

# Déclaration de consensus européen ad hoc sur la thérapie génique de remplacement pour l'amyotrophie spinale

European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763124/>

**Auteurs** : Janbernd Kirschner, Nina Butoianu, Nathalie Goemans, Jana Haberlova, Anna Kostera-Pruszczyk, Eugenio Mercuri, W. Ludo van der Pol, Susana Quijano-Roy, Thomas Sejersen, Eduardo F. Tizzano, Andreas Ziegler, Laurent Servais, Francesco Muntoni



## Abstract

L'amyotrophie spinale (SMA) était autrefois l'une des causes génétiques les plus courantes de mortalité chez le nourrisson. De nouveaux traitements ont modifié les trajectoires de la maladie et des résultats impressionnants sont observés dans la plupart des cas si le traitement est initié dans la phase présymptomatique. Très récemment, l'Agence européenne de médecine a approuvé Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) pour le traitement des patients atteints de SMA avec jusqu'à trois copies de gène SMN2 ou la présentation clinique du SMA de type 1. Bien que cette large indication offre de nouvelles opportunités, il déclenche également des discussions sur l'indication chez les patients dans le contexte de preuves scientifiques disponibles limitées. Pour faciliter l'utilisation rationnelle d'Onasemnogene abeparvovec pour le traitement de la SMA, un groupe d'experts neuromusculaires européens présente dans ce document onze déclarations de consensus couvrant la qualification, la sélection des patients, la sécurité et des considérations et suivi à long terme.

## 1 - Introduction

L'amyotrophie spinale (SMA) est causée par des mutations autosomiques récessives du SMN1 gène et se caractérise par une perte de motoneurons et une faiblesse musculaire progressive. L'incidence à la naissance de la SMA est d'environ 1 sur 10 000 et elle est donc classée comme une maladie orpheline. La gravité de la maladie couvre un large spectre et le début de la maladie va de la période néonatale à l'âge adulte, tandis que l'apparition dans les premières années de vie est la plus courante. (1) Un gène hautement homologue, le SMN2, ne conduit pas à la maladie mais agit comme un modificateur de la maladie. Des nombres de copies SMN2 plus élevés sont associés à des phénotypes plus doux. (2) Au cours de la dernière décennie, le développement de médicaments pour la SMA a fait des progrès spectaculaires et changé l'issue de la maladie pour de nombreux patients.

Nusinersen (Spinraza) a été le premier médicament approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de la SMA. Nusinersen est un oligonucléotide antisens qui est administré par voie intrathécale et augmente la concentration de protéine SMN en modifiant l'épissage du gène SMN2. Un autre modificateur d'épissage est Risdiplam, une petite molécule qui est administrée par voie orale et est toujours en développement clinique. (3)

Une autre stratégie de traitement pour la SMA est la thérapie génique. Onasemnogene abeparvovec (anciennement AVXS-101, Zolgensma) est une thérapie génique virale adéno-associée conçue pour délivrer une copie fonctionnelle du gène SMN1 aux motoneurons via une seule injection intraveineuse. (4) Avec un prix d'environ 2 millions USD pour une dose unique, Zolgensma® a également attiré beaucoup d'attention en tant que médicament le plus cher du marché. En 2019, la FDA a approuvé l'administration intraveineuse pour le traitement des patients atteints de SMA au cours des deux premières années de vie, indépendamment de la gravité de leur maladie. Récemment, l'EMA a également approuvé Zolgensma pour le traitement de la SMA en Europe. L'autorisation couvre deux groupes de patients qui se chevauchent, mais ne définit aucune limite d'âge ou de poids: (5)

