

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

P^rSPINRAZA^{MC}

(nusinersen injectable)

solution injectable de nusinersen à 2,4 mg/mL (sous forme de nusinersen sodique), pour
administration intrathécale

Autres médicaments pour troubles musculosquelettiques

Biogen Canada Inc.
3250, rue Bloor Ouest, Tour Est, bureau 1200
Toronto (Ontario) M8X 2X9

Date d'approbation initiale :
29 juin 2017

Date de révision :
5 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281187

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée

05/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique..... | 5 |
| 4.4 Administration | 6 |
| 4.5 Dose oubliée | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 8 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 9 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 9 |
| 7.1 Populations particulières | 11 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 11 |
| 7.1.2 Allaitement | 11 |
| 7.1.3 Enfants | 12 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 12 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 12 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques | 13 |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants | 13 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques | 16 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché | 17 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 17 |

| | | |
|-----------|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 17 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement | 17 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 17 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 18 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 18 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire..... | 18 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 18 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 18 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 18 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 18 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT..... | 20 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 20 |
| | PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | 21 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES..... | 21 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 22 |
| 14.1 | Essais cliniques par indication | 22 |
| 14.2 | Résultats des études..... | 26 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 40 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 40 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | 41 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SPINRAZA (nusinersen) est indiqué pour :

- le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.

Les données ayant trait aux patients de plus de 18 ans sont limitées. SPINRAZA a été étudié chez des personnes de 0 à 19 ans. (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les données concernant l'efficacité et l'innocuité de SPINRAZA et appuyant son utilisation dans le traitement de l'amyotrophie spinale (AS) sont tirées des études cliniques suivantes :

- une étude randomisée et contrôlée (maintenant terminée) et une étude ouverte toujours en cours, menées chez des patients atteints d'AS infantile;
- une étude randomisée et contrôlée (maintenant terminée) et des études ouvertes, maintenant terminées, regroupant des enfants atteints d'AS à révélation tardive; et
- une étude ouverte toujours en cours chez des sujets atteints d'amyotrophie spinale présymptomatique diagnostiquée par analyse génétique (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

La prise en charge générale et continue de l'amyotrophie spinale demande une connaissance de l'évolution naturelle de la maladie et le recours à des stratégies pour aider le patient à s'adapter aux manifestations de l'AS, notamment au déclin de la fonction motrice, aux complications respiratoires parfois graves et aux difficultés d'alimentation. Seuls des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale devraient instaurer un traitement par SPINRAZA.

1.1 Enfants

Les données ayant trait aux patients de plus de 18 ans sont limitées. SPINRAZA a été étudié chez des personnes de 0 à 19 ans (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.2 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

SPINRAZA est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée au nusinersen ou à toute autre composante de la préparation ou du contenant.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- SPINRAZA est strictement destiné à une administration intrathécale par ponction lombaire. Il ne doit pas s'administrer par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou épidurale.
- Le traitement doit être administré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'exécution des ponctions lombaires.
- SPINRAZA n'a pas été étudié chez les insuffisants rénaux.
- SPINRAZA n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique.
- Il doit y avoir un intervalle d'au moins 14 jours entre les doses de SPINRAZA.
- En cas de report ou d'omission d'une dose, suivre le calendrier d'administration recommandé présenté dans le tableau 1 (voir [4.5 Dose oubliée](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Enfants (< 18 ans)** : La dose recommandée est de 12 mg (5 mL).
 - Doses d'attaque : L'instauration du traitement doit s'effectuer le plus tôt possible après le diagnostic et comporte quatre doses d'attaque, les trois premières étant administrées à 14 jours d'intervalle (par exemple, aux jours 0, 14 et 28). Il faut administrer la quatrième dose d'attaque environ 30 jours après la troisième (au jour 63, par exemple).
 - Doses d'entretien : À la suite de la quatrième dose d'attaque, il faut administrer une dose d'entretien tous les quatre mois.
- **Adultes (≥ 18 ans)** : Les études cliniques sur SPINRAZA ont inclus des personnes de 0 à 19 ans. Les données sur l'utilisation de SPINRAZA chez les adultes sont limitées. Cependant, aucune modification de la dose n'est nécessaire.
- **Personnes âgées** : Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de SPINRAZA chez les patients de plus de 65 ans.
- **Patients atteints d'insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique du nusinersen en présence d'une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. SPINRAZA n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450. Il est donc peu probable qu'une modification de la dose soit nécessaire en présence d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- **Patients atteints d'insuffisance rénale** : La pharmacocinétique du nusinersen en présence d'une insuffisance rénale n'a pas été étudiée.

4.4 Administration

Préparation de la dose

1. Sortir la fiole du réfrigérateur et la laisser atteindre la température ambiante (25 °C ou 77 °F) avant l'administration, sans recourir à des sources de chaleur externes. Inspecter visuellement la solution avant l'administration. Seules les solutions limpides, incolores et exemptes de particules peuvent être utilisées. Éviter d'administrer SPINRAZA si des particules sont visibles ou si la solution dans la fiole n'est pas incolore. L'utilisation de filtres externes n'est pas nécessaire.
2. Utiliser une technique aseptique lors de la préparation et de l'administration de SPINRAZA.
3. Immédiatement avant l'administration, introduire l'aiguille de la seringue dans le centre de la capsule scellant la fiole et aspirer dans la seringue 12 mg (5 mL) de SPINRAZA. La solution de SPINRAZA ne doit pas être diluée. Si la fiole demeure scellée et que la solution n'a pas été utilisée, il faut la remettre au réfrigérateur.

Administration de la dose

1. Une sédation peut être nécessaire pour administrer SPINRAZA, selon l'état clinique du patient.
2. Une échographie (ou autre technique d'imagerie) est à envisager pour guider l'administration intrathécale de SPINRAZA, surtout chez les enfants de très bas âge.
3. Il est recommandé de prélever 5 mL de liquide céphalorachidien avant d'administrer SPINRAZA.
4. Administrer SPINRAZA par injection intrathécale rapide durant 1 à 3 minutes, à l'aide d'une aiguille d'anesthésie. Éviter d'injecter SPINRAZA dans des zones où la peau semble être infectée ou enflammée.
5. Une fois prélevée dans la seringue, la solution doit être utilisée dans les 6 heures; sinon il faudra la jeter.

4.5 Dose oubliée

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, les effets du report ou de l'omission d'une dose sur l'exposition médiane au nusinersen dans le liquide céphalorachidien (LCR) étaient fortement dépendants de la durée de l'interruption du traitement et de la phase pendant laquelle l'interruption s'est produite.

En cas d'omission ou de report d'une dose d'attaque ou d'entretien, SPINRAZA doit être administré conformément au calendrier d'administration présenté dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Administration en cas de report ou d'omission d'une dose¹

| 2 ^e ou 3 ^e dose d'attaque | Calendrier d'administration des doses |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| tout report [†] | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la dose d'attaque reportée ou omise dès que possible avec un intervalle d'au moins 14 jours entre les doses; puis • Poursuivre avec les doses suivantes conformément aux intervalles prescrits à compter de la dernière dose. <p>[†] Si la troisième dose d'attaque est administrée ≥ 8 mois après la dernière dose, suivre les mêmes recommandations que pour la dose d'entretien pour la même durée d'interruption de la dose.</p> <p>[†] Si une dose d'attaque est reportée de ≥ 40 mois après la dernière dose, recommencer la totalité du schéma de doses d'attaque aux intervalles prescrits.</p> |
| 4^e dose d'attaque | Calendrier d'administration des doses |
| ≤ 5 mois après la 3 ^e dose d'attaque | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la dose d'attaque reportée dès que possible; puis • Administrer la première dose d'entretien 4 mois plus tard; puis • Administrer les doses d'entretien suivantes tous les 4 mois. |
| > 5 à < 8 mois après la 3 ^e dose d'attaque | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la dose d'attaque reportée dès que possible; puis • Déplacer la première dose d'entretien à 8 mois après la 3^e dose d'attaque, avec un intervalle d'au moins 14 jours entre les doses; puis • Poursuivre avec les doses d'entretien suivantes 4 mois après la dernière dose et répéter tous les 4 mois. |
| ≥ 8 à < 16 mois après la 3 ^e dose d'attaque | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la dose omise dès que possible; puis • Administrer la dose suivante 14 jours plus tard; puis • Administrer une dose supplémentaire 14 jours plus tard; puis • Administrer une dose d'entretien 4 mois après la dernière dose et répéter tous les 4 mois. |
| ≥ 16 à < 40 mois après la dernière dose | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la dose omise dès que possible; puis • Administrer la dose suivante 14 jours plus tard; puis • Administrer une dose supplémentaire 14 jours plus tard; puis • Administrer une dose d'entretien 4 mois après la dernière dose et répéter tous les 4 mois. |
| ≥ 40 mois après la 3 ^e dose d'attaque | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la totalité du schéma de doses d'attaque aux intervalles prescrits (jours 0, 14, 28 et 63); puis • Administrer une dose d'entretien 4 mois après la dernière dose et répéter tous les 4 mois. |

| Dose d'entretien | Calendrier d'administration des doses |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 4 à < 8 mois après la dernière dose | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la dose d'entretien reportée dès que possible; puis • Administrer ensuite la dose d'entretien suivante conformément à la date initialement prévue, tant que l'intervalle entre ces deux doses est d'au moins 14 jours; puis • Administrer une dose d'entretien 4 mois après la dernière dose et répéter tous les 4 mois. |
| ≥ 8 à < 16 mois après la dernière dose | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la dose omise dès que possible; puis • Administrer la dose suivante 14 jours plus tard; puis • Administrer une dose d'entretien 4 mois après la dernière dose et répéter tous les 4 mois. |
| ≥ 16 à < 40 mois après la dernière dose | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la dose omise dès que possible; puis • Administrer la dose suivante 14 jours plus tard; puis • Administrer une dose supplémentaire 14 jours plus tard; puis • Administrer une dose d'entretien 4 mois après la dernière dose et répéter tous les 4 mois. |
| ≥ 40 mois après la dernière dose | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la totalité du schéma de doses d'attaque aux intervalles prescrits (Jours 0, 14, 28 et 63). • Administrer une dose d'entretien 4 mois après la dernière dose et répéter les 4 mois par la suite. |

¹ Les dates indiquées permettent une certaine flexibilité (± plusieurs jours) pour autant que les doses les plus proches soient administrées à au moins 14 jours d'intervalle.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage causant des réactions indésirables n'a été signalé au cours des études cliniques.

En cas d'administration d'une dose excessive de SPINRAZA, il faut aviser le patient de consulter un médecin advenant des signes ou des symptômes de réactions indésirables.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| intrathécale par ponction lombaire | solution pour injection intrathécale / 2,4 mg/mL | chlorure de calcium dihydraté, phosphate disodique, chlorure de magnésium hexahydrate, chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau pour préparations injectables |

* L'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique peuvent s'employer pour corriger le pH.

