



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE AVIS 8 SEPTEMBRE 2021

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

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène *SMN1*), avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 ou pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

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

► Quel progrès ?

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

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

Pas de progrès dans la prise en charge des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène *SMN1*) avec un diagnostic clinique de SMA de type 2 ainsi que chez les patients pré-symptomatiques avec 3 copies du gène *SMN2*.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations de prise en charge, celle-ci doit être débutée le plus tôt possible, si possible au stade pré-symptomatique, afin d'anticiper les complications, notamment respiratoires. La prise en charge actuelle comprend :

- Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, qui a pour objectif d'améliorer la qualité de vie. Il comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie et les assistances respiratoires avec, dans certains cas, une ventilation non invasive et une gastrostomie.
- Les traitements à visée curative actuellement disponibles :
 - o ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), un vecteur viral utilisant la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 recombinant non répliquatif dont l'ADN a été remplacé par l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN) et permettant l'expression de la protéine SMN déficitaire, en une injection intraveineuse unique ;
 - o SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2, et ;
 - o désormais EVRYSDI (risdiplam), un modificateur d'épissage du gène SMN2 par voie orale qui dispose d'une AMM européenne depuis le 26 mars 2021.

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

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

Place du médicament

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

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

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

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

Pour rappel, en l'absence de donnée et compte tenu d'un besoin médical moindre et d'une efficacité non extrapolable, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type 3.

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

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

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

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

- les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 2, contrairement à SPINRAZA (nusinersen),
- les patients avec une SMA de type 1 et 1 ou 3 copies du gène SMN2,
- les patients pesant plus de 13,5 kg,
- les patients traités après l'âge de 6 mois,
- et les patients qui auraient précédemment été traités par SPINRAZA (nusinersen) ou EVRYSDI (risdiplam).

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

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

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

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

► Recommandations particulières

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

- la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS,
- l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins hospitaliers spécialistes de la SMA,
- une surveillance hépatique étroite soit mise en place compte tenu des atteintes hépatiques biologiques très fréquentes constatées dans les études cliniques et des cas d'atteintes hépatiques cliniques graves avec insuffisance hépatique aigue rapportés dans la littérature, durant la période de commercialisation et par les experts,
- une surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire) et une numération de la formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers soient mises en place chez tous les patients ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) et d'un bilan rénal complet en cas de thrombopénie documentée, compte tenu de plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) graves rapportés durant la période de commercialisation, environ 1 semaine à 10 jours suivant l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et,
- que l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit suivie d'une hospitalisation en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) pendant au minimum 24 heures.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr.