 2 copies *SMN2* au lieu de 15 patients.

➤ **Résultats**

A la date du présent avis, aucune publication ni rapport d'étude n'étaient disponibles concernant l'étude SPRINT, toujours en cours. Les résultats d'efficacité ci-dessous, issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole (cut-off 31 décembre 2019), sont présentés à titre exploratoire sur la base d'un document transmis à l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM.

A cette date, seules les données concernant le développement moteur confirmé par vidéo ainsi que les résultats inhérents à certains critères de jugement secondaires exploratoires (non détaillés) étaient disponibles. Aucun résultat concernant la comparaison aux données historiques de la cohorte PNCR n'a été fourni.

▀ **Effectifs**

Au total, 30 patients ont été inclus dans l'étude SPRINT et ont reçu le traitement, 14 dans la cohorte 1 (2 copies *SMN2*), 15 dans la cohorte 2 (3 copies *SMN2*) et 1 patient initialement inclus dans la

cohorte 2 qui avait 4 copies du gène *SMN2*. Ces 30 patients correspondaient à la population des patients inclus (population de tolérance)

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

► Suivi

A la date de l'analyse (31 décembre 2019), 1 seul patient avait terminé l'étude. La durée de suivi moyenne était de 10,5 mois (min-max : 5,1–18) pour les patients de la cohorte 1 et de 8,74 mois (min-max : 2-13,9) pour les patients de la cohorte 2.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

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

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

► Critères de jugement principaux et secondaires

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

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

Tableau 8. Résultats sur les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisé (étude SPRINT ; analyse exploratoire du 31 décembre 2019 ; population ITT)

Critères de jugement	Cohorte 1 (2 copies <i>SMN2</i>) n = 14	Cohorte 2 (3 copies <i>SMN2</i>) n = 15
Critères de jugement principaux		
Patients capables de s'asseoir de façon indépendante (item 26 Echelle de Bayley) – n (%)	8/14 (57,1 %)	-
Patients capables de se tenir debout de façon indépendante (item 40 Echelle de Bayley) – n (%)	-	4/15 (26,7 %)
Critères de jugements secondaires hiérarchisés		
Patients ayant maintenu leur poids ≥ 3 ^{ème} percentile selon l'âge – n (%)	NR	-
Patients capables de marcher seuls – n (%)	-	2/15 (13,3 %)

NR = non rapporté ; WO-MGRS = *World Health Organization-Multicentre Growth Reference Study*

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients atteints de SMA n'a pas été évaluée dans les études cliniques détaillées ci-dessus.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance détaillées dans le tableau 9 ci-dessous sont issues des analyses finales des études STR1VE US et START ainsi que des analyses préliminaires réalisées au 31 décembre 2019 sur demande de l'EMA pour les études en cours AVXS-101-LT-001, STR1VE EU et SPRINT.

Tableau 9. Principaux résultats de tolérance issues des études cliniques terminées ou en cours de ZOLGENSMA (populations de tolérance)

Référence	STR1VE US (AVXS-101-CL-303)	START (AVXS-101-CL-101)	AVXS-101-LT-001 [£]	STR1VE EU (AVXS-101-CL-302)	SPRINT (AVXS-101-CL-304) [§]
Populations et suivi					
Population de tolérance - n	22	15	13	33	29
Patients avec une injection complète – n (%)	22 (100)	15 (100)	NA	NR	NR
Patients ayant terminé l'étude – n (%)	Suivi à 18 mois : 19 (86,4)	Suivi à 24 mois : 15 (100)	Étude en cours [Suivi médian : 52,5 mois [£]]	Étude en cours ; Suivi à 18 mois : 3 (9,1) [Suivi médian : 10,6 mois]	Étude en cours ; Suivi à 18 mois : 1 (3,4) [Suivi médian : 10,5 mois]
Événements indésirables (EI)					
Patients ayant eu ≥ 1 EI – n (%)	22 (100)	15 (100)	8 (61,5)	32 (97,0)	29 (100)
EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5 patients) – n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre : 12 (54,5) - Infection respiratoire haute : 11 (50,0) - Constipation : 9 (40,9) - Scoliose : 9 (40,9) - Toux : 7 (31,8) - Détresse respiratoire : 6 (27,3) - Augmentation ASAT : 6 (27,3) - Augmentation ALAT : 5 (22,7) - Respiration anormale : 5 (22,7) - Utilisation des muscle respiratoires accessoires : 5 (22,7) - Rash : 5 (22,7) 	<ul style="list-style-type: none"> - Infection respiratoire haute : 11 (73,3) - Vomissements : 8 (53,3) - Fièvre : 8 (53,3) - Pneumonie : 7 (46,7) - Constipation : 7 (46,7) - Reflux gastro œsophagien : 6 (40,0) - Infection entérovirus : 5 (33,3) - Gastroentérite virale : 5 (33,3) - Infection rhinovirus : 5 (33,3) - Congestion nasale : 6 (40,0) - Toux : 5 (33,3) - Rash : 5 (33,3) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre : 19 (57,6) - Hypertransaminasémie : 9 (27,3) - Vomissements : 8 (24,2) - Infection respiratoire haute : 8 (24,2) - Infection respiratoire : 6 (18,2) - Gastroentérite : 5 (15,2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre : 9 (31,0) - Infection respiratoire haute : 7 (24,1) - Constipation : 5 (17,2) - Reflux gastro-œsophagien : 5 (17,2) - Rhinopharyngite : 5 (17,2)
Patients ayant eu ≥ 1 EI lié au traitement* – n (%)	12 (54,5)	4 (26,7)	0	24 (72,7)	17 (58,6)
EI liés au traitement* les plus fréquemment rapportés (≥ 2 patients) – n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation ASAT : 6 (27,3) - Augmentation ALAT : 5 (22,7) - Thrombopénie : 2 (9,1) - Augmentation GGT : 2 (9,1) - Augmentation des transaminases : 2 (9,1) - Diminution lymphocytes : 2 (9,1) - Hypertension : 2 (9,1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation transaminases : 4 (26,7) 	-	<ul style="list-style-type: none"> - Vomissements : 3 (9,1) - Fièvre : 3 (9,1) - Hypertransaminasémie : 8 (24,2) - Augmentation des transaminases : 4 (12,1) - Gastroentérite : 2 (6,1) - Augmentation ALAT : 2 (6,1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Vomissements : 4 (13,8) - Reflux gastro-œsophagien : 3 (10,3) - Augmentation transaminases : 3 (10,3) - Augmentation troponine : 3 (10,3) - Rash : 3 (10,3) - Augmentation plaquettes : 2 (6,9)

