

Source RCP Spinraza® (EPAR/EMA) : [rév. 13 du 02/02/2022](#)

## INDICATIONS AMM

### • Amyotrophie spinale avec délétion 5q de type I

AMM européenne ■ 30/05/2017  
Avis HAS/CT ■ [31/01/2018](#)

#### SMR Important, ASMR III

**Place dans la stratégie thérapeutique :** Traitement de 1<sup>ère</sup> intention à réserver aux patients ayant une SMA de type I dont les symptômes ont débutés après l'âge de 3 mois. La décision de prescription pour les patients ayant des symptômes avant l'âge de 3 mois est à discuter au cas par cas en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère.

Agrément aux collectivités ■ [18/04/2019](#)  
Liste en sus ■ [18/04/2019](#)

#### Pertinence scientifique :

► Etude **ENDEAR** : étude de phase III, randomisée, double aveugle, menée chez des patients atteints d'amyotrophie spinale de type I comparant l'efficacité et la tolérance du nusinersen (n=81) versus placebo/procédure d'injection factice (n=41).

Les deux critères de jugement principaux sont :

- la proportion de patients répondeurs sur la fonction motrice (évaluée sur la section 2 de l'échelle Hammersmith Infant Neurological Examination),

- la survie sans ventilation (sans décès ni mise sous ventilation permanente).

A la fin de l'étude, arrêtée prématurément<sup>1</sup>, les résultats sur les 2 critères étaient significativement supérieurs dans le groupe nusinersen par rapport au groupe placebo :

- A J183, la proportion de patients répondeurs sur la fonction motrice était de 41% (21/51) dans le groupe Spinraza® versus 0% (0/27) dans le groupe contrôle (p < 0,0001).

- la survie sans ventilation : suivi sur une durée médiane de 280 jours dans le groupe Spinraza® versus 187 jours (HR = 0,53 ; IC<sub>95%</sub> [0,316 ; 0,890] ; p = 0,0046).

► **Revue Cochrane** (2019) : **traitements médicamenteux de l'amyotrophie spinale de type I**. *Wadman RI et al.*

### • Amyotrophie spinale avec délétion 5q de type II

AMM européenne ■ 30/05/2017  
Avis HAS/CT ■ [31/01/2018](#)

#### SMR Important, ASMR III

**Place dans la stratégie thérapeutique :** Traitement de 1<sup>ère</sup> intention pour les patients atteints d'une amyotrophie spinale de type II.

Agrément aux collectivités ■ [18/04/2019](#)  
Liste en sus ■ [18/04/2019](#)

#### Pertinence scientifique :

► Etude **CHERISH**<sup>1</sup> : étude de phase III, randomisée, double aveugle menée chez les patients atteints d'amyotrophie spinale de type II comparant l'efficacité et la tolérance du nusinersen (n=84) versus un placebo/procédure d'injection factice (n=42).

Le critère de jugement principal était l'évaluation du score de la fonction motrice « Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded ». Une différence significative a été démontrée de +5,9 points (IC<sub>95%</sub> [3,7 ; 8,1] ; p=0,0000002) entre les 2 groupes en faveur du groupe nusinersen avec une augmentation moyenne du score

<sup>1</sup> Etude arrêtée prématurément suite à l'obtention de résultats statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole.

HFMSE à 15 mois par rapport à l'inclusion de +4 points dans le groupe nusinersen et une baisse moyenne de -1,9 points dans le groupe contrôle.

► Observations cliniques en vie réelle (EMA/EPAR) corroborent l'efficacité du nusinersen dans la stabilisation ou l'amélioration de la fonction motrice chez certains des patients adultes présentant une SMA de type II ou III. Au 14<sup>ème</sup> mois de traitement par nusinersen, le nombre de patients présentant une amélioration cliniquement significative du score HFMSE ( $\geq 3$  points) était de 53 sur 129 patients, le nombre de patients présentant une amélioration cliniquement significative du score RULM ( $\geq 2$  points) était de 28 sur 70 et parmi ceux pouvant marcher de 25 sur 49 pour le score TM6 ( $\geq 30$  mètres).