SPINRAZA se présente sous forme de solution limpide et incolore (2,4 mg/mL) ayant un pH de 7,2. SPINRAZA se vend dans des fioles de type I à usage unique munies d'un bouchon en bromobutyl, d'un opercule en aluminium et d'une capsule en plastique. Chaque boîte renferme une fiole contenant 5 mL de solution.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

SPINRAZA (nusinersen) s'administre au moyen d'une injection intrathécale réalisée par ponction lombaire et doit être administré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'exécution des ponctions lombaires. Avant l'administration, il faut confirmer l'absence chez le patient de tout état où une ponction lombaire serait contre-indiquée (par exemple, une infection de la peau près de l'endroit où s'effectue la ponction lombaire, une coagulopathie non corrigée, un traumatisme médullaire aigu ou la possibilité d'une pression intracrânienne accrue due à une tumeur cérébrale) et prendre toutes les précautions nécessaires pour éviter de graves complications liées à l'intervention (voir [4.1 Considérations posologiques](#); [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

Voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#).

Hématologique

Une coagulation sanguine anormale ainsi que des cas de thrombopénie, y compris des cas aigus de thrombopénie marquée, ont été observés après l'administration intraveineuse ou sous-cutanée de certains oligonucléotides antisens.

Une analyse des données regroupées des études contrôlées par placebo (injection simulée) menées auprès de patients atteints d'AS infantile et auprès de patients atteints d'AS à révélation tardive a révélé que 24 des 146 patients (16 %) traités par SPINRAZA ont présenté une chute de leur numération plaquettaire, cette dernière devenant inférieure à la limite inférieure de la normale. Cette baisse s'est produite chez 10 des 72 patients (14 %) sous placebo (injection simulée). Lors de l'étude contrôlée par placebo menée chez les patients atteints d'AS à révélation tardive (étude 2), deux des sujets traités par SPINRAZA ont présenté une numération plaquettaire inférieure à 50 000 cellules par microlitre; la numération la plus faible, soit de 10 000 cellules par microlitre, a été notée le jour 28 de l'étude.

Un risque accru de complications hémorragiques est possible en raison du risque de thrombopénie et de perturbation de la coagulation sanguine associé à l'utilisation de SPINRAZA.

Il est conseillé d'obtenir la numération plaquettaire et de faire évaluer la coagulation sanguine avant la mise en route du traitement et selon les besoins cliniques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Il est conseillé de faire effectuer les analyses de laboratoire suivantes avant la mise en route du traitement et selon les besoins cliniques :

- Numération plaquettaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#))
- Temps de prothrombine; temps de thromboplastine partielle activée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#))
- Analyses quantitatives ponctuelles de la protéinurie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#))

Neurologique

Hydrocéphalie

Des cas d'hydrocéphalie communicante (aussi appelée hydrocéphalie normotensive) non liés à une méningite ni à une hémorragie ont été signalés chez des patients recevant le nusinersen après sa commercialisation. Chez certains patients, on a mis en place une dérivation ventriculo-péritonéale. Advenant la survenue d'une diminution du niveau de conscience, il faut envisager une évaluation du patient pour déterminer s'il présente une hydrocéphalie. Les risques et avantages d'un traitement par nusinersen en présence d'une dérivation ventriculo-péritonéale ne sont pas connus à l'heure actuelle et il faut peser soigneusement la décision de poursuivre le traitement ou non.

Rénal

Des cas de néphrotoxicité, notamment sous forme de glomérulonéphrite potentiellement mortelle, ont été observés après l'administration intraveineuse ou sous-cutanée de certains oligonucléotides antisens. SPINRAZA se présente en fortes concentrations dans le rein, principalement dans les cellules du tubule proximal, et est excrété par voie rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) 10.3.10.3).

Une analyse des données regroupées des études contrôlées par placebo (injection simulée) menées auprès de patients atteints d'AS infantile et auprès de patients atteints d'AS à révélation tardive a révélé que 71 des 123 patients (58 %) traités par SPINRAZA ont présenté une élévation de la protéinurie, comparativement à 22 des 65 patients (34 %) recevant l'injection simulée.

Il est conseillé d'effectuer des analyses d'urine ponctuelles pour en mesurer le contenu protéique (l'échantillon provenant préférablement de la première miction matinale) avant la mise en route du traitement et selon les besoins cliniques. Si la concentration de protéines urinaire dépasse 0,2 g/L, il faut songer à répéter l'analyse et à effectuer une évaluation plus poussée.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Les effets de SPINRAZA sur le travail et l'accouchement ne sont pas connus.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données provenant d'études cliniques sur l'utilisation de SPINRAZA pendant la grossesse chez l'humain, et on ignore les effets de SPINRAZA sur le travail et l'accouchement. Étant donné que le risque possible d'effets sur le développement de l'enfant à naître n'est pas connu, l'utilisation de SPINRAZA pendant la grossesse est déconseillée.

Lors d'études avec des animaux, l'administration du nusinersen par injection sous-cutanée à des souris et à des lapines gravides n'a eu aucun effet toxique sur le développement embryofœtal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

On ignore si le nusinersen passe dans le lait maternel chez l'humain.

Il n'y a pas de données sur l'emploi de SPINRAZA pendant l'allaitement chez l'humain et les effets du nusinersen sur le nourrisson allaité ne sont pas connus. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Lors d'études de toxicité à doses répétées où des macaques de Buffon juvéniles ont reçu le nusinersen par voie intrathécale (0,3, 1 ou 3 mg par dose pendant 14 semaines ou 0,3, 1, 3 ou 4 mg par dose pendant 53 semaines) ou un excipient, l'histopathologie cérébrale a révélé une vacuolisation neuronale et la présence de nécrose ou de débris cellulaires dans la partie inférieure de l'hippocampe en association avec les doses moyennes ou élevées, soit de 1, 3 ou 4 mg par dose. Chez les singes recevant la dose la plus élevée pendant l'étude de 53 semaines, un test d'apprentissage et de mémoire a révélé un déficit neurocomportemental possible. D'après les résultats de la neuro-histopathologie, la dose sans effet nocif observé (DSENO) est de 0,3 mg par dose chez les singes. Calculée sur une base annuelle et corrigée pour tenir compte de la différence dans le volume du liquide céphalorachidien entre les deux espèces, cette DSENO est approximativement équivalente à la dose utilisée chez l'humain. La signification clinique de ces observations chez les macaques de Buffon n'est pas connue (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans des études cliniques ouvertes contrôlées par placebo (injection simulée), un total de 346 patients atteints d'amyotrophie spinale (AS) ont été traités par SPINRAZA et la durée totale des études allait 6 à 2 028 jours (durée médiane de 627 jours). L'expérience dans les essais cliniques ouverts concorde avec celle des essais cliniques contrôlés avec injection simulée.

Les effets indésirables présentés ci-dessous sont fondés sur les données d'innocuité de deux essais cliniques de phase III randomisés, à double insu et contrôlés par placebo (injection simulée) (étude 1 et étude 2). Des 121 patients retenus pour l'étude 1, 80 sujets ont reçu SPINRAZA (durée médiane d'exposition de 280 jours) et 41 ont reçu une injection simulée (durée médiane d'exposition de 187 jours). Lors de l'étude 2, 126 patients ont été retenus, dont 84 ont reçu SPINRAZA (durée médiane d'exposition de 451 jours) et 42 ont reçu l'injection simulée (durée médiane d'exposition de 450 jours).

Les effets indésirables les plus courants (> 10 %) dans les essais cliniques, signalés plus fréquemment avec SPINRAZA qu'avec l'injection simulée, ont été les événements respiratoires (infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires), les événements gastro-intestinaux (constipation, vomissements, percée dentaire douloureuse), les événements considérés comme étant liés à la procédure de ponction lombaire (céphalées et dorsalgie), et la fièvre.

La nature des effets indésirables signalés au cours des études cliniques semble indiquer que la majorité d'entre eux étaient attribuables à la maladie ou à la ponction lombaire.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Les études décrites ci-après ont permis d'évaluer l'innocuité de SPINRAZA chez des nourrissons et des enfants atteints d'amyotrophie spinale : trois études randomisées, à double insu et contrôlées par placebo (injection simulée), soit deux études de phase III (étude 1 et étude 2) et une étude de phase II (étude 5); une étude ouverte de phase II regroupant des nourrissons symptomatiques (étude 3); une étude ouverte chez des nourrissons présymptomatiques diagnostiqués par analyse génétique (étude 4); et l'analyse intégrée de quatre études ouvertes (études CS2, CS12, CS1 et CS10) regroupant des patients âgés de 2 à 16 ans (au moment de la première dose). L'étude 6 regroupait des sujets atteints d'AS infantile et des sujets atteints d'AS à révélation tardive, y compris les patients ayant participé aux études 1, 2 et CS12. Au total, 346 patients atteints d'amyotrophie spinale ont été traités par SPINRAZA et la durée totale de la participation à l'étude a été de 6 à 2028 jours (médiane de 627 jours).

Des 121 patients retenus pour l'étude 1, 80 sujets ont reçu SPINRAZA (durée médiane d'exposition de 280 jours) et 41 ont reçu une injection simulée (durée médiane d'exposition de 187 jours).

Lors de l'étude 2, 126 patients ont été retenus, dont 84 ont reçu SPINRAZA (durée médiane d'exposition de 451 jours) et 42 ont reçu l'injection simulée (durée médiane d'exposition de 450 jours).

Les effets indésirables signalés lors des études 1 et 2 et dont l'incidence chez les patients traités par SPINRAZA dépassait d'au moins 5 % celle chez les sujets recevant l'injection simulée sont résumés aux tableaux 3 et 4, respectivement. Les effets indésirables signalés dans le cadre des études ouvertes et de l'étude 5 à double insu concordent avec les effets observés pendant les études 1 et 2.

Les effets indésirables sont désignés par les termes privilégiés de la classification MedDRA par système ou organe (version 18.1 de MedDRA).

Les effets indésirables sont regroupés par système ou organe et sont énumérés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 : Effets indésirables signalés en cours de traitement et dont l'incidence chez les sujets sous SPINRAZA dépassait d'au moins 5 % celle chez les sujets recevant l'injection simulée pendant l'étude clinique contrôlée regroupant des patients atteints d'AS infantile

| | SPINRAZA n = 80 (%) | Placebo n = 41 (%) |
|------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Tout effet indésirable | 77 (96 %) | 40 (98 %) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Constipation | 28 (35 %) | 9 (22 %) |
| Percée dentaire douloureuse | 14 (18 %) | 3 (7 %) |
| Infections et infestations | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 24 (30 %) | 9 (22 %) |
| Pneumonie | 23 (29 %) | 7 (17 %) |
| Rhinopharyngite | 15 (19 %) | 4 (10 %) |
| Infection des voies respiratoires inférieures | 9 (11 %) | 2 (5 %) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 7 (9 %) | 0 (0 %) |
| Infection urinaire | 6 (8 %) | 1 (2 %) |
| Bronchite | 6 (8 %) | 1 (2 %) |
| Congestion des voies respiratoires supérieures | 5 (6 %) | 0 (0 %) |
| Bronchite virale | 5 (6 %) | 0 (0 %) |
| Grippe | 4 (5 %) | 1 (2 %) |
| Otite | | |

Les effets indésirables qui sont normalement signalés verbalement, notamment ceux souvent associés à la ponction lombaire, ne pouvaient être évalués puisque la population étudiée était constituée de nourrissons.