Patients ayant eu ≥ 1 EI sévère (grade ≥ 3) – n (%)	10 (45,5)	13 (86,7)	8 (61,5)	13 (39,4)	6 (20,7)
EI ayant entraîné le décès (grade 5) – n (%)	1 (4,5) [SMA considéré comme non lié au traitement*]	0	0	1 (3,0) [Déresse respiratoire et encéphalopathie hypoxique considérées comme non liées au traitement*]	0
Événements indésirables graves (EIG)					
Patients ayant eu ≥ 1 EIG - n (%)	10 (45,5)	13 (86,7)	8 (61,5)	19 (57,6)	6 (20,7)
EIG les plus fréquents (≥ 2 patients) – n (%)	- Déresse respiratoire : 4 (18,2) - Insuffisance respiratoire : 2 (9,1)	- Pneumonie : 7 (46,7) - Infection virus parainfluenzae : 3 (20,0) - Infection VRS : 3 (20,0) - Bronchiolite VRS : 3 (20,0) - Infection respiratoire haute : 3 (20,0) - Infection adénovirus : 2 (13,3) - Infection entérovirus : 2 (13,3) - Infection rhinovirus : 2 (13,3) - Positivité rhinovirus humain : 2 (13,3) - Augmentation transaminases : 2 (13,3) - Pneumonie par aspiration : 2 (13,3) - Déresse respiratoire : 2 (13,3)	- Pneumonie : 4 (30,8) - Insuffisance respiratoire aigüe : 4 (30,8) - Déshydratation : 3 (23,1) - Déresse respiratoire : 2 (15,4) - Bronchiolite : 2 (15,4)	- Fièvre : 2 (6,1) - Pneumonie : 4 (12,1) - Infection respiratoire : 3 (9,1) - Bronchiolite : 2 (6,1) - Gastroentérite : 2 (6,1) - Infection respiratoire haute : 2 (6,1) - Gastrostomie : 2 (6,1)	- <i>(Aucun EI n'a concerné plus d'1 patient)</i>
Autres					
Patients ayant eu ≥ 1 EI ayant entraîné la sortie de l'étude – n (%)	2 (9,1)	0	NR	1 (3,0)	0
EI ayant entraîné la sortie de l'étude les plus fréquents (≥ 1 patient) - n (%)	- Déresse respiratoire : 1 (4,5) - Arrêt respiratoire : 1 (4,5)	-	NR	- Déresse respiratoire et encéphalopathie hypoxique : 1 (3,0)	-
Patients avec ≥ 1 EI d'intérêt particulier – n (%)	13 (59,1)	4 (26,7)	0	16 (48,5)	17 (58,6)
EI d'intérêt particulier les plus fréquents (≥ 2 patients) – n (%)	- Augmentation ASAT : 6 (27,3) - Augmentation ALAT : 5 (22,7) - Contusion : 4 (18,2) - Augmentation CPKMB : 2 (9,1) - Augmentation GGT : 2 (9,1) - Hématochésie : 2 (9,1) - Contractions musculaires involontaires : 2 (9,1) - Thrombopénie : 2 (9,1) - Augmentation transaminases : 2 (9,1)	- Augmentation transaminases : 4 (26,7)	-	- Hypertransaminasémie : 9 (27,3) - Augmentation des transaminases : 4 (12,1) - Augmentation ALAT : 2 (6,1) - Tachycardie : 2 (6,1)	- Contractions musculaires involontaires : 4 (13,8) - Augmentation des transaminases : 3 (10,3) - Augmentation troponine : 3 (10,3) - Hypotonie : 3 (10,3) - Tremblements : 2 (6,9) - Aréflexie : 2 (6,9) - Augmentation paramètres hépatiques : 2 (6,9)

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; VRS : virus respiratoire syncytial ; * : Selon l'investigateur ; £ : seuls les EI graves et les EI d'intérêt particulier ont été relevés dans l'étude LT-001 ; \$: les données de tolérance de l'étude SPRINT ne concerne que les patients avec 2 (n = 14) ou 3 (n = 15) copies SMN2 ; ° : depuis l'administration dans l'étude START.

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

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) mis à jour en date du 21 septembre 2019 (version 2.0) qui comprend les risques et informations suivantes :

Risques importants identifiés	- Hépatotoxicité - Thrombopénie transitoire
Risques importants potentiels	- Evénements cardiaques - Utilisation chez les patients avec un titre d'anticorps AAV9 > 1/50
Informations manquantes	- Utilisation hors AMM dans les SMA de type 0, 2, 3 et 4 - Effet à long terme de l'onasemnogene abeparvovec

En plus de la surveillance des risques ou informations manquantes dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine par, le PGR prévoit des activités additionnelles de pharmacovigilance par l'intermédiaire de plusieurs études en cours (AVXS-101-LT-001 ; AVXS-101-CL-303 ; AVXS-101-CL-304 ; AVXS-101-CL-302 ; AVXS-101-RG-001 ; AVXS-101-LT-002 ; AVXS-101-CL-306) Le détail de ces études et la disponibilité attendue des résultats sont présentés dans le chapitre 07.6 du présent avis.

7.3.3 Données issues des PSUR

Aucun rapport de pharmacovigilance (PSUR/PBRER) n'était disponible à la date du présent avis.

7.3.4 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration étaient une augmentation transitoire des transaminases hépatiques (12,4 %) et des vomissements (8,2 %), voir rubrique 4.4 [du RCP].

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés chez tous les patients traités par l'onasemnogene abeparvovec administré en perfusion intraveineuse et ayant une relation causale avec le traitement sont présentés dans le tableau 3. [...]

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

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

Description de certains effets indésirables

Affections hépatobiliaires

Des augmentations des transaminases supérieures à 2 x LSN ont été rapportées chez près de 12 % des patients traités à la dose recommandée et elles ont été jugées comme étant liées au

médicament expérimental. Deux patients avaient des taux d'ASAT et d'ALAT > 20 x LSN (un de ces patients présentait une infection virale). Ces patients étaient cliniquement asymptomatiques, ne présentaient pas d'ictère ni d'augmentation cliniquement significative de la bilirubine et ne répondaient pas aux critères de la loi de Hy. Les augmentations des transaminases sériques se sont résolues avec un traitement par prednisolone (voir rubriques 4.2 et 4.4 [du RCP]) et les patients ont récupéré sans séquelles cliniques.

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

Thrombopénie transitoire

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

Augmentation du taux de troponine I

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

Immunogénicité

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

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

La détection de formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. De plus, plusieurs facteurs, incluant la méthode analytique, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente, peuvent influencer sur l'incidence de positivité pour les anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observée dans un dosage.

Aucun patient traité par l'onasemnogene abeparvovec n'a présenté de réponse immunitaire contre le transgène. »

07.4 Données d'utilisation

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

A la date du présent avis :

- 14 patients ont été traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans le cadre de l'ATUn. Ces ATU étaient octroyées par l'ANSM au cas par cas pour les patients avec un diagnostic de SMA de type I et après validation par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- 2 patients ont été inclus dans l'ATUc mais aucune donnée n'était encore disponible.

Le laboratoire a fourni le 4^{ème} rapport d'ATUn (couvrant la période du 14 février 2020 au 13 avril 2020) concernant les 12 premiers patients.

► Effectif

Au cours de la période couverte par ce rapport, 3 nouveaux patients ont été traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) portant à 12 le nombre cumulé de patients traités par cette spécialité depuis le 21 juin 2019.

A noter que pour ces 12 patients traités, seules 12 demandes ont été reçues par l'ANSM qui ont toutes été acceptées.

► Caractéristiques des patients

Parmi ces 12 patients, 9 (75,0 %) ont été inclus en île de France. Il s'agissait de 5 garçons et 7 filles avec, à la date de la demande, un âge médian de 8 mois (min-max : 2-11), un poids médian de 7 kg (min-max : 5-9) et une taille médiane de 69 cm (min-max : 56-75). Les périmètres céphalique et thoracique médians étaient respectivement de 44 cm (min-max : 38-48) et 42 cm (min-max : 39-48) pour un ratio moyen de 0,98 (+/- 0,005).

Concernant les caractéristiques de la maladie, tous les patients avaient un diagnostic génétique de SMA de type I avec une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1*, dont 6 avaient 2 copies du gène *SMN2* et 6 patients avaient 3 copies du gène *SMN2*.

Le temps médian entre le diagnostic et la date de demande de l'ATUn était de 14 jours (min-max : 3-65). Les scores fonctionnels moyens CHOP-INTEND et HINE-2 étaient respectivement de 32,6 (+/- 14,2) et 5,0 (+/- 2,2) pour les 7 et 11 patients qui avaient eu une évaluation de ces scores avant l'initiation du traitement. L'examen respiratoire était anormal pour 5 patients sur 12 (41,7 %) mais tous avaient une ventilation autonome sans trachéotomie. Enfin, le nombre médian de symptômes de SMA (parmi les 13 symptômes suivants : *hypotonie, faiblesse musculaire, abolition des réflexes ostéotendineux, fasciculations de la langue, retard moteur, absence de contrôle de la tête, balancement thoraco-abdominal, déformation thoracique, hypoxémie, hypercapnie, troubles de la déglutition ou de l'alimentation, constipation, autres symptômes*) était de 5 (min-max : 1-8).

Le temps médian entre la demande d'ATUn et l'instauration du traitement était de 13 jours (min-max : 6-36)

► Efficacité

Le score moyen CHOP-INTEND lors de la demande d'ATUn était de 32,6 (+/- 14,2) pour les 7 patients ayant une évaluation à cette date et de 30,9 (+/- 11,5) à l'instauration du traitement. Ce score moyen était de 37,2 (+/- 10,3) pour les 9 patients ayant une évaluation à 1 mois et de 44,3 (+/- 10,7) pour les 7 patients ayant une évaluation à 3 mois.

L'évolution des scores individuels CHOP-INTEND est décrite dans la figure 6 ci-dessous.

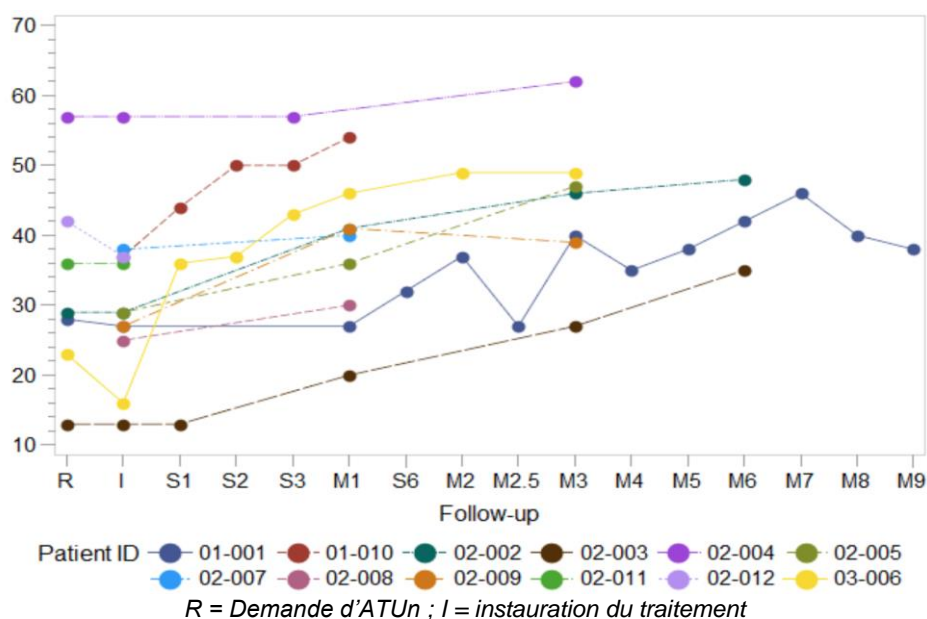


Figure 6. Evolution dans le temps des scores individuels CHOP-INTEND depuis la demande d'ATUn.

Concernant le score HINE-2, le score moyen lors de la demande d'ATUn était de 5,0 (+/- 2,2) et de 4,8 (+/- 2,4) lors de l'instauration du traitement. Ce score moyen était de 6,3 (+/- 3,4) pour les 9 patients ayant une évaluation à 1 mois et de 8,9 (+/- 3,4) pour les 7 patients avec une évaluation à 3 mois.

L'évolution des scores individuels HINE-2 est décrite dans la figure 7 ci-dessous.

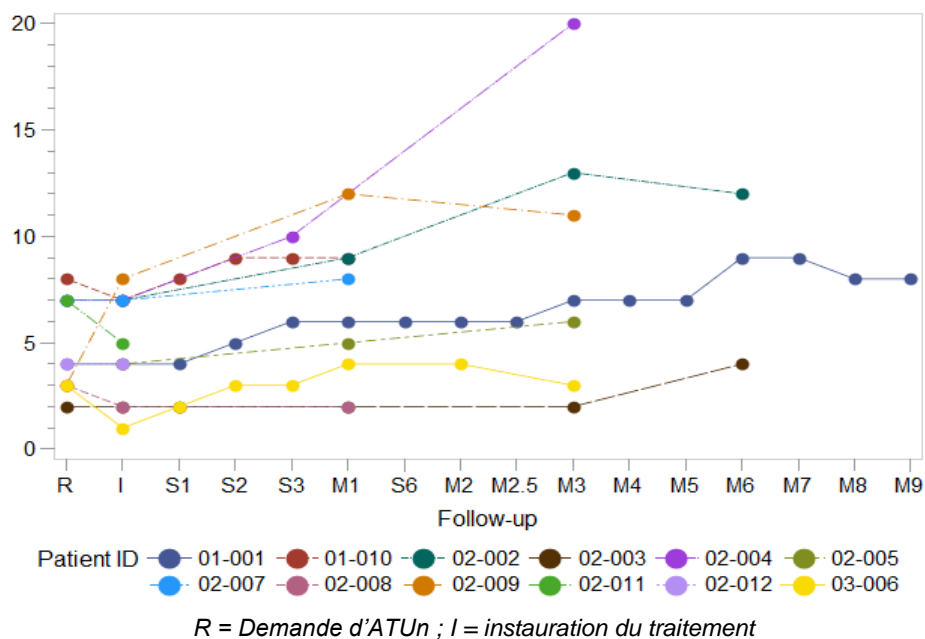


Figure 7. Evolution dans le temps des scores individuels HINE-2 depuis la demande d'ATUn.

Concernant les fonctions motrices, celles-ci ont été améliorées selon les investigateurs chez 6 patients des 7 patients avec une évaluation à 1 mois et 3 mois (85,7 %).

Durant toute la durée de suivi l'ensemble des patients ont gardé une respiration autonome sans trachéotomie. Selon les investigateurs, la fonction respiratoire a été stable chez 5 patients sur les 7 ayant eu une évaluation à 1 mois (71,4 %) et chez 3/7 patients (42,5 %) à 3 mois (à ces dates les autres patients avaient amélioré leur fonction respiratoire selon les prescripteurs).

► Tolérance

Au total, depuis la mise en place des ATUn, 6 cas de pharmacovigilance correspondant à 32 événements indésirables (EI) ont été recensés chez 12 patients. Parmi les 6 cas de pharmacovigilance, 3 (50 %) étaient graves mais aucun n'a été fatal.

Au total, 16 EI (50 %) ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur et/ou le laboratoire. Les EI liés au traitement étaient principalement des élévations des enzymes hépatiques et des troponines. Une thrombopénie rapportée chez un patient de 10 mois, a été évaluée comme liée à ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). La causalité des leucopénies n'a pas pu être déterminée en raison de l'utilisation concomitante de corticoïdes et de données manquantes.

La nature et la fréquence de ces EI n'est pas connue avec précision.

07.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité **ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion**, dans le cadre de son AMM conditionnelle obtenue le 19 mai 2020 dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et :

- un diagnostic clinique de SMA de type I,
- ou jusqu'à trois copies du gène *SMN2*.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM à savoir chez les patients avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition (patients avec un diagnostic clinique de SMA de type I) ou chez les patients pré-symptomatiques diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie (patients ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*).

L'onasemnogene abeparvovec est un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) recombinant non répliquatif contenant l'ADNc du gène *SMN* sous le contrôle du promoteur hybride d'un amplificateur du cytomégalovirus/promoteur du gène de l'actine β de poulet.

La demande d'inscription repose principalement sur les résultats de 3 études cliniques :

- les études STR1VE-US (phase III, n = 22) et START (phase I d'escalade de dose, n = 15 dont 12 patients ayant reçu la dose validée par l'AMM), ouvertes, non randomisées, réalisées chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type I avec un diagnostic génétique de SMA (délétion bi-allélique du gène *SMN1*) et 2 copies du gène *SMN2*,
- l'étude SPRINT (phase III, n = 30), en cours, ouverte, non randomisée, réalisée chez les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA (délétion bi-allélique du gène *SMN1*) et 2 ou 3 copies du gène *SMN2* (patients susceptibles de développer une SMA de type I à III).

A noter que le laboratoire a également déposé les résultats intermédiaires de l'étude observationnelle de suivi à long terme de la tolérance des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans l'étude de phase I START ainsi que les résultats d'une comparaison indirecte ajustée à SPINRAZA (nusinersen) chez les patients avec une SMA type I.

► Efficacité

➤ Patients symptomatiques avec une SMA de type I

Au total, tous les patients des études STR1VE US (n = 22), et START (n = 15) ont reçu l'injection de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Dans l'étude d'escalade de dose START, 12/15 patients ont été inclus dans la cohorte 2 correspondant à la posologie validée par l'AMM.