• **Amyotrophie spinale avec délétion 5q de type III**

AMM européenne ■ 30/05/2017

Avis HAS/CT ■ 31/01/2018

**SMR Important, ASMR III**

**Place dans la stratégie thérapeutique :** La décision de prescription doit être discutée au cas par cas en prenant en compte la capacité de marche.

*A noter : Au vu des données dans l'ASA de type III (2 études de phase II en ouvert CS2/CS12, insuffisantes pour conclure sur l'efficacité et la tolérance), Spinraza® n'apporte pas de réponse au besoin non couvert identifié.*

Agrément aux collectivités ■ 18/04/2019

Liste en sus ■ NON (prise en charge dérogatoire cf NOTE D'INFORMATION INTERMINISTRIELLE N° DGOS/PF2/DSS/1C/2019/90 du 15 avril 2019)

► Observations cliniques en vie réelle (EMA/EPAR) corroborent l'efficacité du nusinersen dans la stabilisation ou l'amélioration de la fonction motrice chez certains des patients adultes présentant une SMA de type II ou III. Au 14<sup>ème</sup> mois de traitement par nusinersen, le nombre de patients présentant une amélioration cliniquement significative du score HFMSE ( $\geq 3$  points) était de 53 sur 129 patients, le nombre de patients présentant une amélioration cliniquement significative du score RULM ( $\geq 2$  points) était de 28 sur 70 et parmi ceux pouvant marcher de 25 sur 49 pour le score TM6 ( $\geq 30$  mètres).

• **Amyotrophie spinale avec délétion 5q de type IV**

AMM européenne ■ 30/05/2017

Avis HAS/CT ■ 31/01/2018

**SMR Insuffisant**

**Place dans la stratégie thérapeutique :** Pas de place dans la stratégie thérapeutique (en l'absence de données, Spinraza® n'apporte pas de réponse au besoin non couvert identifié).

Agrément aux collectivités ■ NON

Liste en sus ■ NON

• **Amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique**

AMM européenne ■ 30/05/2017

Avis HAS/CT ■ 22/07/2020

**SMR Important uniquement** chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2. **ASMR III.**

**Place dans la stratégie thérapeutique :** Traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène SMN2.

Agrément aux collectivités ■ 13/10/2020

Liste en sus ■ 13/10/2020

Uniquement pour la population génétiquement diagnostiquée avec 2 ou 3 copies du gène SMN2

**Pertinence scientifique :**

► Etude NURTURE (De Vivo et al. 2019) de phase II, non comparative, multicentrique, en ouvert. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SPINRAZA chez des enfants pré-symptomatiques avec un

diagnostic génétique de SMA 5q et 2 ou 3 copies du gène SMN2, âgés de moins de 6 semaines à l'inclusion. Au total, 25 enfants ont été inclus. Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans assistance respiratoire, défini par la survie en absence de trachéotomie ou de ventilation invasive ou non invasive durant au moins 6 h par jour pendant au moins 7 jours consécutifs. Au total, 21 enfants sur les 25, répondaient à ce critère. Pour 4 enfants, avec 2 copies du gène SMN2, une ventilation a été instaurée durant au moins 6 h par jour pendant au moins 7 jours consécutifs suite à une affection aiguë réversible, mais aucun enfant n'est décédé ni n'a eu recours à une trachéotomie. La totalité des enfants (25/25) étaient vivants et le patient le plus âgé avait 34 mois.

### Références bibliographiques :

De Vivo DC, Bertini E et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul Disord 2019 ; 29:842-56

Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):3017-3026. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8. Epub 2016 Dec 7.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.

Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AFJE. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12. Art. No.: CD006281. doi: 10.1002/14651858.CD006281.pub5.