Tableau 4 : Effets indésirables signalés en cours de traitement et dont l'incidence chez les sujets sous SPINRAZA dépassait d'au moins 5 % celle chez les sujets recevant l'injection simulée pendant l'étude clinique contrôlée regroupant des patients atteints d'AS à révélation tardive

| | SPINRAZA n = 84 (%) | Placebo n = 42 (%) |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Tout effet indésirable | 78 (93 %) | 42 (100 %) |
| Troubles gastro-intestinaux Vomissements* | 24 (29 %) | 3 (7 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fièvre | 36 (43 %) | 15 (36 %) |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs Dorsalgie* | 21 (25 %) | 0 |
| Troubles du système nerveux Céphalées* | 24 (29 %) | 3 (7 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Épistaxis | 6 (7 %) | 0 |

* Effets indésirables considérés comme étant liés à la ponction lombaire. Ces effets peuvent être qualifiés de manifestations du syndrome post-ponction lombaire.

Anomalies de l'intervalle QTc

Lors des études contrôlées par placebo (injection simulée) regroupant 247 patients atteints d'AS, qui ont reçu soit SPINRAZA soit l'injection simulée, une valeur QTc dépassant 500 msec, soit une augmentation de plus de 60 msec par rapport au départ, a été observée chez quatre (2,4 %) des patients recevant SPINRAZA. Aucun sujet n'a présenté l'effet indésirable de prolongation de l'intervalle QTc. Par ailleurs, l'incidence d'effets indésirables cardiaques associés à une repolarisation ventriculaire différée n'a pas augmenté chez les patients sous SPINRAZA par rapport aux sujets recevant l'injection simulée.

Effet sur la croissance

Une réduction de la croissance, mesurée par la longueur du corps, a été évoquée chez les sujets traités par SPINRAZA lors de l'étude clinique contrôlée regroupant des patients atteints d'AS infantile. Advenant que SPINRAZA ait un effet sur la croissance du patient, on ignore si cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

Éruptions cutanées

Des cas d'éruption cutanée ont été signalés lors de l'étude clinique contrôlée regroupant des patients atteints d'AS infantile. Chez un patient particulier, des lésions indolores sont apparues sur l'avant-bras, la jambe et le pied sur une période de huit semaines, huit mois après l'instauration du traitement par SPINRAZA. Se présentant d'abord sous forme de taches rouges, les lésions sont devenues ulcéreuses et croûteuses sur une période de quatre semaines. Le patient a continué à présenter des lésions ulcéreuses indolores de façon récurrente sur les membres. Chez un second patient, des taches rouges sont apparues sur les mains dix mois après l'instauration du traitement par SPINRAZA, puis se sont estompées sur une période de trois mois. Dans les deux cas, l'éruption s'est résolue spontanément pendant que le patient poursuivait son traitement par SPINRAZA.

Hyponatrémie

Un cas grave d'hyponatrémie est survenu chez un des sujets ayant reçu SPINRAZA dans le cadre d'une étude ouverte menée auprès de patients atteints d'AS infantile. Ce patient a eu besoin d'un apport sodique complémentaire tous les jours pendant 14 mois.

Immunogénicité

L'incidence de formation d'anticorps anti-médicament en cours de traitement a été évaluée auprès de 346 patients traités par le nusinersen dans le cadre des études cliniques déjà terminées et des études toujours en cours. Dans l'ensemble, l'incidence de formation d'anticorps anti-médicament observée a été la suivante : 15 patients (4 %) ont été qualifiés de séropositifs, dont 4 ont présenté une réponse passagère, 5 ont présenté une réponse persistante et 6 ont présenté une réponse que les chercheurs n'avaient pas réussi à classer comme passagère ou persistante avant la date limite pour la collecte des données. L'impact de l'immunogénicité sur l'innocuité du produit n'a pas fait l'objet d'une analyse en bonne et due forme étant donné le nombre peu élevé de sujets présentant des anticorps anti-médicament. Cependant, les chercheurs ont passé en revue les données sur l'innocuité recueillies auprès de chacun des patients devenus séropositifs en cours de traitement et n'ont repéré aucun effet indésirable pertinent.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables signalés en cours de traitement dans les essais cliniques (patients atteints d'AS infantile et d'AS à révélation tardive) à une fréquence supérieure à 5 % et non présentés à la section 8.2 sont résumés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par terme privilégié.

Les classes de systèmes d'organes sont présentées par ordre alphabétique, tandis que les termes privilégiés des événements sont énumérés au sein de chaque classe par ordre décroissant d'incidence chez les patients traités par SPINRAZA.

Troubles cardiaques : tachycardie.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, reflux gastro-œsophagien pathologique, dysphagie.

Infections et infestations : conjonctivite, gastro-entérite, infection virale, bronchiolite, pneumonie virale, infection par le rhinovirus, infection virale des voies respiratoires supérieures, gastro-entérite virale, otite moyenne.

Examens : diminution de la saturation en oxygène.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire, atélectasie, rhinorrhée, insuffisance respiratoire aiguë, congestion nasale, pneumonie par aspiration.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des effets indésirables associés à la ponction lombaire requise pour l'administration de SPINRAZA, notamment des cas d'infection grave, sont survenus depuis la commercialisation du produit. SPINRAZA doit être administré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'exécution des ponctions lombaires (voir [4.1 Considérations posologiques](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des cas d'hydrocéphalie, d'hypersensibilité (par exemple, œdème de Quincke, urticaire ou éruption cutanée), de méningite aseptique et d'arachnoïdite ont aussi été observés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il n'existe aucune donnée sur les interactions de SPINRAZA avec d'autres médicaments, les remèdes à base de plantes médicinales, les habitudes de vie, les aliments ou les tests de laboratoire.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicament-comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur les interactions avec d'autres médicaments.

Le nusinersen est métabolisé par les nucléases et non par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP450) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les études *in vitro* ont montré que le nusinersen n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des isoenzymes du CYP450 (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

D'après les études *in vitro*, il n'y a qu'une faible possibilité d'interactions avec le nusinersen dues à la compétition avec les transporteurs ou à l'inhibition des transporteurs.

La coadministration de SPINRAZA et d'autres agents injectés par voie intrathécale n'a pas été étudiée et l'innocuité de ces associations reste donc à élucider.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SPINRAZA (nusinersen) est un oligonucléotide antisens spécialement conçu pour traiter l'amyotrophie spinale, maladie neuromusculaire progressive à transmission autosomique récessive, attribuable à des mutations au niveau du chromosome 5q. Ces mutations conduisent à la perte de fonction du gène SMN1 codant pour la protéine de survie des motoneurons (SMN – *survival motor neuron*), qui entraîne un déficit en protéine SMN. Le gène SMN2 produit également la protéine SMN, mais à un faible taux. Moins il y a de copies du gène SMN2, plus l'apparition de l'amyotrophie spinale est précoce et plus les symptômes sont sévères.

SPINRAZA se fixe à un site particulier de l'acide ribonucléique pré-messager du gène SMN2 (pré-ARNm) pour accroître le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène SMN2. Ce mécanisme permet la conversion en protéine SMN pleine longueur et fonctionnelle.

10.2 Pharmacodynamie

Les spécimens d'autopsie provenant de nourrissons traités avaient un taux plus élevé d'ARNm du gène SMN2 contenant l'exon 7 dans la moelle épinière thoracique que ceux des enfants atteints d'amyotrophie spinale non traités.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du nusinersen, après administration d'une dose unique et de doses répétées par injection intrathécale, a été déterminée chez des patients pédiatriques atteints d'amyotrophie spinale.

Absorption :

L'injection intrathécale dans le liquide céphalorachidien (LCR) permet au nusinersen de parvenir aux tissus cibles du système nerveux central (SNC). À la suite de l'administration intrathécale, la concentration minimale de nusinersen dans le plasma était relativement faible par rapport à la concentration minimale dans le LCR. Le temps médian écoulé avant l'obtention du pic plasmatique (t_{max}) était de 1,7 à 6,0 heures. Les valeurs moyennes de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de l'ASC ont augmenté de façon quasi proportionnelle à la dose à la gamme posologique évaluée, jusqu'à la dose de 12 mg. Il n'y a pas d'accumulation de l'exposition plasmatique (C_{max} et ASC) après des doses multiples.

Dans toutes les études sur le nusinersen, les concentrations minimales médianes de nusinersen dans le LCR ont montré une accumulation environ deux fois plus élevée au cours de la phase d'attaque comparativement à la concentration minimale médiane observée après la première dose. L'état d'équilibre est atteint après environ 24 mois.

Distribution :

Les données d'autopsie provenant des patients ($n = 3$) ont démontré que le nusinersen administré par voie intrathécale est largement distribué dans le SNC, ainsi que dans les tissus périphériques, comme les muscles squelettiques, le foie et les reins.

Métabolisme :

Le nusinersen est métabolisé lentement par hydrolyse médiée par les exonucléases (3' et 5') et n'est pas un substrat pour les enzymes du CYP450. Il n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du CYP450.

Élimination :

La demi-vie d'élimination terminale moyenne serait de 135 à 177 jours dans le LCR et de 63 à 87 jours dans le plasma. Après avoir été lentement métabolisés dans les tissus, le nusinersen et ses métabolites à chaîne écourtée seraient principalement éliminés par les reins. Au cours des 24 heures suivant l'administration, seulement 0,5 % de la dose administrée se retrouvait dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Les propriétés pharmacocinétiques du nusinersen ont été caractérisées à l'aide de données provenant d'études cliniques menées chez des enfants.
- **Personnes âgées :** Aucune évaluation de la pharmacocinétique de SPINRAZA n'a été effectuée chez les patients de 65 ans.
- **Sexe :** Une analyse pharmacocinétique de population a démontré que le sexe n'a aucune influence sur la pharmacocinétique du nusinersen.

- **Grossesse et allaitement** : Il n’y a pas de données provenant d’études cliniques sur l’emploi de SPINRAZA pendant l’allaitement chez l’humain. On ignore si le nusinersen passe dans le lait maternel chez l’humain. Il n’existe aucune donnée sur l’utilisation de SPINRAZA pendant l’allaitement.
- **Origine ethnique** : Selon l’analyse pharmacocinétique de population, l’origine ethnique est peu susceptible d’influer sur la pharmacocinétique du nusinersen.
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique du nusinersen en présence d’une insuffisance hépatique n’a pas été étudiée.
- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique du nusinersen en présence d’une insuffisance rénale n’a pas été étudiée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Garder au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). Ne pas congeler.