- Patients présentant une atrophie musculaire spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique dans le gène SMN1 et un diagnostic clinique de SMA Type 1
- Patients avec 5q SMA avec une mutation bi-allélique dans le gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Selon cette large autorisation, un grand nombre de patients atteints de SMA seraient théoriquement éligibles au traitement par Zolgensma. Cependant, les données disponibles des essais cliniques ne couvrent que les patients au cours des six premiers mois de la vie avec un poids inférieur à 8,4 kg et on sait peu de choses sur l'innocuité et l'efficacité de Zolgensma chez les patients plus âgés ou plus lourds. Cette divergence pose des défis majeurs aux patients, cliniciens et payeurs associés à la question de savoir qui doit être traité dans quelles circonstances, compte tenu également du fait qu'un traitement efficace et sûr, Nusinersen, est déjà largement disponible dans cette population de patients. Bien que nous reconnaissons la nécessité d'une solide évaluation des risques et des avantages pour chaque patient et la diversité des sociétés et des systèmes de santé à travers l'Europe, nous croyons également fermement que certains principes généraux devraient être pris en compte dans ces réflexions.

Cette déclaration d'opinion ad hoc basée sur le consensus vise à faciliter ce processus.

## 2 - Méthodologie

Cette déclaration de consensus a été élaborée par un groupe d'experts neuromusculaires de divers pays d'Europe. La taille et la composition du groupe ont été déterminées pour permettre une large représentation mais aussi pour faciliter un consensus dans un délai acceptable. Cela était particulièrement important car les discussions sur l'indication et le remboursement de Zolgensma ont déjà commencé dans certains pays. Compte tenu du calendrier et du fait que tous les experts participants connaissent très bien les données publiées limitées sur l'utilisation de Zolgensma pour le traitement de la SMA, et des données sur d'autres options thérapeutiques approuvées, nous avons décidé qu'une revue systématique de la littérature n'était pas nécessaire avant le processus de consensus.

En raison des restrictions de voyage associées à la pandémie de COVID-19, une réunion en personne n'a pas été possible. Pour lancer le processus, tous les co-auteurs ont participé à une vidéoconférence de deux heures pour convenir du processus de consensus et identifier les domaines potentiels où une déclaration de consensus pourrait être utile. Les domaines d'intérêt ont ensuite été précisés dans un document en ligne partagé et une discussion interactive pendant une période de deux semaines. Après un consensus général sur les déclarations appropriées, nous avons procédé à un vote anonyme avec tous les experts sur chaque déclaration à l'aide des outils électroniques de capture de données REDCap. Avec ce vote final, nous visons à éviter l'influence dominante de certains experts et à permettre la libre expression des opinions. Un consensus supérieur à 95% était considéré comme «consensus fort», entre 75 et 95% «consensus» et entre 50 et 75% «consensus majoritaire», si moins de 50% approuvaient une déclaration, elle était étiquetée «pas de consensus»

### 3 - Déclarations de consensus

#### 3.1 - Critères de sélection pour la thérapie génique

##### Énoncé de consensus 1:

Les types de SMA traditionnels (par exemple, les types 0, 1, 2, 3, 4) ne suffisent pas à eux seuls à définir les populations de patients qui pourraient bénéficier le plus de la thérapie génique. Chez les patients symptomatiques, l'âge au début, la durée de la maladie et l'état de la fonction motrice au début du traitement sont les facteurs les plus importants qui prédisent la réponse au traitement.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

##### Discussion :

La SMA représente un spectre continu de gravité de la maladie. La classification traditionnelle est basée sur l'apparition de la maladie et le jalon moteur maximal acquis. Cependant, il existe un chevauchement important entre les différents types. La SMA étant une maladie évolutive, l'état clinique d'un patient individuel dépend non seulement du type de SMA mais également du stade de la maladie. Par exemple, l'état clinique d'un patient atteint de SMA sévère de type 2 aux stades avancés de la maladie peut être significativement plus grave par rapport à un patient aux stades précoces de SMA de type 1. En outre, depuis l'introduction des traitements modificateurs de la maladie, plusieurs patients appartenant à l'origine au type 1 ou au type 2 ont acquis respectivement la position assise ou la déambulation (6) et franchissent ainsi les limites de la classification traditionnelle. En fait, le stade et la durée de la maladie pourraient être des prédicteurs de résultats plus importants que le sous-type de SMA. Par conséquent, les types de SMA traditionnels seuls ne sont pas suffisants pour caractériser des patients individuels et il convient de considérer des facteurs supplémentaires pour définir les populations qui pourraient bénéficier le plus du remplacement des gènes et d'autres traitements modifiant la maladie.

## Énoncé de consensus 2:

Chez les patients présymptomatiques, le nombre de copies SMN2 est le prédicteur le plus important de la gravité clinique et de l'âge d'apparition. Tant qu'il n'y a pas de meilleurs biomarqueurs ou prédicteurs disponibles, les décisions de traitement pour les patients présymptomatiques doivent être basées principalement sur le nombre de copies SMN2. La détermination du nombre de copies SMN2 doit être effectuée dans un laboratoire expert avec des mesures adéquates de contrôle de la qualité.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

## Discussion :

Les preuves de plus en plus nombreuses que l'initiation de traitements modificateurs de la maladie aux stades présymptomatiques de la SMA est associée à des résultats nettement meilleurs (7) conduit à un nombre croissant de programmes de dépistage néonatal et de patients diagnostiqués avant qu'ils ne développent aucun symptôme. (8) La classification traditionnelle de la SMA étant basée sur les symptômes cliniques, elle n'est pas applicable aux stades présymptomatiques de la SMA. Actuellement, le nombre de copie SMN2 est le meilleur prédicteur disponible de la gravité de la maladie, même si les limites de la valeur prédictive demeurent. (8) La détermination du nombre de copies SMN2 n'est pas anodine, et des résultats discordants ont été signalés entre différentes méthodes et différents laboratoires. (10) La détermination du nombre de copies SMN2 n'est pas anodine et des résultats discordants ont été signalés entre différentes méthodes et différents laboratoires.

### Enoncé de consensus 3:

L'approbation de la thérapie génique pour la SMA avec Zolgensma est basée sur des essais cliniques avec des patients atteints de SMA âgés de moins de 6 mois. Des données supplémentaires sur les patients jusqu'à 2 ans et pesant jusqu'à 13,5 kg sont rendues publiques à travers les présentations du congrès. Ces données proviennent principalement de la collecte de données non systématique aux États-Unis, où Zolgensma® est approuvé jusqu'à l'âge de 2 ans. Lorsqu'il est administré après l'âge de 6 mois et / ou aux stades avancés de la maladie, les parents ou les patients doivent être clairement informés qu'il n'existe jusqu'à présent aucune donnée publiée sur l'efficacité et l'innocuité. Dans cette population de patients, il est particulièrement important pour les médecins de discuter du rapport bénéfice / risque et de gérer soigneusement les attentes des parents ou des patients.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

### Discussion :

La large autorisation de Zolgensma dépasse clairement les limites d'âge et de poids qui ont été étudiées dans les essais cliniques et n'implique pas que son utilisation est efficace et sûre chez tous les patients qui répondent aux critères. Tous les essais cliniques ont exclu des patients aux stades avancés de la maladie.

L'Agence Européenne des Médicaments a déployé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, qui peut être utilisée si un médicament répond à un besoin médical non satisfait et que le bénéfice d'une disponibilité immédiate l'emporte sur le risque de données moins complètes que ce qui est normalement requis. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que l'initiation précoce du traitement dans un le stade de la maladie est associé à de meilleurs résultats. (11, 12) Comme la dose appliquée est proportionnelle au poids corporel du patient, le traitement des patients plus lourds implique également une dose totale significativement plus élevée que celle utilisée auparavant dans les essais cliniques. Il est possible que le stade avancé de la maladie et une dose totale plus élevée aient un impact négatif sur le rapport bénéfice / risque. Les médecins traitants, les patients et les familles doivent être conscients de ces incertitudes et discuter également d'autres thérapies approuvées dont le rapport bénéfice / risque pourrait être mieux connu.