Les patients des 2 études étaient en majorité des filles (54,5 %), d'âge médian lors de l'administration de 3,5 mois (min-max : 0,5 – 5,9) et pesant en moyenne 5,8 kg.

Dans l'étude STR1VE US, aucun patient n'était en incapacité d'avaler des liquides non épais au test de déglutition et ne nécessitait une assistance ventilatoire invasive (ou non invasive \geq 6 heures/jour) conformément aux critères de sélection. L'étude START a quant à elle inclus > 70 % de patients en incapacité d'avaler des liquides non épais et près de 30 % de patients qui nécessitaient une

assistance ventilatoire (invasive ou non). Les patients des deux études avaient un diagnostic génétique de SMA (délétion bi allélique du gène *SMN1*) un diagnostic clinique de SMA de type I avec 2 copies du gènes *SMN2* et aucun n'avait la mutation c859G>C *SMN2* responsable d'un phénotype moins sévère. Dans l'étude START, les principaux symptômes à l'inclusion étaient une hypotonie (100 % des patients), une faiblesse des membres (86,7 %) et une difficulté pour avaler et/ou s'alimenter (40 %). Un seul patient avait des symptômes respiratoires. Les symptômes cliniques des patients à l'inclusion dans l'étude STR1VE US ne sont pas connus.

A noter que les protocoles des études STR1VE US et START prévoyaient des tests statistiques de norme afin de comparer les résultats obtenus avec ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) aux valeurs fixes théoriques correspondant aux résultats recensés dans la cohorte historique PNCR¹⁷. **Pour rappel, dans cette cohorte historique, la survie sans ventilation permanente à 13,6 mois était de 25 % et aucun patient n'était capable d'acquiescer une des étapes du développement moteur (notamment la position assise indépendante pendant plus de 10 secondes).** Les patients de l'étude PNCR et des études cliniques STR1VE US et START ne semblaient néanmoins pas strictement comparables. Les patients de la cohorte PNCR étaient plus âgés et avaient potentiellement une modification du gène c859G>C *SMN2*, suggérant une maladie moins sévère par rapport aux patients des études cliniques de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Cependant, plus de patients de la cohorte nécessitaient une assistance nutritionnelle et ventilatoire en lien avec une maladie plus avancée.

Dans l'étude STR1VE US, 2 co-critères de jugements principaux et 2 co-critères de jugement secondaires ont été analysés à l'aide d'une procédure séquentielle hiérarchique afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests.

Dans l'étude STR1VE US, **le pourcentage de patients capables de s'asseoir de façon indépendante pendant au moins 30 secondes à la visite des 18 mois d'âge et confirmé par un enregistrement vidéo (premier co-critère de jugement principal) était de 59,1 % (13/22) ; IC_{97,5%} [33,6 ; 81,4].**

La survie sans ventilation permanente (trachéotomie ou assistance respiratoire non invasive ≥ 16 heures/jour en dehors d'une pathologie aiguë réversible ou en péri opératoire) à la visite du 14^{ème} mois (2nd co-critère de jugement principal) était de 90,9 % (20/22).

Le maintien de la capacité à se développer définie comme l'absence de nutrition par voie mécanique (pas de tube d'alimentation ni d'autre moyen non oral), la tolérance de liquides clairs (selon le test de déglutition) et le maintien du poids (supérieur au 3^{ème} percentile pour l'âge et le sexe) à l'âge de 18 mois (1^{er} co-critère de jugement secondaire) était de 40,9 % (9/22 ; IC_{97,5%} [18,6 ; 66,4]).

Enfin, l'absence de recours à une assistance respiratoire journalière à l'âge de 18 mois selon les données du dispositif de ventilation BiPAP (2nd co-critère de jugement secondaire) était de 81,8 % (18/22).

Les différences par rapport aux valeurs fixes théoriques pré-spécifiées au protocole (correspondant aux résultats retrouvés dans la cohorte historique PNCR) étaient toutes statistiquement significatives ($p < 0,0001$) au risque d'erreur alpha 5 %.

Les résultats de la cohorte 2 de l'étude START ont été cohérents avec ceux de l'étude STR1VE US.

La survie sans ventilation permanente était de 100 % (12/12) à 13,6 mois et 24 mois.

L'étude observationnelle AVXS-101-LT-001 de suivi à long terme a inclus 13 patients de l'étude START dont 10 patients de la cohorte 2. Avec un suivi total médian depuis l'administration du traitement de 52,5 mois (4,4 ans ; min-max : 4,1-5,1), tous les patients de la cohorte 2 de l'étude START étaient en vie et avaient maintenu l'ensemble des étapes du développement acquises à la fin de l'étude START. Aucun patient de la cohorte 2 n'était sous ventilation permanente et 5/10 (50 %) n'avaient aucune assistance respiratoire. Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec précaution puisque plus de 50 % des patients (7/13) étaient sous traitement par nusinersen (SPINRAZA) dont 4 patients ayant reçu la dose validée par l'AMM (cohorte 2)

Les résultats de la comparaison indirecte ajustée (MAIC) entre ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et SPINRAZA (nusinersen) suggèrent la supériorité de ZOLGENSMA uniquement sur la survie sans événement. Les résultats sur la survie globale et les étapes du développement

(position assise et marche indépendantes) n'ont pas montré de différence entre ces traitements. Les résultats de cette MAIC sont à interpréter avec précaution compte tenu d'importantes limites méthodologiques qui limitent la robustesse des résultats (données résumées pour le nusinersen contre données individuelles pour l'onasemnogene abeparvovec, nombre restreint de facteurs pronostiques communs et critères d'ajustement limités, forte disparité de distribution de certains facteurs pronostiques et défaut de convergence pour l'estimation des paramètres).

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

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

Au total, 30 patients ont été inclus dans l'étude SPRINT et ont reçu le traitement, dont 29 avaient 2 ou 3 copies SMN2, 14 dans la cohorte 1 (2 copies SMN2) et 15 dans la cohorte 2 (3 copies SMN2) constituant la population ITT. A la date de l'analyse intermédiaire seul 1 patient avait terminé l'étude. La durée de suivi moyenne était de 10,5 mois dans la cohorte 1 et de 8,74 mois dans la cohorte 2. Les patients de l'étude SPRINT étaient principalement des filles (63,3 %), d'âge médian à l'inclusion de 21 jours dans la cohorte 1 et 31 jours dans la cohorte 2, le poids à l'inclusion était de 3,6 kg dans la cohorte 1 et de 4,1 kg dans la cohorte 2. L'âge gestationnel était de 38,2 jours. Au total, seuls 19 enfants (63,3 %) avaient un antécédent familial de SMA (fratrie pour 14 d'entre eux). Aucun patient n'avait de mutation c.589G>C du gène SMN2 responsable d'un phénotype moins sévère.

Les résultats préliminaires sur les critères de jugement principaux ont suggéré que 57,1 % des patients ont été capables de s'asseoir de façon indépendante dans la cohorte 1 et que 26,7 % des patients de la cohorte 2 étaient capables de tenir debout sans aide. Les résultats sur le critère de jugement de survie sans ventilation permanente n'étaient pas disponibles à la date de l'analyse.

Le pourcentage de patients ayant développé des symptômes n'est pas connu, de même que l'âge d'apparition des symptômes, la symptomatologie et donc le type de SMA développée par ces patients avec 2 ou 3 copies SMN2.

► Tolérance

Au total, 100 % des patients de ces 3 études ont eu au moins un événement indésirable (EI). Parmi les plus fréquemment rapportés, on note des infections respiratoires hautes, des pneumonies, de la fièvre et des effets gastro-intestinaux (vomissements, constipation, reflux gastro-œsophagien). Parmi les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur, il est rapporté plus particulièrement une atteinte de la fonction hépatique (augmentation ASAT/ALAT et GGT), des thrombopénies et des vomissements. A noter que l'étude SPRINT a rapporté également une augmentation des troponines (10,3 %) et une augmentation des plaquettes (6,9 %). Les EI graves (EIG) ont concerné 45,5 %, 86,7 %, 57,6 % et 20,7 % des études STRIVE US, START et STRIVE EU et SPRINT. Ces EIG étaient principalement des atteintes respiratoires (détresse ou insuffisance respiratoire) ainsi que des infections et pneumonies.