Protéger SPINRAZA de la lumière en le gardant dans sa boîte jusqu’au moment de l’utilisation. S’il n’est pas possible de le réfrigérer, SPINRAZA peut être conservé dans sa boîte, à l’abri de la lumière et à une température de 30 °C ou moins pendant 14 jours au maximum.

Avant l’administration, les fioles non entamées de SPINRAZA peuvent être sorties temporairement du réfrigérateur si nécessaire. Si la fiole est retirée de sa boîte, la durée totale du séjour du produit hors du réfrigérateur dans un emballage secondaire ne doit pas dépasser 30 heures, et la température ne devra pas avoir dépassé 25 °C (77 °C).

Une fois dans la seringue, la solution doit être jetée si elle n’est pas utilisée dans les 6 heures.

Jeter tout contenu de la fiole inutilisé.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune manipulation spéciale n’est requise.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

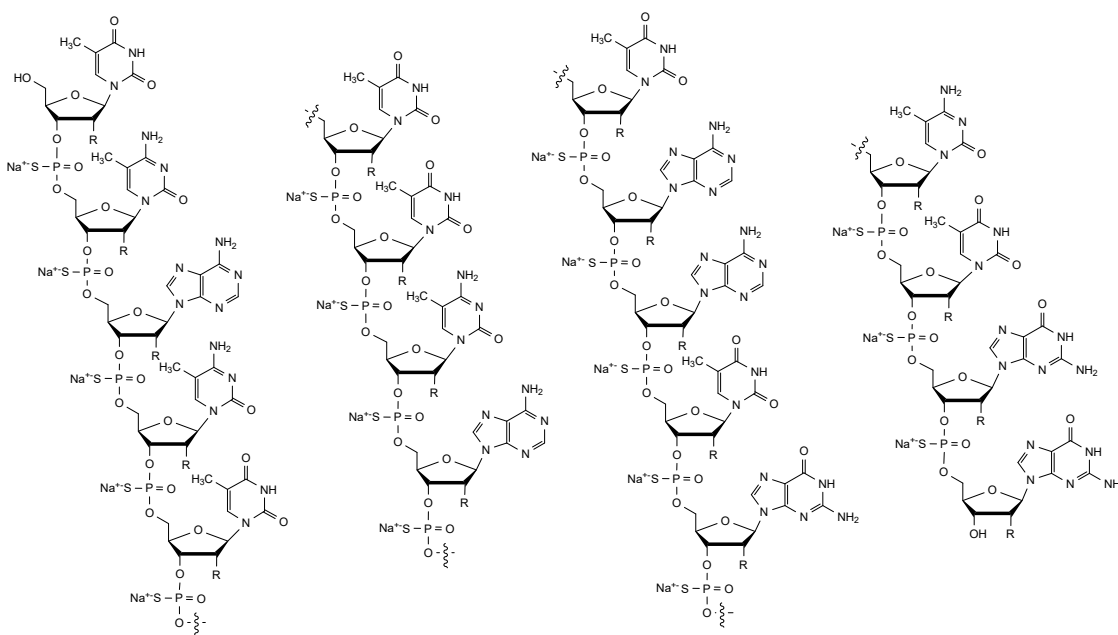
Nom propre :

nusinersen sodique

Formule moléculaire et masse moléculaire :

La formule moléculaire de SPINRAZA est $C_{234}H_{323}N_{61}O_{128}P_{17}S_{17}Na_{17}$ et son poids moléculaire est 7501,0 amu

Formule de structure :



R = OCH₂CH₂OCH₃

Propriétés physicochimiques :

Le nusinersen sodique est un 2'-O-2-méthoxyéthyl-oligonucléotide antisens entièrement modifié conçu pour se lier à une séquence précise dans l'intron en aval de l'exon 7 du transcrit du gène SMN2. SPINRAZA est une solution stérile sans agent de conservation contenant 2,4 mg/mL de nusinersen sous forme d'acide libre dans un liquide céphalorachidien artificiel.

Chaque fiole de SPINRAZA contient une solution de 5 mL renfermant 12 mg de nusinersen sous forme d'acide libre (2,4 mg/mL), équivalant à 12,6 mg de nusinersen sodique, avec un pH ajusté d'environ 7,2.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Indication : Traitement de l'amyotrophie spinale 5q

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques menés sur l'AS

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Étude 1 (ENDEAR; CS3B) | Étude de phase III randomisée, à double insu, à doses multiples, contrôlée par placebo (injection simulée), chez des sujets atteints d'amyotrophie spinale infantile symptomatique [étude terminée] | Dose proportionnée équivalant à 12 mg ou placebo (2:1) Dose d'attaque : jours 1, 15, 29, 64 Dose d'entretien : jours 183 et 302 Administration par voie intrathécale Durée de l'étude : ~13 mois; étude interrompue prématurément | 121 Population étudiée : Sujets le plus susceptibles de présenter une AS de type I Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (120), 3 (1) | Âge médian de survenue des symptômes : 8 semaines (1 à 20 semaines) Âge médian au moment de la première dose : 175 jours (30 à 262 jours) | 45 % de sexe masculin 55 % de sexe féminin |
| Étude 2 (CHERISH; CS4) | Étude de phase III randomisée, à double insu, à doses multiples, contrôlée par placebo (injection simulée), chez des sujets atteints d'amyotrophie spinale symptomatique à révélation tardive [étude terminée] | Dose proportionnée équivalant à 12 mg ou placebo (2:1) Dose d'attaque : jours 1, 29 et 85 Dose d'entretien : jour 274 Administration par voie intrathécale Durée de l'étude : ~15 mois; étude interrompue prématurément | 126 Population étudiée : Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (10), 3 (111), 4 (3), inconnu (2) | Âge médian de survenue des symptômes : 11 mois (6 à 20 mois) Âge médian au moment de la première dose : 3,95 ans (2,1 à 9,2 ans) | 47 % de sexe masculin 53 % de sexe féminin |

| | | | | | |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>Étude 3 (CS3A)</p> | <p>Étude ouverte de phase II à doses multiples, chez des sujets atteints d'amyotrophie spinale infantile symptomatique [étude terminée]</p> | <p>Cohorte 1 : dose d'attaque proportionnée équivalant à 6 mg et dose d'entretien de 12 mg Cohorte 2 : dose d'attaque proportionnée équivalant à 12 mg et dose d'entretien de 12 mg Dose d'attaque : jours 1, 15 et 85 Dose d'entretien : jour 253 et tous les 4 mois par la suite Administration par voie intrathécale Durée de l'étude : ~3,7 ans; étude interrompue prématurément</p> | <p>20 Population étudiée : Sujets le plus susceptibles de présenter une AS de type I ou de type II Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (17), 3 (2), inconnu (1)</p> | <p>Âge médian de survenue des symptômes : 56 jours (21 à 154 jours) Âge médian au moment de la première dose : 162 jours (37 à 223 jours)</p> | <p>60 % de sexe masculin 40 % de sexe féminin</p> |
| <p>Étude 4 (NURTURE ; CS5; SM201)</p> | <p>Étude ouverte de phase II chez des nourrissons atteints d'amyotrophie spinale présymptomatique et diagnostiquée par analyse génétique [en cours]</p> | <p>Doses d'attaque et d'entretien proportionnées équivalant à 12 mg de nusinersen les jours 1, 15, 29, 64, 183 et tous les 4 mois par la suite. Administration par voie intrathécale Durée de l'étude : ~8 ans</p> | <p>25 Population étudiée : Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (15), 3 (10)</p> | <p>Âge médian au moment de la première dose : 22 jours (3 à 42 jours)</p> | <p>48 % de sexe masculin 52 % de sexe féminin</p> |

| | | | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Étude 5 (EMBRACE ; SM202)</p> | <p>Étude de phase II randomisée, à double insu, à doses multiples, contrôlée par placebo (injection simulée), chez des sujets symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale infantile ou à révélation tardive qui avaient été exclus de l'étude CS3B ou CS4</p> <p>[La partie 1 est terminée et la partie 2 est toujours en cours]</p> | <p>Dose proportionnée équivalant à 12 mg ou placebo (2:1) les jours 1, 15, 29, 64, 183 et 302</p> <p>Administration par voie intrathécale</p> <p>Durée de l'étude :</p> <p>Partie 1 : ~13 mois, étude interrompue prématurément</p> <p>Partie 2 : ~28 mois</p> | <p>21</p> <p>Population étudiée :</p> <p>Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (7), 3 (14)</p> | <p>Âge médian de survenue des symptômes : 5,1 mois (1,8 à 11 mois)</p> <p>Âge de survenue des symptômes</p> <p>≤ 6 mois : 62 %</p> <p>> 6 mois : 38 %</p> <p>Âge médian au moment de la première dose : 17 mois (7 à 53 mois)</p> | <p>52 % de sexe masculin</p> <p>48 % de sexe féminin</p> |
| <p>Étude 6 (SHINE; CS11)</p> | <p>Étude de prolongation ouverte de phase III chez des sujets ayant participé à l'étude CS3A, CS3B, CS4 ou CS12</p> <p>[en cours]</p> | <p>Dose d'attaque proportionnée équivalant à 12 mg</p> <p>Groupe 1A (sujets ayant reçu l'injection simulée pendant l'étude CS3B) : nusinersen les jours 1, 15, 29 et 64</p> <p>Groupe 1B (sujets ayant reçu le nusinersen pendant l'étude CS3B) : 3 injections simulées les jours 1, 15 et 64; et nusinersen le jour 29</p> | <p>100 atteints d'AS infantile et 170 atteints d'AS à révélation tardive</p> <p>Population étudiée :</p> <p>Nombre de copies du gène SMN2 :</p> <p>Sujets atteints d'AS infantile : 2 (97), 3 (3)</p> | <p>Âge médian de survenue des symptômes :</p> <p>Sujets atteints d'AS infantile : 1,8 mois (0 à 5 mois)</p> <p>Sujets atteints d'AS à révélation tardive : 12,0 mois (5 à 60 mois)</p> <p>Âge médian au moment de la</p> | <p>Sujets atteints d'AS infantile : 43 % de sexe masculin</p> <p>57 % de sexe féminin</p> <p>Sujets atteints d'AS à révélation tardive :</p> |

| | | | | |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| | <p>Groupe 2A (sujets ayant reçu l'injection simulée pendant l'étude CS4) : nusinersen les jours 1, 29 et 85</p> <p>Groupe 2B (sujets ayant reçu le nusinersen pendant l'étude CS4) : nusinersen les jours 1 et 85, et une injection simulée le jour 29</p> <p>Le jour 1 des doses d'entretien du nusinersen pour les groupes 1A, 1B, 2A, 2B, 3 (sujets issus de l'étude CS12) et 4 (sujets issus de l'étude CS3A) était 120 jours après la dernière des doses initiales, et les doses d'entretien ont été administrées tous les 4 mois par la suite.</p> <p>Administration par voie intrathécale</p> <p>Durée de l'étude : ~5 ans après le jour 1 des doses d'entretien</p> | <p>Sujets atteints d'AS à révélation tardive : 2 (10), 3 (147), 4 (10), inconnu (3)</p> | <p>première dose : Sujets atteints d'AS infantile : 16,7 mois (8 à 54 mois)</p> <p>Sujets atteints d'AS à révélation tardive : 5,8 ans (3 à 19 ans)</p> | <p>47 % de sexe masculin</p> <p>53 % de sexe féminin</p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|

En plus des données tirées des études incluses dans le tableau ci-dessus, les données intégrées présentées ci-après tiennent compte des résultats des études ouvertes de phase I menées chez des sujets atteints d'AS de type II ou de type III (études CS2, CS12, CS1 et CS10 [n = 56]).