#### Énoncé de consensus 4:

Chez les patients présentant des symptômes à la naissance, traités après une longue durée de la maladie ou présentant une évolution déjà sévère, les parents doivent être clairement informés que malgré l'utilisation de la thérapie génique, il existe un risque élevé de vivre avec un handicap très sévère. Les soins palliatifs devraient être considérés comme une option de traitement alternative dans ces circonstances.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

#### Discussion :

Toutes les thérapies modifiant la maladie pour la SMA ont démontré une meilleure efficacité lorsqu'elles sont administrées tôt (11). Les patients traités par Zolgensma® qui présentent l'évolution la plus impressionnante sont des patients traités avant l'apparition des symptômes ou avec une durée de maladie très courte. Cela est illustré par la diffusion de vidéos de patients individuels atteints de SMA de type 1, capables de marcher et de monter des escaliers à un jeune âge. Cette amélioration est exceptionnelle chez les enfants symptomatiques atteints de SMA de type 1 et peut induire en erreur à la fois pour certains parents d'enfants beaucoup plus affectés et pour les cliniciens peu impliqués dans ce domaine de recherche. Pour le traitement avec Nusinersen, Aragon-Gawinska et al. ont montré qu'une fonction motrice de base plus élevée est associée à une probabilité plus élevée d'acquisition de jalons moteurs. (13) À l'autre extrémité du spectre, les patients les plus gravement atteints, qui dépendent déjà de l'assistance respiratoire et de l'alimentation par sonde au début du traitement, dans la plupart des cas, ils ne montrent qu'une amélioration très modeste, voire pas du tout. (14-16) Dans ces cas graves, la thérapie de remplacement génique et d'autres traitements modifiant la maladie peuvent stabiliser la maladie mais pas nécessairement réduire l'invalidité ou améliorer la qualité de vie.

### Énoncé de consensus 5:

Étant donné que le risque de thérapie génique augmente avec la dose administrée et que la dose est directement proportionnelle au poids, les patients de plus de 13,5 kg ne doivent être traités que dans des circonstances spécifiques. Pour ces patients, un traitement par d'autres thérapies modifiant la maladie ou une future administration intrathécale de Zolgensma doit être envisagé comme alternative.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

### Discussion:

Les plus grandes quantités de vecteur nécessaires pour traiter les patients dont le poids corporel est plus élevé suscitent des inquiétudes quant aux effets secondaires potentiels associés à la réponse immunologique à la transduction périphérique d'autres organes. L'administration intrathécale est donc explorée en tant que voie d'administration alternative. Chez la souris et les primates non humains, l'administration intrathécale d'AAV9 a conduit à une expression transgénique généralisée dans toute la moelle épinière lors de l'utilisation de doses significativement plus faibles par rapport à l'application intraveineuse. (17) L'administration intrathécale de Zolgensma fait l'objet d'un essai clinique pour les patients atteints de SMA de type 2 entre 6 et 60 mois (NCT03381729). Cette étude est actuellement en attente clinique en raison de résultats précliniques de lésions des ganglions dorsaux chez des primates non humains. Il reste à voir si l'administration intrathécale pourrait être associée à un meilleur rapport bénéfice / risque chez les patients âgés. Dans ce contexte, il convient également de noter que le traitement intraveineux précédent avec Zolgensma immunisera les patients contre le vecteur et empêchera donc très probablement l'avenir l'administration intrathécale. De plus, nusinersen est un médicament approuvé qui est également disponible comme traitement alternatif et a été étudié dans un essai contrôlé par placebo en double aveugle sur des types de SMA d'apparition tardive. (18) Plusieurs manuscrits récents traitent également de l'efficacité et de l'innocuité de nusinersen dans le monde réel, confirmant largement l'observation des études originales de phase 3 et étendant la tranche d'âge des patients chez qui le rôle de ce médicament a été exploré. (19-23)



### Énoncé de consensus 6:

Jusqu'à présent, il n'y a aucune preuve publiée que la combinaison de deux thérapies modificatrices de la maladie (par exemple la thérapie génique et nusinersen) soit supérieure à tout traitement unique seul.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