Au total 3 patients ont eu un EI ayant entraîné l'arrêt de l'étude, 2 dans l'étude STRIVE US et 1 patient dans l'étude STRIVE EU. Les EI en cause étaient deux détresses respiratoires et un arrêt respiratoire.

Seuls 2 patients sont décédés dans les études. La cause était la SMA ou une détresse respiratoire tous deux considérés comme non liés au traitement.

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

A noter que des cas d'hépatites cliniques graves, ont été rapportés dans la littérature³³ et par les experts. Ces cas ont été rapportés dans les 2 mois suivants l'administration de l'onasemnogene

³³ Feldman AG. Subacute Liver Failure Following Gene Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1. J Pediatr. 2020; 224 : 1-8.

abeparvovec avec une insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie, troubles de la coagulation et des lésions à la biopsie. Ces atteintes hépatiques importantes ont nécessité l'administration de fortes doses de prednisolone (jusqu'à 20 mg/kg/jour). Le mécanisme d'action n'est pas élucidé avec certitude à ce jour mais serait dû à la réaction immunitaire contre la capsid virale. Conformément au RCP, une immunomodulation par corticoïdes débutant 24 avant la perfusion est recommandée pour diminuer la réponse immunitaire.

A noter également que 3 cas de microangiopathies thrombotiques ont été rapportés récemment chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)³⁴.

Concernant l'immunogénicité, tous les patients ayant reçu l'onasemnogene abeparvovec avaient des titres d'anticorps anti-AAV9 inférieurs ou égaux à 1/50 avant le traitement et tous ont eu une augmentation de la concentration de ces anticorps. Aucune relation entre des titres élevés d'anticorps anti-AAV9 et le risque d'effets indésirables ou les paramètres d'efficacité n'a été mise en évidence. Aucun patient traité par l'onasemnogene abeparvovec n'a eu de réponse immunitaire contre le transgène.

A noter enfin que les risques d'hépatotoxicité, de thrombopénie transitoire, d'événements cardiaques et d'utilisation chez des patients avec une concentration en anticorps anti-AAV9 >1/50 sont intégrés et suivis dans le cadre du PGR en tant que risques importants.

Discussion

Au total, compte tenu :

- Chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type I :
 - o de l'évolution observée à la suite d'une administration unique IV de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans 2 études non randomisées, ouvertes, réalisées chez 37 patients symptomatiques atteints de SMA de type I, permettant d'estimer sous traitement la survie sans ventilation permanente et l'acquisition des principales étapes du développement moteur,
 - o du gain statistiquement et cliniquement significatif objectivé par des tests statistiques de norme par rapport aux valeurs fixes théoriques prédéfinies aux protocoles (correspondant aux résultats retrouvés dans la cohorte historique PNCR), en particulier sur la survie sans ventilation permanente à 14 mois (90,9 % vs 25 %), un critère de jugement considéré comme pertinent,
 - o mais des incertitudes sur la taille réelle de l'effet de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à l'évolution naturelle de la maladie compte tenu de l'absence de comparaison directe à la prise en charge multidisciplinaire de routine (étude vs placebo ou injection factice) et du caractère exploratoire des comparaisons historiques (absence de comparaison des caractéristiques des patients, absence d'ajustement, absence de prise en compte de l'incertitude de l'estimation de la référence),
 - o de l'apport de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport au seul comparateur cliniquement pertinent, SPINRAZA (nusinersen), ayant fait l'objet d'un développement concomitant, en termes de survie sans ventilation permanente suggérée à l'issue d'une comparaison indirecte ajustée et des limites inhérentes à ce type d'étude,
 - o de l'absence de données chez les patients avec 1 et 3 copies du gène *SMN2*,
 - o des résultats de l'étude observationnelle de suivi qui ont suggéré un maintien de l'efficacité jusqu'à environ 4,5 ans bien que ce maintien ne puisse être attribué avec certitude à ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la mesure où plus de la moitié des patients étaient sous traitement par SPINRAZA (nusinersen),
 - o de l'absence de données sur le maintien de l'efficacité et sur la tolérance à long terme (> 4,5 ans) de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- Chez les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 2 ou 3 copies du gène *SMN2* :
 - o du caractère exploratoire des résultats de l'étude en cours SPRINT réalisée chez les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 2 ou 3 copies

³⁴ Chand DH et al. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series, The Journal of Pediatrics. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.054>.

- du gène *SMN2*, issus d'une analyse non prévue au protocole avec un suivi médian inférieur à 10 mois,
- des résultats préliminaires qui suggèrent néanmoins une efficacité comparable à celle retrouvée dans les études STR1VE US et START,
- de l'hétérogénéité de la population de patients avec 3 copies du gène *SMN2*, en termes de phénotype attendu et donc de gravité et de besoin médical (patients susceptibles de développer préférentiellement un type II mais possiblement des types I ou III),
- de la pertinence discutable des critères de jugement utilisés dans ce contexte et des incertitudes sur l'impact de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez ces patients dans la mesure où sans traitement certains enfants avec une SMA de type II sont capables de se tenir debout sans aide (critère de jugement principal) et que la plupart des enfants avec une SMA de type III ont une marche autonome (critère de jugement secondaire hiérarchisé),
- des incertitudes sur le phénotype qui aurait été développé par les patients pré-symptomatiques, notamment ceux avec 3 copies *SMN2* (patients susceptibles de développer préférentiellement un type II mais possiblement des types I ou III), de l'hétérogénéité en termes de gravité et de besoin médical dans cette population,
- de l'absence de données chez les patients atteints de SMA de type II alors que l'AMM autorise l'utilisation de ZOLGENSMA chez des patients symptomatiques avec 3 copies du gène *SMN2*, susceptibles de développer préférentiellement un phénotype de type II, et bien qu'une efficacité similaire soit attendue chez ces patients compte tenu du mécanisme d'action du médicament et du continuum de la maladie entre ces deux types
- de l'absence de données d'efficacité sur le développement cognitif et sur la qualité de vie des patients atteints de SMA,
- de l'absence de données chez les patients qui auraient été préalablement traités par SPINRAZA (nusinersen),
- et de la tolérance à court terme jugée particulièrement préoccupante en raison d'altérations hépatiques biologiques et de thrombopénies fréquentes ainsi que des cas d'hépatites cliniques graves avec encéphalopathie, altération des paramètres de la coagulation et lésions à la biopsie, et de l'absence de données à long terme,

il est attendu un impact supplémentaire de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sur la morbi-mortalité par rapport à la prise en charge multidisciplinaire de routine des patients atteints de SMA de type I ou II avec jusqu'à 3 copies *SMN2* ainsi que chez les patients pré-symptomatiques. L'impact de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à SPINRAZA (nusinersen) ne peut être évalué faute de données comparatives robustes. En conséquence, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire a l'obligation de fournir les résultats finaux de l'étude pivotale AVXS-101-CL-303 (STR1VE US), les résultats intermédiaires et finaux des études AVXS-101-CL-302 (STR1VE EU) et AVXS-101-CL-304 (SPRNT) afin de confirmer l'efficacité et la tolérance du médicament et de mettre en place un registre dans l'optique de mieux caractériser le devenir des patients atteints de SMA et les effets à long terme du traitement.

7.6.2 Etudes en cours dans l'amyotrophie spinale 5q

A la date du présent avis, 7 études et 1 registre sont en cours (ou terminée mais dont le rapport final n'est pas disponible : AVXS-101-CL-303) dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale 5q.

Parmi ces 7 études, 5 sont strictement réalisées dans l'indication faisant l'objet du présent avis (patients avec un diagnostic clinique de SMA de type I ou patients pré-symptomatiques avec 2 à 3 copies du gènes *SMN2*) et 2 sont réalisées dans des populations différentes susceptibles d'entraîner des extensions d'indication ou une modification de la population de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

A noter que l'analyse des résultats finaux des études et du registre décrits ci-dessous (à l'exception de l'étude STRONG réalisée exclusivement chez des patients atteints de SMA de type II) fait partie des mesures additionnelles de pharmacovigilance prévues dans le cadre du PGR.