14.2 Résultats des études

L'efficacité de SPINRAZA (nusinersen) a été mise en évidence dans trois études cliniques randomisées, à double insu et contrôlées par placebo (injection simulée), soit une menée auprès de sujets atteints d'amyotrophie spinale infantile symptomatique (étude 1), une menée chez des sujets atteints d'amyotrophie spinale à révélation tardive (étude 2) et l'autre menée chez des sujets symptomatiques qui avaient été exclus des études 1 et 2 (étude 5). L'efficacité de SPINRAZA a aussi été confirmée par les résultats d'essais cliniques ouverts encore en cours ou déjà terminés regroupant des sujets atteints d'AS infantile, des sujets atteints d'AS à révélation tardive et des sujets atteints d'AS présymptomatique diagnostiquée par analyse génétique (études 3, 4 et 6).

Études cliniques menées auprès de sujets atteints d'AS infantile

Cette étude était un essai de phase III multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo (injection simulée), effectué chez 121 enfants symptomatiques âgés de 7 mois ou moins au moment de la première dose ou injection simulée. Les symptômes d'amyotrophie spinale étaient apparus chez ces sujets avant l'âge de 6 mois. L'âge médian auquel les signes et symptômes cliniques d'amyotrophie spinale étaient apparus était de 6,5 semaines (plage de 2 à 18 semaines) chez les sujets sous SPINRAZA et de 8 semaines (plage de 1 à 20 semaines) chez les patients recevant l'injection simulée. Les sujets de cette étude étaient jugés le plus susceptibles de présenter une AS de type I. Au départ, le score de développement moteur total était de 1,37 en moyenne (plage de 0 à 6) et le score CHOP-INTEND médian était de 28 (plage de 8 à 50,5); l'amplitude médiane du potentiel d'action musculaire composé était de 0,20 (plage de 0,00 à 0,87) pour le nerf cubital et de 0,30 (plage de 0,00 à 1,50) pour le péronier proximal. L'âge médian des patients lors de la première dose était de 164,5 jours (plage de 52 à 242 jours) dans le groupe sous SPINRAZA et de 205 jours (plage de 30 à 262 jours) dans le groupe témoin.

Les patients ont été assignés de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 au groupe SPINRAZA ou au groupe témoin et la durée du traitement a varié, allant de 6 à 442 jours (durée médiane de 258 jours). Les patients du groupe SPINRAZA ont reçu quatre doses d'attaque de nusinersen à 12 mg par injection intrathécale administrée à la suite d'une ponction lombaire les jours 1, 15, 29 et 64, puis deux doses d'entretien à quatre mois d'intervalle, les jours 183 et 302. Les sujets du groupe placebo ont fait l'objet d'une ponction cutanée simulant l'injection de SPINRAZA à toutes les visites prévues.

Les caractéristiques pathologiques initiales étaient semblables dans les deux groupes de traitement, sauf que la proportion de sujets présentant les états énumérés ci-après était plus élevée dans le groupe sous SPINRAZA que dans le groupe recevant l'injection simulée : respiration paradoxale (89 % vs 66 %), pneumonie ou symptômes respiratoires (35 % vs 22 %), difficultés liées à la déglutition ou à l'alimentation (51 % vs 29 %) et nécessité d'un soutien respiratoire (26 % vs 15 %).

Une analyse intermédiaire programmée a été effectuée auprès de patients ayant participé à l'étude assez longtemps pour permettre une évaluation des données au bout de six mois. Le principal critère d'évaluation était la proportion de sujets répondant au traitement, c'est-à-dire ayant affiché un degré d'amélioration prédéterminé dans leur développement moteur selon la section 2 du bilan neurologique du nourrisson de Hammersmith (échelle HINE, pour *Hammersmith Infant Neurologic Exam*). On qualifiait de répondeur tout patient présentant une augmentation d'au moins 2 points (ou un score maximal de 4) de la capacité de pédalage ou une amélioration d'au moins 1 point des capacités motrices suivantes : tenue de tête, retournements, position assise, ramper/quatre pattes, station debout ou marche. Le sujet devait afficher une amélioration dans plus de catégories de développement moteur que de régression pour être qualifié de répondeur. Parmi les 78 patients admissibles à l'analyse intermédiaire, la proportion de patients qualifiés de répondeurs selon les critères de développement moteur était significativement plus élevée dans le groupe traité par SPINRAZA (41 %) que dans le groupe témoin (0 %), $p < 0,0001$.

Aux fins de l'analyse définitive, le principal critère d'évaluation était le temps écoulé avant le décès ou la nécessité d'une ventilation assistée continue (nécessité d'un respirateur pendant au moins 16 heures par jour sur une période continue dépassant 21 jours, en l'absence d'un événement aigu réversible ou d'une trachéostomie). Comparativement au groupe témoin, les chercheurs ont observé chez les sujets sous SPINRAZA des effets statistiquement significatifs sur la survie sans événement, sur la survie globale, sur la proportion de patients satisfaisant aux critères de développement moteur permettant d'être qualifié de répondeur et sur le pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins 4 points dans leur score CHOP-INTEND par rapport au départ (Tableau 4).

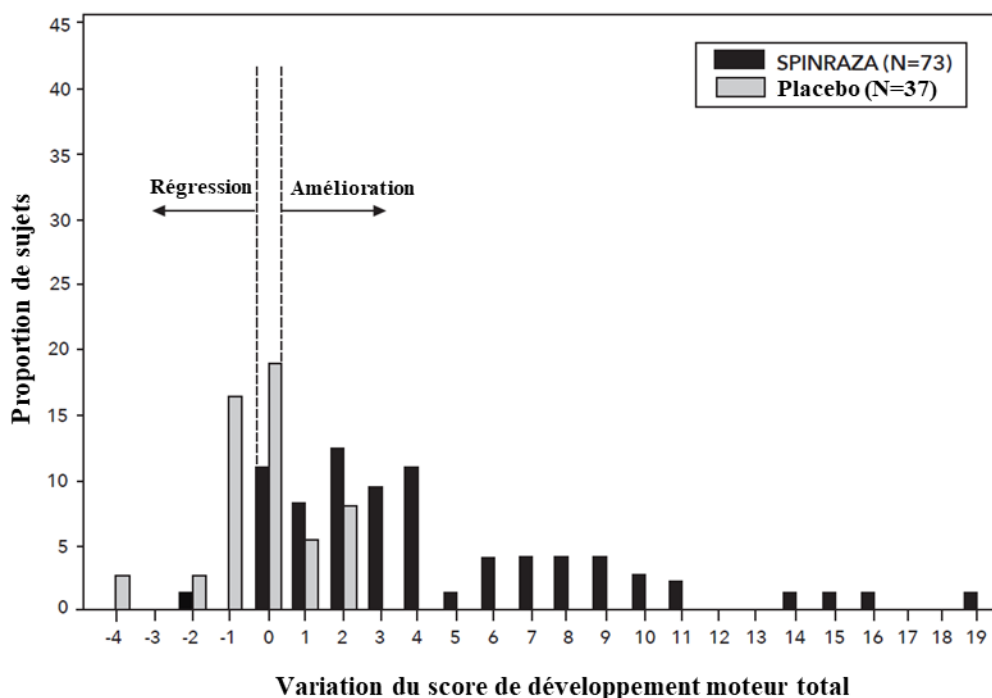
Chez les sujets inclus dans l'analyse selon l'intention de traiter, une réduction de 47 % a été observée dans le risque de décès ou de besoin d'une ventilation assistée continue ($p = 0,0046$). Le temps médian écoulé avant le décès ou la nécessité d'une ventilation assistée continue a été de 22,6 semaines chez les sujets du groupe témoin, mais n'a pas été atteint dans le groupe sous SPINRAZA. Les chercheurs ont aussi observé une réduction statistiquement significative du risque de décès, qui a baissé de 62,8 % ($p = 0,0041$) [Figure 3].

D'après l'ensemble de données sur l'efficacité utilisé pour l'analyse définitive, 51 % des patients sous SPINRAZA ont été qualifiés de répondeurs selon les critères de développement moteur comparativement à 0 % des sujets du groupe placebo ($p < 0,0001$). La proportion de répondeurs a augmenté au fil du temps dans le groupe sous SPINRAZA : 41 % au bout de six mois (comparativement à 5 % dans le groupe témoin), 45 % au bout de dix mois (0 % dans le groupe témoin) et 54 % au bout de 13 mois (0 % dans le groupe témoin). Quarante-neuf (67 %) des patients sous SPINRAZA ont présenté une amélioration alors que seulement cinq (14 %) des sujets du groupe témoin se sont améliorés; un seul (1 %) des patients sous SPINRAZA a présenté une régression du score de développement moteur total comparativement à huit (22 %) des sujets ayant reçu l'injection simulée (Figure 1).

D'après l'ensemble de données sur l'efficacité, 18 (25 %) des patients du groupe SPINRAZA et 12 (32 %) des patients du groupe témoin ont eu besoin d'une ventilation assistée continue. De ce nombre, six (33 %) dans le groupe SPINRAZA et 0 (0 %) dans le groupe placebo ont été qualifiés de répondeurs selon les critères de développement moteur établis aux fins de l'étude. Onze (61 %) des patients sous SPINRAZA et trois (25 %) des patients du groupe témoin ont présenté une augmentation d'au moins 1 point dans leur score de développement moteur total. Aucun (0 %) des patients du groupe SPINRAZA n'a affiché une régression d'au moins 1 point dans le score de développement moteur total, mais ce score a régressé d'au moins 1 point chez trois (25 %) des patients du groupe placebo.

Parmi les patients constituant l'ensemble de données sur l'efficacité, la proportion ayant obtenu une amélioration d'au moins 4 points dans le score CHOP-INTEND par rapport au départ était plus élevée de façon statistiquement significative dans le groupe SPINRAZA (71 %) que dans le groupe placebo (3 %) [$p < 0,0001$]. Similairement, 3 % des patients ayant reçu SPINRAZA et 46 % des patients ayant reçu l'injection simulée ont affiché une régression d'au moins 4 points dans le score CHOP-INTEND par rapport au départ.