### Discussion:

La thérapie génique SMN1 et les modificateurs d'épissage pour SMN2 exercent tous deux leur action par une augmentation de la protéine SMN. (3) Des études comparant la quantité d'expression de la protéine SMN ou la taille de l'effet clinique ne sont pas disponibles. La combinaison des deux approches n'a pas non plus été étudiée systématiquement et mérite une enquête plus approfondie. (24) Cependant, d'un point de vue théorique, on ne s'attendrait pas à un effet additif en raison de la voie et du mode d'action communs en aval, à moins que la biodistribution des différents composés thérapeutiques étaient sensiblement différente. Avant que davantage de preuves soient disponibles, la combinaison des deux thérapies approuvées ne devrait pas faire partie des soins de routine. Chez les patients présentant des symptômes sévères, la dégénérescence irréversible des motoneurones et du tissu musculaire est probablement le facteur le plus important de tout manque d'efficacité ou de sauvetage du phénotype, quelle que soit la quantité (plus élevée) de protéine SMN disponible dans tout traitement.

### 3.2 - Exigences structurelles pour l'administration de la thérapie génique

#### Déclaration de consensus 7:

Les centres pratiquant la thérapie génique pour la SMA devraient avoir une large expertise dans l'évaluation et le traitement de la SMA conformément aux normes internationales. Ils devraient également avoir la capacité et les ressources nécessaires pour faire face aux effets secondaires potentiels de la thérapie génique. Le personnel doit être formé et avoir de l'expérience dans l'utilisation de mesures de résultats normalisées et validées pour la SMA pour documenter les effets du traitement. La reconnaissance en tant que Centre européen de référence ([www.ern-euro-nmd.eu](http://www.ern-euro-nmd.eu)) ou l'accréditation nationale en tant que centre d'expertise neuromusculaire pourrait servir de critères de sélection supplémentaires.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

#### Discussion:

Zolgensma est la première thérapie génique approuvée pour les maladies neuromusculaires. Comme indiqué ci-dessus, la sélection des patients appropriés est difficile et nécessite une connaissance approfondie de la présentation clinique de la SMA, des options de traitement disponibles et des risques potentiels associés à l'utilisation de la thérapie génique. Pour assurer une surveillance appropriée et générer des preuves plus solides, les centres de traitement devraient utiliser des mesures de résultats établies et normalisées. (25)

Étant donné que la plupart des patients resteront confrontés à une charge de morbidité importante même après l'application de la thérapie génique, les centres de traitement devraient également être en mesure de fournir des soins multidisciplinaires appropriés conformément aux recommandations du consensus international. (1, 26) Les systèmes de santé nationaux doivent s'assurer que les centres de traitement sont correctement qualifiés et doté de ressources suffisantes pour mettre en œuvre, suivre et évaluer l'utilisation de la thérapie génique pour la SMA de la meilleure manière possible.

### Déclaration de consensus 8:

Il existe des preuves convaincantes selon lesquelles l'initiation précoce du traitement - idéalement au stade présymptomatique de la maladie - est associée à des résultats nettement meilleurs par rapport à un début de traitement ultérieur. L'atrophie musculaire spinale est donc un bon candidat pour l'inclusion dans les programmes de dépistage néonatal. Chez les patients nouvellement diagnostiqués, tout retard de traitement doit être évité. Idéalement, le délai entre le diagnostic et le début d'un traitement modifiant la maladie ne devrait pas dépasser 14 jours. Ceci est particulièrement important chez les nourrissons en raison de l'évolution progressive de la maladie.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

### Discussion:

Des données publiées et non publiées issues d'essais cliniques et de programmes de dépistage néonatal indiquent que l'initiation présymptomatique du traitement est souvent associée au développement moteur normal pendant la petite enfance. (7, 27, 28) En outre, plusieurs études indiquent que l'âge et l'état fonctionnel au début de les traitements sont des prédicteurs clés de l'ampleur de l'effet des traitements modifiant la maladie. (14-16, 27, 29, 30) La SMA à début précoce en particulier est une maladie à évolution rapide dans laquelle l'état clinique peut se détériorer en une semaine. Par analogie avec le dicton «le temps, c'est le cerveau» pour le traitement de l'AVC (31), on pourrait inventer l'expression «le temps est le motoneurone» pour le traitement de la SMA précoce. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à un retard potentiel de l'initiation du traitement et comprennent le diagnostic clinique, la confirmation génétique, la disponibilité des médicaments et les décisions de remboursement. Pendant ce temps, il est également important d'établir une communication confiante et de confiance avec les parents, qui sont souvent confrontés à un nouveau diagnostic et doivent être impliqués dans une prise de décision partagée sur tout traitement potentiel. Ainsi, un effort conjoint est nécessaire pour faciliter le début du traitement en temps opportun si cela est jugé approprié.