Tableau 10. Etudes en cours concernant ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans l'amyotrophie spinale 5q

Nom de l'étude	Type d'étude	Disponibilité des données
Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I		
Etude AVXS-101-CL-302 (STR1VE EU)	Etude de phase III, ouverte, simple bras, multicentrique, européenne évaluant l'efficacité et la tolérance d'une administration unique IV d'onasemnogene abeparvovec chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type I (mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i>) avec 1 ou 2 copies du gène <i>SMN2</i> .	31 mars 2021
Etude AVXS-101-CL-303 (STR1VE US)	Etude de phase III, ouverte, simple bras, multicentrique, réalisée au Etats-Unis et évaluant l'efficacité et la tolérance d'une administration unique IV d'onasemnogene abeparvovec chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type I (mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i>) avec 1 ou 2 copies du gène <i>SMN2</i> .	31 décembre 2020 (étude terminée)
Etude AVXS-101-CL-306 (STR1VE ASIA)	Etude de phase III, ouverte, simple bras, multicentrique, internationale, réalisée en Asie (Japon, Taiwan et Corée) et évaluant l'efficacité et la tolérance d'une administration unique IV d'onasemnogene abeparvovec chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type I (délétion bi-allélique du gène <i>SMN1</i>) avec 1 ou 2 copies du gène <i>SMN2</i> .	<i>A déterminer</i>
Etude AVXS-101-LT-001	Etude observationnelle de suivi de la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec à long terme (15 ans) pour les patients avec une SMA de type 1 et traités par ZOLGENSMA dans l'étude clinique de phase I START.	31 décembre 2033
Patients pré-symptomatiques avec 2 à 3 copies du gène <i>SMN2</i>		
Etude AVXS-101-CL-304 (SPRINT)	Etude de phase III, ouverte, simple bras, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une administration unique IV d'onasemnogene abeparvovec chez des patients pré-symptomatiques génétiquement diagnostiqués avec 2 ou 3 copies du gène <i>SMN2</i>	31 mars 2026
Autres types de SMA		
Etude AVXS-101-CL-102 (STRONG)	Etude de phase I de tolérance évaluant une administration unique intrathécale (IT) d'onasemnogene abeparvovec chez des patients atteints de SMA de type II.	Non connue
Etude AVXS-101-LT-002	Etude observationnelle de suivi de l'efficacité et de la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec à long terme pour les patients avec une SMA de type 1, 2 ou 3 (avec 2 à 4 copies du gène <i>SMN2</i>) et traités par ZOLGENSMA (voie IV ou IT) dans une étude clinique (à l'exception des patients de l'étude START inclus dans l'étude de suivi AVXS-101-LT-001).	<i>A déterminer</i>
Registre		
AVXS-101-RG-001	Etude observationnelle, non interventionnelle, prospective, multicentrique, internationale dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme chez des patients avec un diagnostic de SMA	<i>A déterminer</i>

A noter également qu'une étude de phase III (AVXS-101-CL-305) évaluant l'administration unique IT de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est prévue dans le plan de développement du médicament mais non débutée à ce jour.

7.6.3 Etudes et développements dans d'autres indications

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

7.6.4 Autres

Une étude de phase IV (RESPOND), menée par le laboratoire Biogen en ouvert sur une durée de 2 ans, est prévue afin d'évaluer l'efficacité du nusinersen (SPINRAZA) chez les patients atteints de SMA de type I avec un réponse insuffisante après un traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de SMA doit être faite le plus tôt possible en particulier dans les types I et II afin d'anticiper les complications respiratoires. La prise en charge actuelle comprend :

- Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, qui a pour objectif d'améliorer la qualité de vie. Il comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie et les assistances respiratoires avec, dans certains cas, une ventilation non invasive et une gastrostomie.
- SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène *SMN2*. Avant l'arrivée de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), SPINRAZA (nusinersen) était le seul traitement disposant d'une AMM dans l'amyotrophie spinale 5q.

D'après les avis de la Commission de 2018⁵ et 2020⁷, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de première intention réservé aux patients :

- ayant une SMA de type I dont les symptômes ont débuté après l'âge de 3 mois,
- ayant une SMA de type II,
- ainsi que chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une SMA génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène *SMN2*.

La décision de prescription doit être cependant discutée au cas par cas :

- dans l'amyotrophie spinale de type I sévère, ayant débuté avant l'âge de 3 mois, en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère,
- et dans l'amyotrophie spinale de type III précoce, en prenant en compte la capacité de marche.

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

A noter qu'un travail collectif français a repris les données de 123 enfants traités en France par SPINRAZA (nusinersen) au sein des différents centres de Références et de Compétences des Maladies Neuromusculaires²⁶. Une comparaison a été faite entre l'initiation et 1 an de traitement en termes de fonction motrice, de besoins nutritionnels et de support ventilatoire. Parmi ces 123 enfants, 34 avaient un type I et 89 un type II.

Les enfants âgés de moins de 2 ans à l'initiation du traitement ont augmenté leur score moteur mais ont eu besoin de plus de supports nutritionnel et ventilatoire à 1 an de traitement. Les patients âgés de plus de 2 ans à l'initiation ont amélioré leur fonction motrice au niveau axial, proximal et distal à 1 an, mais aucun enfant n'a acquis la marche. Il a donc été constaté une modification de l'histoire naturelle chez ces patients mais la persistance d'un handicap certain.

La tolérance rapporte quelques effets secondaires, mais pas de cas d'hydrocéphalie ou de méningite. La principale difficulté a été la réalisation de ponctions lombaires chez les enfants avec une grande scoliose. A noter que 5 enfants avec une SMA de type I sont décédés pendant l'étude.

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

Compte-tenu :

- **de l'efficacité d'une administration IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) observée dans 3 études cliniques non randomisées, ouvertes, réalisées chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type I (avec 2 copies du gène *SMN2*) et chez des patients pré-symptomatiques (avec 2 ou 3 copies du gène *SMN2*)**

- en termes notamment de survie sans ventilation permanente et d'acquisition des principales étapes motrices du développement,
- des résultats qui suggèrent une amélioration importante par rapport à l'histoire naturelle de la maladie à 2 ans chez des patients symptomatiques mais sans guérison (persistance d'un handicap moteur et respiratoire) et avec des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement et l'évolution de ces patients à plus long terme,
 - des limites importantes de la comparaison indirecte à SPINRAZA (nusinersen), seul autre médicament ayant l'AMM dans cette indication ayant fait l'objet d'un développement concomitant, ne permettant pas de connaître avec exactitude la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I par rapport à celui-ci,
 - et d'une efficacité qui semble extrapolable aux patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II compte tenu du continuum clinique entre les types I et II, de la physiopathologie de la maladie, du mécanisme d'action du médicament, et malgré l'absence de donnée chez ces patients,

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un traitement de première intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), à utiliser chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type I ou chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type II, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) dans l'attente de données chez ces patients.

En l'absence de donnée et compte tenu d'un besoin médical moindre et d'une efficacité non extrapolable, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type III.

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

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

- l'âge des patients, dans un contexte où la Commission rappelle la nécessité de débiter un traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) le plus rapidement possible et si possible chez des patients pré-symptomatiques,
- l'état clinique des patients, dans la mesure où la Commission rappelle l'intérêt d'avoir une fonction respiratoire préservée et une absence de troubles de la déglutition pour administrer le traitement,
- les comorbidités des patients au regard du profil de tolérance de chaque traitement et notamment la toxicité hépatique importante de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments,
- les données disponibles avec ces deux médicaments et leur niveau de preuve,
- ainsi que le choix des familles.

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

- les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II, contrairement à SPINRAZA (nusinersen),
- les patients avec une SMA de type I et 1 ou 3 copies du gène *SMN2*,
- les patients pesant plus de 13,5 kg,

- les patients traités après l'âge de 6 mois,
- et les patients qui auraient précédemment été traités par SPINRAZA (nusinersen).