Figure 1 : Variation du score de développement moteur total (HINE) par rapport au départ répartie par proportion de patients constituant l'ensemble de données sur l'efficacité



* Pour les sujets vivants et poursuivant leur participation à l'étude, la différence dans le score de développement moteur a été calculée le jour 183, le jour 302 ou le jour 394, selon le jour le plus tardif atteint.

Tableau 6 : Critères d'évaluation principaux et secondaires utilisés pour l'analyse définitive – Étude 1

| Paramètre d'efficacité | SPINRAZA 12 mg | Injection simulée |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|
| Survie | | |
| Survie sans événement¹ | | |
| Nombre de patients décédés ou ayant reçu une ventilation assistée continue | 31 (39 %) | 28 (68 %) |
| Rapport de risques (IC à 95 %) | 0,53 (0,32 à 0,89) | |
| Valeur p ² | p = 0,0046 | |
| Survie globale¹ | | |
| Nombre de patients décédés | 13 (16 %) | 16 (39 %) |
| Rapport de risques (IC à 95 %) | 0,37 (0,18 à 0,77) | |
| Valeur p ² | p = 0,0041 | |
| Fonction motrice | | |
| Acquisitions motrices³ | | |
| Proportion ayant été qualifiés de répondeurs selon les critères de développement moteur prédéterminés (échelle HINE, section 2) ^{4,5} | 37 (51 %) p < 0,0001 | 0 (0 %) |
| Proportion au jour 183 ⁶ | 41 % | 5 % |
| Proportion au jour 302 ⁶ | 45 % | 0 % |
| Proportion au jour 394 ⁶ | 54 % | 0 % |
| Proportion affichant une amélioration du score de développement moteur total | 49 (67 %) | 5 (14 %) |
| Proportion affichant une régression du score de développement moteur total | 1 (1 %) | 8 (22 %) |
| CHOP-INTEND³ | | |
| Proportion ayant obtenu une amélioration de 4 points | 52 (71 %) p < 0,0001 | 1 (3 %) |

| | | |
|----------------------------------------------------|-----------|-----------|
| Proportion présentant une régression de 4 points | 2 (3 %) | 14 (46 %) |
| Proportion ayant obtenu tout niveau d'amélioration | 53 (73 %) | 1 (3 %) |
| Proportion présentant tout niveau de régression | 5 (7 %) | 18 (49 %) |

¹ Aux fins de l'analyse définitive, la survie sans événement et la survie globale ont été évaluées chez les sujets retenus au départ (analyse selon l'intention de traiter) [SPINRAZA n = 80; placebo n = 41].

² Basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié par durée de la maladie.

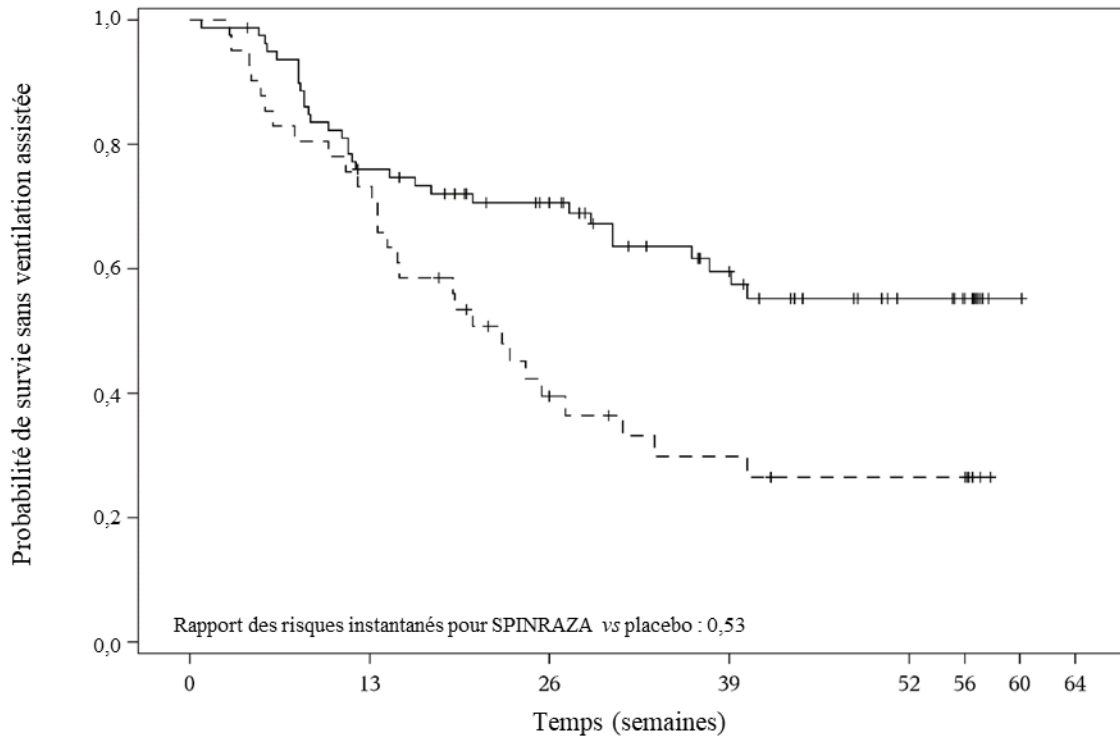
³ Aux fins de l'analyse définitive, le score CHOP-INTEND et les acquisitions motrices ont été analysés à partir de l'ensemble de données sur l'efficacité (SPINRAZA n = 73; placebo n = 37).

⁴ Évaluée le jour 183, le jour 302 ou le jour 394, selon le jour le plus tardif atteint.

⁵ Selon la section 2 de l'échelle HINE : Une hausse d'au moins 2 points (ou le score maximal) dans la capacité de pédalage, OU une hausse d'au moins 1 point dans les capacités motrices suivantes : tenue de tête, retournements, position assise, ramper/quatre pattes, station debout ou marche, ET une amélioration dans plus de catégories de développement moteur que de régression, permettaient de qualifier le sujet de répondeur dans le cadre de cette analyse principale.

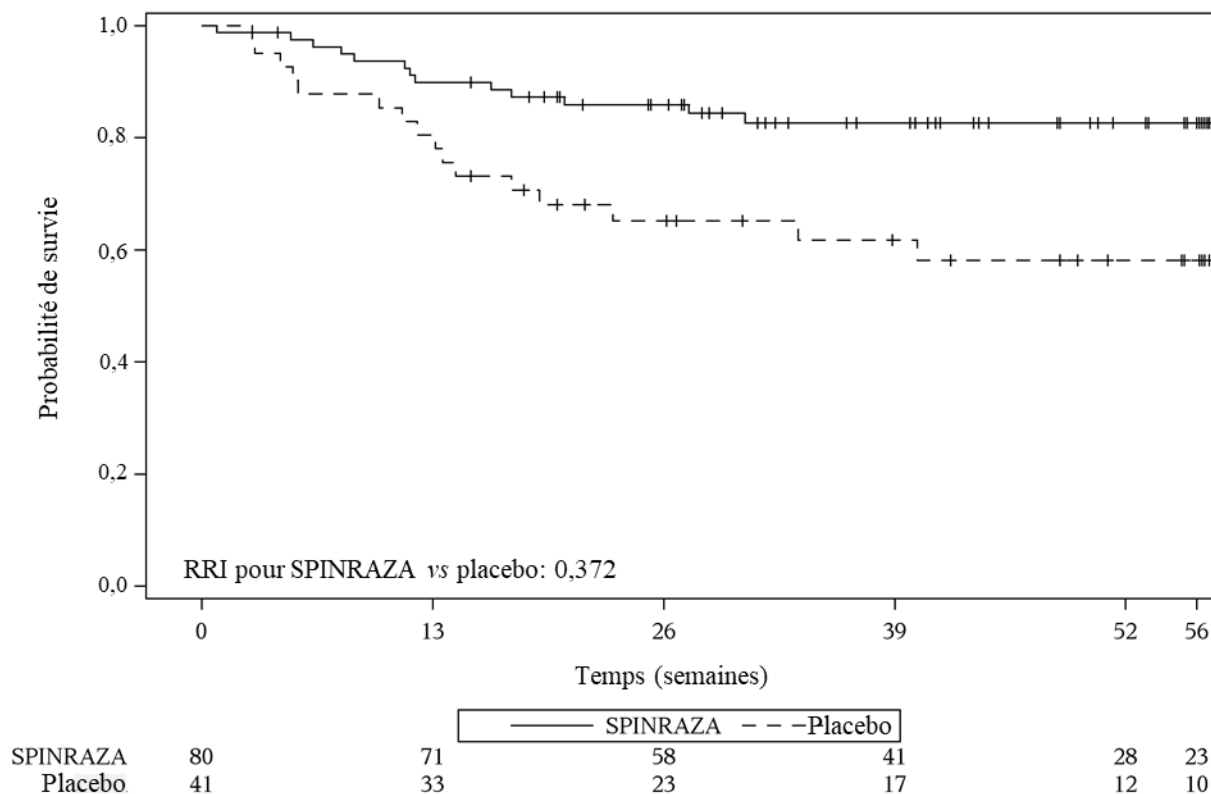
⁶ La proportion de répondeurs (selon les critères de développement moteur convenus) aux jours 183, 302 et 394 est basée sur l'ensemble de données sur l'efficacité consulté au moment de ces visites.

Figure 2 : Survie sans événement (analyse selon l'intention de traiter) – Étude 1



| | | | | | | | | |
|----------|----|----|----|----|----|----|---|---|
| SPINRAZA | 80 | 59 | 46 | 29 | 16 | 13 | 1 | 0 |
| Placebo | 41 | 30 | 14 | 9 | 7 | 7 | 0 | |

Figure 3 : Survie globale (analyse selon l'intention de traiter) – Étude 1



Une fois l'étude 1 terminée, 89 des sujets de cette étude, soit 65 qui avaient reçu SPINRAZA et 24 qui avaient reçu l'injection simulée, ont été inscrits à l'étude de prolongation ouverte (étude 6, toujours en cours) où tous les participants allaient recevoir SPINRAZA. Au moment de l'analyse intermédiaire, ces patients recevaient SPINRAZA depuis 65 à 592 jours (médiane de 289 jours). Une amélioration des fonctions motrices a été observée chez les patients poursuivant le traitement par SPINRAZA après l'avoir reçu pendant l'étude 1 ainsi que chez les patients ayant seulement commencé à recevoir SPINRAZA pendant l'étude 6. L'amélioration la plus marquée a été observée chez ceux ayant commencé le traitement plus tôt. Parmi les sujets dont l'état ne nécessitait pas une ventilation assistée continue lors de leur admission à l'étude 6, la majorité étaient toujours vivants et n'avaient toujours pas besoin d'une ventilation assistée continue au moment de l'analyse intermédiaire.