### 3.3 - Génération de preuves supplémentaires

#### Déclaration de consensus 9:

Des données concernant l'efficacité et la sécurité doivent être collectées systématiquement pour tous les patients traités. Les centres de traitement doivent disposer de ressources adéquates pour effectuer une surveillance à long terme des patients traités avec des résultats de mesures normalisés. Lorsque cela est possible, des registres spécifiques à la maladie doivent être utilisés pour la collecte de données afin de permettre la comparaison entre les différents traitements. L'analyse des données doit être effectuée principalement par les institutions et réseaux universitaires.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

#### Discussion:

Comme souvent inévitable avec les maladies orphelines, l'approbation de Zolgensma pour le traitement de la SMA est basée sur des données limitées. Les essais cliniques disponibles ne couvrent qu'un sous-groupe de patients, principalement aux premiers stades de la maladie et avec une courte période d'observation. Bien que les collectes de données réelles ne puissent jamais atteindre la validité interne des essais cliniques contrôlés, elles peuvent contribuer de manière significative à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de la thérapie génique pour la SMA. Compte tenu des lacunes existantes en matière de preuves et de la charge financière associée à la thérapie de remplacement génique, des données de suivi à long terme doivent être collectées pour tous les patients traités par Zolgensma. Comme ce suivi ne fait souvent pas partie d'un essai clinique interventionnel, mais des soins de routine, un financement adéquat et durable doivent être alloués par le biais du système de santé. Idéalement, la collecte de données devrait être effectuée dans des registres spécifiques aux maladies avec des ensembles de données partagés, qui permettront également de comparer différents traitements modifiant la maladie. La propriété, l'analyse et la publication des données par les institutions et réseaux universitaires devraient aider à réduire tout biais commercial potentiel. (32-34)

#### Déclaration de consensus 10:

Sur la base des données actuellement disponibles et à la lumière des alternatives de traitement efficaces existantes, la thérapie intraveineuse de substitution génique par Zolgensma pour les patients dont le poids corporel est > 13,5 kg ne doit être effectuée que dans le cadre d'un protocole plus rigoureux avec une surveillance continue de la sécurité et l'efficacité. Cette collecte de données pourrait être mieux réalisée dans le cadre d'un essai clinique.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

#### Discussion:

Actuellement, il n'y a aucune expérience de l'utilisation intraveineuse de Zolgensma® chez les patients d'un poids corporel supérieur à 13,5 kg et cela pourrait être associé à des risques supplémentaires en raison de la grande quantité de vecteur viral. Si l'utilisation de la thérapie génique pour cette population est jugée appropriée, elle ne doit être effectuée que dans le cadre d'un protocole rigoureux et d'une surveillance étroite de la sécurité, et après avoir soigneusement examiné les autres options thérapeutiques approuvées. Un essai clinique interventionnel pourrait être le cadre le plus approprié pour y parvenir.

Déclaration de consensus 11: Étant donné que l'utilisation de Zolgensma® générera des preuves supplémentaires au cours des prochaines années, l'industrie pharmaceutique, les autorités de réglementation, les représentants des patients et les réseaux universitaires devraient collaborer pour garantir que toutes les nouvelles données sur l'efficacité et la sécurité soient accessibles au public de manière impartiale et opportune. Cet ensemble croissant de preuves est indispensable pour une meilleure évaluation du rapport bénéfice / risque pour les futurs patients et ne devrait pas être entravé par des intérêts commerciaux ou académiques particuliers.