Compte tenu des atteintes hépatiques biologiques constatées dans les études cliniques et des cas d'hépatites cliniques graves rapportés dans la littérature et par les experts, la Commission recommande la réalisation préalable d'un bilan hépatique ainsi qu'une surveillance hépatique étroite et une hospitalisation d'au moins 24h en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) suite à l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Suite à la publication de cas de microangiopathie thrombotique chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande la mise en place d'une surveillance rénale chez tous les patients (créatininémie et bandelette urinaire) ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) en cas de thrombopénie documentée.

Un suivi des patients à plus long terme dans le cadre d'un registre (cf. paragraphe 10 du présent avis) est indispensable pour évaluer, à moyen et long terme, l'effet de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sur les fonctions respiratoires, motrice et cognitives, sur la mortalité et la qualité de vie ainsi que sa tolérance.

La Commission souligne enfin que, bien que constatée en pratique clinique, l'utilisation de SPINRAZA (nusinersen) chez des patients préalablement traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas été évaluée dans les études cliniques et n'a pas été validée par une AMM.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

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

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important à court terme chez les patients atteints de SMA 5q (délétion bi-allélique du gène *SMN1*) avec un diagnostic clinique de SMA de type I et chez les patients pré-symptomatiques avec 1 à 3 copies du gène *SMN2* compte tenu des données suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie et malgré la persistance d'un handicap moteur et respiratoire.

Bien que l'on ne dispose pas de données chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II, le rapport efficacité/effets indésirables attendu est également important chez ces patients en raison du continuum de la maladie entre les types I et II en termes de physiopathologie et de caractéristiques des patients et compte tenu d'une efficacité jugée extrapolable par la Commission. Le rapport efficacité/effets indésirables est encore non établi dans ces indications à moyen et long terme faute de données.

Le rapport efficacité/effets indésirables est également non établi chez les patients avec une SMA de type III en raison d'une efficacité non extrapolable et de la nécessité de doses plus importantes non étudiées dans les études cliniques.

► La seule alternative ayant une AMM dans la prise en charge des patients atteints de SMA 5q avec un diagnostic clinique de SMA de type I ou II ou chez les patients pré-symptomatiques avec 2 à 3 copies du gène *SMN2*) est le nusinersen (SPINRAZA) (cf. paragraphe 05 du présent avis)

► ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un traitement de première intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), à utiliser chez les patients atteints d'amyotrophie spinale avec une délétion bi-allélique du gène *SMN1* et un diagnostic clinique de SMA de type I ou chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Chez les patients atteints d'amyotrophie spinale avec un diagnostic clinique de SMA de type II, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) dans l'attente de données chez ces patients.

En l'absence de données, compte tenu d'un besoin médical moindre et d'une efficacité non extrapolable, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA avec un diagnostic clinique de SMA de type III. (cf. paragraphe 08 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité importante de la SMA avec un pronostic vital engagé, tout particulièrement dans les types I et II (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 la rareté de la maladie avec une incidence estimée entre 10 et 20 / 100 000 naissances tous types confondus dont 60 et 30 % sont des types I et II,
 - du besoin médical important identifié, principalement chez les patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II et chez les patients pré-symptomatiques avec jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*,
 - de la réponse partielle à ce besoin et de l'amélioration du parcours de vie considérant :
 - l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité par rapport à la prise en charge multidisciplinaire de routine à court terme, sur la base d'une comparaison historique formalisée, y compris chez les patients pré-symptomatiques, mais sans guérison de la maladie (persistance d'un handicap moteur et respiratoire) et avec des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement et le profil de tolérance à plus long terme faute de données,
 - l'impact en termes de qualité de vie attendu de par l'allègement des soins (ventilation mécanique)
 - et malgré l'absence de données sur le développement cognitif,
 - et les incertitudes concernant son apport par rapport à SPINRAZA (nusinersen) compte tenu des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte effectuée,
 - de l'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins compte tenu :
 - de la facilité d'usage de l'administration par perfusion IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport aux administrations intrathécales répétées de SPINRAZA (nusinersen),
 - et malgré la nécessité d'une surveillance biologique renforcée et l'administration de corticoïdes pendant et après le traitement, la nécessité d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, d'une hospitalisation en USCP et d'un suivi spécialisé rapproché,
 - ainsi que la prise en charge dans un établissement agréé selon des critères précis,
- ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).

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

- **important dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène *SMN1*), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II, ou des patients pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.**

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène *SMN1*) avec un diagnostic clinique de SMA de type III.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I

Compte tenu :

- de l'efficacité d'une administration IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) observée dans deux études non randomisées avec contrôle externe (STRIVE US et START), réalisées chez 37 patients symptomatiques atteints de SMA 5q de type I avec 2 copies du gène *SMN2* et âgés en moyennes de 3,5 mois, sur des critères de jugement cliniquement pertinents notamment la survie sans ventilation permanente et l'acquisition des principales étapes du développement moteur,
- de la comparaison formalisée des résultats de ces études aux résultats recensés dans une cohorte historique décrivant l'histoire naturelle de la maladie et de la pertinence clinique du gain observé par rapport aux soins du support :
 - o survie sans ventilation permanente à 13,6 mois (90,9 % [20/22] vs 25 % dans la cohorte historique),
 - o la capacité à s'asseoir de façon indépendante pendant plus de 30 secondes à l'âge de 18 mois (59,1 % [13/22] vs 0 % dans la cohorte historique),
- des données observationnelles de suivi à long terme de 13 patients traités dans l'étude START qui suggèrent, après un suivi médian d'environ 4,5 ans, le maintien des étapes du développement moteur avec la moitié des patients sans aucune assistance respiratoire et bien que ces résultats soient à interpréter avec précaution dans la mesure où plus de 50 % des patients (7/13) étaient sous traitement par SPINRAZA (nusinersen),

et malgré :

- l'absence de guérison de ces patients chez qui il persiste un handicap moteur et respiratoire avec des incertitudes sur la caractérisation de ce handicap à ce stade,
- des incertitudes sur l'efficacité à moyen et long terme (y compris sur le développement cognitif et la qualité de vie) compte tenu d'un suivi limité,
- les incertitudes sur l'apport de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique actuelle compte tenu du co-développement avec SPINRAZA (nusinersen) et en raison des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte ajustée effectuée,
- et le profil de tolérance marqué par des atteintes hépatiques parfois sévères et l'absence de données de tolérance à moyen et long terme,

la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I.

9.2.2 Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type II

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

stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen), des patients atteints de SMA de type II.

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

Compte tenu :

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

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

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

Compte tenu :

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

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

09.3 Population cible

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

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

Dans la mesure où ce médicament doit être administré le plus tôt possible, dès le diagnostic clinique ou chez les patients pré-symptomatiques, la Commission de la Transparence a approximé une population cible incidente.

Selon les sources, l'incidence à la naissance de l'amyotrophie spinale 5q en Europe se situerait entre 10 et 20 patients pour 100 000 naissances^{2,35,36,37}. En France, elle serait plus précisément de 15 à 19 patients atteints pour 100 000 naissances³⁸. Compte tenu d'un nombre total de naissances en France de 753 000 en 2019³⁹, le nombre de nouveaux cas de SMA est estimé entre 113 et 143 nouveaux patients par an.

Considérant qu'environ 60 % sont des SMA de type I et 30 % sont des SMA de type II^{2,35,36,37} et que parmi ceux-ci respectivement 100 % et 93 % ont 1 à 3 copies *SMN2*¹² :

- le nombre de nouveaux patients atteints de SMA avec un diagnostic clinique de SMA de type I est estimé entre 68 et 86 patients par an ;
- le nombre de nouveaux patients symptomatiques atteints de SMA de type II avec jusqu'à 3 copies *SMN2* est estimé entre 32 et 40 patients par an

La population de patients symptomatiques atteints de SMA de type I et II susceptibles de bénéficier de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est donc estimée entre 100 et 126 nouveaux patients par an.