Chez les patients randomisés pour recevoir SPINRAZA pendant l'étude 1 et admis ensuite à l'étude 6, le temps médian écoulé avant la nécessité d'une ventilation assistée continue ou le décès était de 73 semaines. Au moment de l'analyse intermédiaire de l'étude 6, 61 des 65 patients (94 %) étaient vivants. Parmi les 65 sujets du groupe SPINRAZA de l'étude 1, 45 n'étaient pas sous ventilation assistée continue selon la définition du protocole et 38 de ces 45 (84 %) étaient toujours vivants, sans ventilation assistée continue, au moment de l'analyse intermédiaire de l'étude 6. On a aussi observé une augmentation dans le score moyen de développement moteur total (2,1; écart type 4,36; n = 22) et dans le score CHOP-INTEND (4,68; écart type 3,993; n = 22) entre le début de l'étude 6 et le jour 304.

L'âge médian des 24 patients qui avaient été randomisés pour recevoir l'injection simulée pendant l'étude 1 et qui ont commencé à recevoir SPINRAZA une fois admis à l'étude 6 était de 17,8 mois (plage de 10 à 23 mois) au début de l'étude 6 et leur score CHOP-INTEND moyen était de 17,25 (plage de 2,0 à 46,0). Lors de l'analyse intermédiaire, 22 des 24 patients (92 %) étaient toujours vivants. La moitié des 24 sujets du groupe placebo de l'étude 1 n'étaient pas sous ventilation assistée continue selon la définition du protocole et 7 de ces 12 (58 %) étaient toujours vivants, sans ventilation assistée continue, au moment de l'analyse intermédiaire de l'étude 6. Après l'instauration du traitement par SPINRAZA chez ces patients lors de leur admission à l'étude 6, le temps médian écoulé avant la nécessité d'une ventilation assistée continue ou le décès était de 50,9 semaines. On a observé une augmentation dans le score moyen de développement moteur total (1,2; écart type 1,8; n = 12) et dans le score CHOP-INTEND moyen (3,58; écart type 7,051; n = 12) entre le début de l'étude 6 et le jour 304.

Étude clinique menée auprès de sujets atteints d'AS à révélation tardive

L'étude 2 était un essai de phase III randomisé, à double insu et contrôlé par placebo (injection simulée), effectué chez 126 enfants symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale à révélation tardive. Les symptômes d'amyotrophie spinale étaient apparus chez ces sujets après l'âge de 6 mois. Les patients ont été assignés de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 au groupe SPINRAZA ou au groupe témoin et la durée du traitement a varié, allant de 324 à 482 jours (durée médiane de 450 jours). Aucun patient dans l'un ou l'autre des groupes de traitement n'a cessé de recevoir le traitement assigné.

L'âge médian des sujets au moment de la sélection était de 3 ans (plage de 2 à 9 ans), et l'âge médian auquel les signes et symptômes cliniques d'amyotrophie spinale étaient apparus était de 11 mois (plage de 6 à 20 mois). La majorité des patients (88 %) avaient 3 copies du gène SMN2 (8 % avaient 2 copies, 2 % avaient 4 copies et le nombre de copies était inconnu chez 2 % des patients). Au départ, les patients présentaient un score HFMSE moyen de 21,6 et un score moyen de 19,1 au module révisé des membres supérieurs (RULM, *Revised Upper Limb Module*). Tous avaient acquis la position assise autonome, mais aucun des patients n'avait acquis la capacité de marcher sans aide. Les sujets de cette étude étaient jugés le plus susceptibles de présenter une AS de type II ou de type III.

Les caractéristiques pathologiques initiales étaient semblables dans les deux groupes de traitement, sauf qu'il y avait un écart considérable entre la proportion de sujets dans chaque groupe ayant acquis la station debout sans soutien (13 % des patients du groupe SPINRAZA et 29 % des patients du groupe témoin) ou la marche avec un soutien (24 % des patients du groupe SPINRAZA et 33 % de ceux recevant l'injection simulée).

Une analyse intermédiaire programmée a été effectuée une fois que tous les patients avaient fait l'objet de l'évaluation prévue au bout de six mois et qu'au moins 39 patients avaient été évalués au bout de 15 mois de traitement. Le principal critère d'évaluation était la variation du score HFMSE entre le début de l'étude et la fin de la période de 15 mois. L'analyse principale a

été menée selon l'intention de traiter et portait sur tous les sujets qui avaient été randomisés et qui avaient reçu au moins une dose de SPINRAZA ou au moins une injection simulée (SPINRAZA : n = 84; placebo : n = 42). Dans le cas des patients n'ayant pas atteint la visite du mois 15, les données sur le score HFMSE après le début de l'étude ont été imputées selon la méthode d'imputation multiple. Une amélioration statistiquement significative du score HFMSE par rapport au départ a été observée chez les patients sous SPINRAZA comparativement aux patients du groupe témoin (SPINRAZA vs placebo : 4,0 vs -1,9; p = 0,0000002). Les résultats de l'analyse définitive, qui concordent avec ceux de l'analyse intermédiaire, indiquent une amélioration statistiquement significative des scores HFMSE au bout de 15 mois par rapport au départ chez les sujets sous SPINRAZA comparativement à ceux du groupe placebo (3,9 vs -1,0; p = 0,0000001) [Tableau 7, Figure 4].

Une analyse du sous-groupe de patients retenus pour l'analyse selon l'intention de traiter et chez lesquels des valeurs étaient observables pour la période totale de 15 mois a donné des résultats statistiquement significatifs cohérents. D'après les valeurs observées après 15 mois, il y a eu une amélioration du score HFMSE total chez une plus forte proportion des patients dans le groupe SPINRAZA que dans le groupe placebo (73 % vs 41 %) et une régression du score HFMSE total chez une proportion moins élevée des patients dans le groupe SPINRAZA que dans le groupe placebo (23 % vs 44 %).

Parmi les patients retenus pour l'analyse selon l'intention de traiter, 56,8 % des sujets du groupe recevant SPINRAZA ont présenté une augmentation d'au moins 3 points dans le score HFMSE par rapport au départ, comparativement à 26,3 % des sujets du groupe témoin, soit une différence de 30,5 % en faveur du traitement par SPINRAZA (p = 0,0006).

Au moment de l'analyse définitive, tous les critères d'évaluation secondaires, y compris les mesures du fonctionnement et les jalons du développement moteur selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), ont fait l'objet de tests statistiques en bonne et due forme et sont décrits au tableau 7.

La proportion de sujets ayant acquis de nouvelles capacités motrices selon les étapes établies par l'OMS (sans perdre aucune des capacités motrices déjà acquises au départ) était de 19,7 % dans le groupe sous SPINRAZA et de 5,9 % dans le groupe recevant l'injection simulée, soit une différence de 13,8 % (p = 0,0811). Au bout de 15 mois, seulement un des 66 (2 %) sujets du groupe SPINRAZA avait perdu au moins une capacité motrice, comparativement à 9 des 34 (26 %) sujets du groupe témoin.

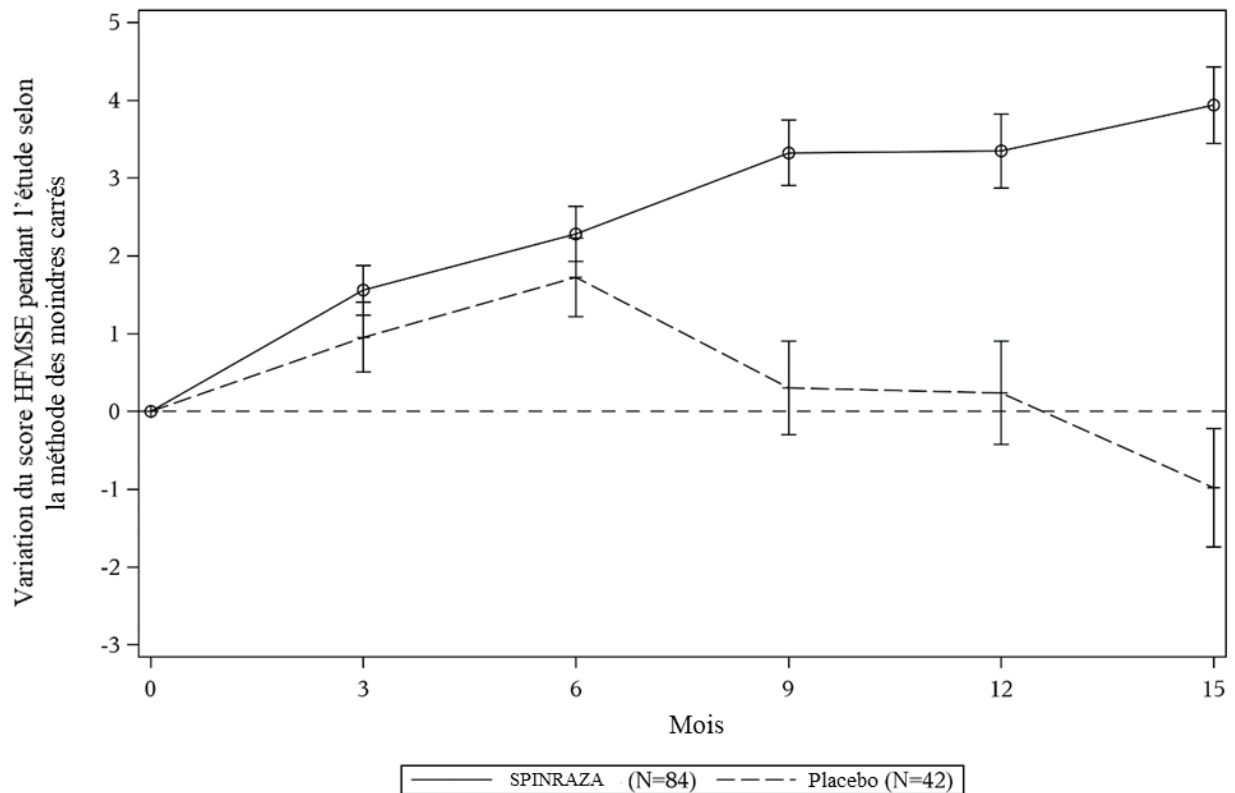
Le nombre de nouvelles acquisitions motrices par sujet au bout de 15 mois était plus élevé dans le groupe SPINRAZA, la différence moyenne selon la méthode des moindres carrés étant de 0,4 entre les deux groupes (valeur p nominale = 0,0001).

Quand l'intervalle de temps entre la survenue des symptômes et l'instauration du traitement était prolongé, le traitement par SPINRAZA s'est avéré bénéfique comparativement à l'injection

simulée, mais l'instauration du traitement plus tôt après la survenue des symptômes a donné lieu à une amélioration plus marquée et moins tardive des fonctions motrices.