- Force du consensus: consensus fort (100%)

Discussion: Actuellement, le nombre de sujets exposés à la thérapie génique avec Zolgensma® est encore limité. Les essais cliniques en cours et l'expérience concrète généreront des preuves supplémentaires, y compris des effets à long terme. Cependant, le fait que les données sur l'innocuité et l'efficacité soient collectées par différentes institutions telles que les sociétés pharmaceutiques, les autorités réglementaires et les universités ou les réseaux pourraient empêcher de générer un ensemble de preuves intégré en temps opportun. Toutes les parties contributrices devraient rendre ces données disponibles de manière impartiale. L'identification de nouveaux signaux de sécurité est particulièrement importante pour les médicaments orphelins où l'expérience est encore limitée au moment de l'approbation. (35) Par conséquent, tout nouveau signal de sécurité ne doit pas seulement être communiqué aux sites d'essais cliniques mais à tous les centres de traitement.

Sources : DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>

Reference: YEJPN 2702

Publié dans : European Journal of Paediatric Neurology du 3 juillet 2020

Traduit de l'Anglais par le GI SMA de l'AFM Telethon

## References

1. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, 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.
2. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28: 208-215.
3. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7: 1-13.
4. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1713-1722.
5. EuropeanMedicineAgency. Zolgensma marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma2020>.
6. Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61: 19-24.
7. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, 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: 842-856.
8. Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, Servais L, Group NSS. 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2020; 30: 93-103.
9. Saffari A, Kolker S, Hoffmann GF, Weiler M, Ziegler A. Novel challenges in spinal muscular atrophy - How to screen and whom to treat? *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6: 197-205.
10. Schorling DC, Becker J, Pechmann A, Langer T, Wirth B, Kirschner J. Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA. *Neurology.* 2019; 93: 267-269.
11. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 1153-1161.
12. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol.* 2019; 98: 39-45.
13. Aragon-Gawinska K, Daron A, Ulinici A, et al. Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Dev Med Child Neurol.* 2020; 62: 310-314.
14. Pechmann A, Langer T, Schorling D, et al. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5: 135-143.
15. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89: 937-942.

16. Messina S, Pane M, Sansone V, et al. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27: 1084-1086.
17. Meyer K, Ferraiuolo L, Schmelzer L, et al. Improving single injection CSF delivery of AAV9-mediated gene therapy for SMA: a dose-response study in mice and nonhuman primates. *Mol Ther.* 2015; 23: 477-487.
18. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in LaterOnset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018; 378: 625-635.
19. Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 148.
20. Hagenacker T, Wurster CD, Gunther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 317-325.
21. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis.* 2019; 6: 453-465.
22. Pane M, Coratti G, Sansone VA, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol.* 2019; 86: 443-451.
23. Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle Nerve.* 2020; 61: 222-226.
24. Lee BH, Collins E, Lewis L, et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS101 in SMA type 1. *Neurology.* 2019; 93: 640-641.
25. Montes J, Gordon AM, Pandya S, De Vivo DC, Kaufmann P. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2009; 24: 968-978.
26. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, 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.
27. Care IfQaEiH. Newborn screening for 5q-linked spinal muscular atrophy IQWiG Reports - Commission No. S18-02. Cologne (Germany)2020.
28. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019; 6: 503-515.
29. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology.* 2018; 91: e1312-e1318.
30. Pane M, Palermo C, Messina S, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28: 582-585.
31. Hill MD, Hachinski V. Stroke treatment: time is brain. *Lancet.* 1998; 352 Suppl 3: SIII10-14.
32. Mercuri E, Finkel R, Scoto M, et al. Development of an academic disease registry for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2019; 29: 794-799.



33. Pechmann A, König K, Bernert G, et al. SMARTCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14: 18.
34. Lochmüller H, Evans D, Farwell W, et al. Position Statement: Sharing of Clinical Research Data in Spinal Muscular Atrophy to Accelerate Research and Improve Outcomes for Patients. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5: 131-133.
35. Sardella M, Lungu C. Evaluation of quantitative signal detection in EudraVigilance for orphan drugs: possible risk of false negatives. *Ther Adv Drug Saf.* 2019; 10: 2042098619882819.