Concernant les patients diagnostiqués à un stade pré-symptomatique, en l'absence de diagnostic néo-natal systématique en France, ceux-ci sont très peu nombreux. Dans la plupart des cas, ce diagnostic concerne des nourrissons dont l'un des membres de la fratrie est déjà diagnostiqué. D'après avis d'expert, en France, chaque année environ 5 nourrissons sont génétiquement diagnostiqués avant l'apparition des symptômes en raison d'un membre de la fratrie avec 2 ou 3 copies du gène *SMN2*⁷.

Au total, la population cible incidente de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) serait au maximum de 130 nouveaux patients par an.

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

Plusieurs sources de données récentes suggèrent néanmoins qu'environ 1 100 patients sont atteints de SMA en France³⁸. Parmi ceux-ci, environ 7 % auraient une SMA de type I et 50 % une SMA de type II. En appliquant les proportions de patients ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2* (respectivement 100 % et 93 %), la population de patients français atteints de SMA de type I et II avec jusqu'à 3 copies du gène *SMN2* serait d'environ 590 patients.

³⁵ Lally et al. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017 ; 12 : 175.

³⁶ Verhaart IEC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017 ; 12: 124.

³⁷ Sugarman EA et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72 400 specimens European Journal of Human Genetics. 2012 ; 20 : 27–32.

³⁸ J. Andoni Urtizberea, Ferroudja Daidj et le réseau Filnemus. Combien de patients atteints de SMA en France ? Médecine/sciences 2018 ; 34 : 32-4.

³⁹ INSEE. Bilan démographique 2019. La fécondité se stabilise en France. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4281618>

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

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

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

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

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

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

► Autres demandes

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare et des risques liés à l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande que :

- la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS,
- l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins hospitaliers spécialistes de la SMA,
- une surveillance hépatique étroite soit mise en place compte tenu des atteintes hépatiques biologiques constatées dans les études cliniques et des cas d'hépatites cliniques graves rapportés dans la littérature et par les experts.,
- une surveillance rénale soit mise en place chez tous les patients (créatininémie et bandelette urinaire) ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) en cas de thrombopénie documentée, compte tenu des cas de microangiopathie thrombotique rapportés chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- et que l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit suivie d'une hospitalisation en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) pendant au minimum 24 heures.

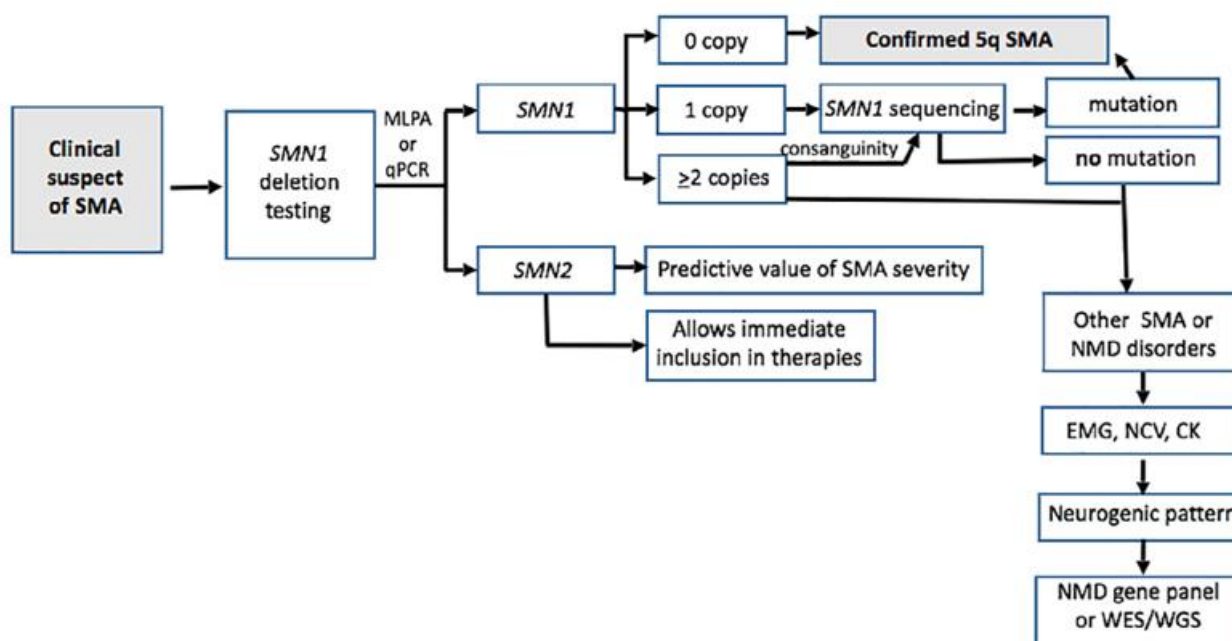
Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 23 septembre 2020 Date d'adoption : 7 octobre 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 décembre 2020
Parties prenantes	Oui (ECLAS, AFM Téléthon)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<p><u>ZOLGENSMA 2,0 x 10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion</u></p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 6 6)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 1 flacon en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 7 3)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 2 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 8 0)</p> <p>Boite de 3 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 9 7)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 2 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 0 3)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 3 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 1 0)</p> <p>Boite de 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 2 7)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 3 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 3 4)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 4 1)</p> <p>Boite de 5 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 5 8)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 6 5)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 7 2)</p> <p>Boite de 6 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 8 9)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 5 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 0 2)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 6 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 1 9)</p> <p>Boite de 7 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 2 6)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 6 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 3 3)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 7 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 4 0)</p> <p>Boite de 8 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 6 4)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 7 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 7 1)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 8 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 8 8)</p> <p>Boite de 9 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 9 5)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 8 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 0 1)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 9 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 2 5)</p> <p>Boite de 10 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 3 2)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 9 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 4 9)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 10 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 5 6)</p> <p>Boite de 11 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 6 3)</p> <p>Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 10 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 7 0)</p> <p>Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 11 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 8 7)</p> <p>Boite de 12 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 9 4)</p>

	<p>Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 11 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 0 0)</p> <p>Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 12 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 1 7)</p> <p>Boîte de 13 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 2 4)</p> <p>Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 12 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 3 1)</p> <p>Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 13 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 4 8)</p> <p>Boîte de 14 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 5 5)</p>
Demandeur	NOVARTIS GENE THERAPY
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 19 juin 2020 AMM conditionnelle</p> <p>Engagements dans le cadre de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - restriction d'utilisation aux médecins hospitaliers spécialistes de la SMA, - obligation de fournir les résultats intermédiaires et/ou finaux des études de phase III AVXS-101-CL-303 et AVXS-101-CL-302 (patients symptomatiques) et AVXS-101-CL-304 (patients pré-symptomatiques), - mise en place un registre prospectif observationnel et, - réalisation d'une évaluation spécifique des caractéristiques du produit fini.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Statut de médicament orphelin depuis le 19 juin 2015</p> <p>ATU nominative à partir du 21 juin 2019 et ATU cohorte depuis le 15 mai 2020 dans l'indication de l'AMM.</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p> <p>Seuls les prescripteurs et pharmaciens exerçant dans un établissement public ou privé qui a été autorisé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (M.E.S.R.I) pour détenir et utiliser ZOLGENSMA peuvent respectivement prescrire et dispenser ZOLGENSMA.</p>
Code ATC	M09AX09

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

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	1 (NR)
1	< 6 mois 1A : naissance – 2 semaines 1B : < 3 mois 1C : > 3 mois	Pas de station assise possible	< 2 ans	1 an : 40 % 2 ans : 25 % 4 ans : 6 % 10 ans : 0 %	1 (7 %) 2 (73 %) 3 (20 %) 4 (0 %)
2	6–18 mois	Pas de marche possible	20–40 ans	2 ans : 100 % 4 ans : 97 % 20 ans : 93 % 40 ans : 52 %	1 (0 %) 2 (11 %) 3 (82 %) 4 (7 %)
3	1,5 – 10 ans 3A : < 3 ans 3B : > 3 ans	Marche possible mais régression	Normale	40 ans : 100 %	1 (0 %) 2 (4 %) 3 (51 %) 4 (45 %)
4	> 35 ans	Lent déclin	Normale	NA	4 (NR) 5 (NR)

Annexe 2 : Algorithme diagnostique de l'amyotrophie spinale proximale (source : Mercuri et al. 2018²²)



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