L'amélioration des scores RULM (*Revised Upper Limb Module*) entre le début de l'étude et la fin de la période de 15 mois a été plus marquée dans le groupe SPINRAZA (variation moyenne de 4,2 selon la méthode des moindres carrés) que dans le groupe témoin (variation moyenne de 0,5 selon la méthode des moindres carrés), soit une différence moyenne de 3,7 entre les deux groupes selon la méthode des moindres carrés (valeur p nominale = 0,000001). D'après les valeurs observées après 15 mois, il y a eu une amélioration du score RULM chez une plus forte proportion des patients dans le groupe SPINRAZA que dans le groupe placebo (79 % vs 68 %) et une régression du score RULM chez une proportion moins élevée des patients dans le groupe SPINRAZA que dans le groupe placebo (14 % vs 21 %).

Figure 4 : Variation moyenne du score HFMSE au fil du temps d'après l'analyse définitive (analyse selon l'intention de traiter) – Étude 2^{1,2}



¹ Dans le cas des patients n'ayant pas atteint la visite du mois 15, les données ont été imputées selon la méthode d'imputation multiple.

² Les barres d'erreur représentent +/- erreur type.

Tableau 7 : Critères d'évaluation principaux et secondaires utilisés pour l'analyse définitive – Étude 2

| | SPINRAZA 12 mg | Injection simulée |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Score HFMSE | | |
| Variation du score HFMSE total entre le début de l'étude et la fin de la période de 15 mois ^{1,2,3} | 3,9 (IC à 95 % : 3,0 à 4,9) p = 0,0000001 | -1,0 (IC à 95 % : -2,5 à 0,5) |
| Proportion de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 3 points au bout de 15 mois par rapport au départ ¹ | 56,8 % (IC à 95 % : 45,6 à 68,1) p = 0,0006 ⁵ | 26,3 % (IC à 95 % : 12,4 à 40,2) |
| RULM | | |
| Variation moyenne du score RULM total sur la période de 15 mois ^{1,2,3} | 4,2 (IC à 95 % : 3,4 à 5,0) p = 0,0000001 ⁶ | 0,5 (IC à 95 % : -0,6 à 1,6) |
| Étapes motrices de l'OMS | | |
| Proportion de patients ayant acquis de nouvelles capacités motrices au bout de 15 mois ⁴ | 19,7 % (IC à 95 % : 10,9 à 31,3) p = 0,0811 | 5,9 % (IC à 95 % : 0,7 à 19,7) |
| Nombre moyen de nouvelles acquisitions motrices ^{2,3,4} | 0,2 (plage de -1 à 2, IC à 95 % : 0,1 à 0,3) p = 0,0001 ⁶ | -0,2 (plage de -1 à 1, IC à 95 % : -0,4 à 0,0) ³ |

¹ Évaluée chez les sujets retenus au départ (analyse selon l'intention de traiter) [SPINRAZA n = 84; placebo n = 42]); dans le cas des patients n'ayant pas atteint la visite du mois 15, les données ont été imputées selon la méthode d'imputation multiple.

² Moyenne calculée par la méthode des moindres carrés.

³ Une valeur négative signale une régression, une valeur positive signale une amélioration.

⁴ Évaluation à partir de l'ensemble de données sur l'efficacité au bout de 15 mois (SPINRAZA n = 66; placebo n = 34; en cas de données manquantes, les analyses sont basées sur les données imputées.

⁵ D'après une analyse de régression logistique corrigée pour tenir compte du score HFMSE initial et de l'âge du sujet au moment de la sélection.

⁶ Valeur p nominale.

Une fois l'étude 2 terminée, 125 des sujets ont été inscrits à une étude de prolongation ouverte (étude 6, toujours en cours) où ils allaient recevoir SPINRAZA. Au moment de l'analyse

intermédiaire, ces patients recevaient SPINRAZA depuis 74 à 474 jours (médiane de 250 jours). Les sujets traités par SPINRAZA ont présenté une stabilisation ou une amélioration des fonctions motrices. L'effet favorable le plus marqué a été observé chez les sujets qui avaient commencé à recevoir SPINRAZA pendant l'étude 2, comparativement à ceux chez lesquels le traitement avait été instauré lors de l'admission à l'étude 6.

Les 39 patients qui avaient commencé à recevoir SPINRAZA pendant l'étude 2 ont aussi affiché une stabilisation ou une amélioration du score HFMSE moyen (0,2; écart type 3,6) et du score RULM moyen (0,7; écart type 2,69) entre le début de l'étude 6 et le jour 265.

L'âge médian des 20 patients qui n'avaient pas reçu SPINRAZA pendant l'étude 2 mais qui ont commencé à recevoir SPINRAZA une fois admis à l'étude 6 était de 4,0 ans (plage de 3 à 8 ans). Chez ces patients, on a observé une stabilisation ou une amélioration du score HFMSE moyen (1,4; écart type 4,02) et du score RULM moyen (2,1; écart type 2,56) entre le début de l'étude 6 et le jour 265.

Études cliniques menées en mode ouvert, terminées et en cours

La validité des résultats de l'étude contrôlée menée chez des patients atteints d'amyotrophie spinale infantile a été confirmée par les données d'études ouvertes de phase I et de phase II menées sans groupe témoin chez des patients atteints d'AS symptomatique (n = 20; l'âge des sujets lors de l'administration de la première dose allait de 37 à 223 jours); chez des patients atteints d'AS à révélation tardive (n = 56; première dose administrée à l'âge de 2 à 15 ans); chez des patients atteints d'AS présymptomatique diagnostiquée par analyse génétique (n = 25, première dose administrée à l'âge de 3 à 42 jours). Certaines de ces études sont terminées alors que d'autres se poursuivent à l'heure actuelle. La plupart des sujets inclus dans ces études présentaient ou étaient susceptibles de présenter une amyotrophie spinale de type I, de type II ou de type III. Compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie et du nombre de copies du gène SMN2 chez les patients admis aux études, certains des patients ont étonné les chercheurs en franchissant des jalons du développement moteur tels que la capacité de s'asseoir sans aide, de se tenir debout ou de marcher, ont conservé les capacités motrices acquises au-delà de l'âge auquel ils les auraient normalement perdues et ont survécu plus longtemps que prévu.

L'étude 3 était une étude de phase II menée en mode ouvert auprès de patients symptomatiques chez lesquels on avait diagnostiqué une amyotrophie spinale. L'âge médian de ces sujets au moment de la survenue des signes et symptômes cliniques était de 56 jours (plage de 21 à 154 jours). Ces patients avaient 2 (n = 17) ou 3 (n = 2) copies du gène SMN2 (le nombre de copies du gène SMN2 était inconnu chez 1 patient). On jugeait que les patients de cette étude étaient le plus susceptibles de présenter une AS de type I. L'âge médian des sujets au moment de l'administration de la première dose était de 162 jours (plage de 37 à 223 jours). Au moment de la sélection, le nombre médian de capacités motrices acquises (selon la section 2 de l'échelle HINE) était de 2 (plage de 1 à 12) et la médiane pour le score CHOP-INTEND total était de 27 (plage de 17 à 64).

Lors de la clôture de l'étude, 15 des 20 sujets (75 %) étaient vivants et 5 étaient décédés (âgés de 5,13 à 36,28 mois). Onze sujets (55 %) étaient vivants sans ventilation assistée continue (4 patients âgés de 6,28 à 39,97 mois avaient besoin d'une ventilation assistée continue). Les 15 patients toujours vivants étaient tous âgés d'au moins 14 mois (médiane de 43,5 mois; plage de 14,1 à 54 mois), six d'entre eux ayant dépassé l'âge de 45 mois et deux ayant dépassé l'âge de 50 mois.

Le principal critère d'évaluation était la proportion de sujets ayant affiché une amélioration dans au moins une catégorie des acquisitions motrices selon la section 2 du bilan neurologique du nourrisson de Hammersmith (échelle HINE, pour *Hammersmith Infant Neurologic Exam*). Le patient devait présenter une augmentation d'au moins 2 points (ou le score maximal) dans la capacité de pédalage ou dans la préhension volontaire OU une amélioration d'au moins 1 point dans les capacités motrices suivantes : tenue de tête, retournements, position assise, ramper/quatre pattes, station debout ou marche. Douze des 20 sujets (60 %) ont satisfait au critère principal, présentant une amélioration soutenue des acquisitions motrices moyennes au fil du temps. Huit des 20 patients (40 %) ont acquis la position assise autonome, 4 (20 %) ont acquis la capacité de se tenir debout avec ou sans appui et 2 des 20 sujets (10 %) ont acquis la capacité de marcher avec ou sans aide.

Une amélioration soutenue du score CHOP-INTEND moyen a été observée entre le début de l'étude et le jour 1072 (variation moyenne de 21,30). Au moment de la dernière visite incluse dans la collecte de données de l'étude, 11 des 20 sujets (55 %) avaient satisfait au critère demandant une augmentation d'au moins 4 points dans le score CHOP-INTEND total.

Dans le cas des patients diagnostiqués par analyse génétique, l'instauration du traitement par SPINRAZA avant l'apparition des symptômes (étude 4) a permis la réalisation d'un développement moteur dépassant les attentes en présence d'une AS de type I ou de type II. L'âge médian des sujets au moment de l'administration de la première dose était de 22 jours (plage de 3 à 42 jours). Au moment de leur admission à l'étude, les sujets avaient acquis 3 capacités motrices (médiane; plage de 0 à 7). La médiane pour le score CHOP-INTEND total était de 50,0 (plage de 25 à 60) et l'amplitude médiane du potentiel d'action musculaire composé était de 2,65 mV (plage de 1,0 à 6,7) pour le nerf cubital.

Une analyse a été effectuée une fois que la durée médiane de la participation des sujets avait atteint 27,1 mois (plage de 15,1 à 35,5 mois). L'âge médian des sujets lors de la dernière visite incluse dans cette analyse était de 26,0 mois (plage de 14,0 à 34,3 mois). Lors de l'analyse intermédiaire effectuée pendant l'étude 4, les vingt-cinq patients constituant l'ensemble de données sur l'efficacité (15 sujets avaient 2 copies du gène SMN2 et 10 sujets avaient 3 copies du gène SMN2) étaient toujours vivants, sans ventilation assistée continue. Le principal critère d'évaluation était le temps écoulé avant le décès ou la nécessité d'une intervention respiratoire (ventilation effractive ou non effractive pendant au moins 6 heures par jour sur une période continue d'au moins 7 jours consécutifs OU trachéostomie). Le nombre d'événements a été trop peu élevé pour permettre d'estimer les résultats pour ce critère d'évaluation. Quatre sujets (ayant 2 copies du gène SMN2) ont eu besoin d'une intervention respiratoire pendant

plus de 6 heures par jour sur une période continue d'au moins 7 jours et dans tous ces cas, la ventilation assistée a été instituée en présence d'un événement aigu réversible.

Les acquisitions motrices observées dépassaient les attentes en présence d'une AS de type I ou de type II. Lors de l'analyse intermédiaire, les 25 patients (100 %) avaient acquis la position assise autonome selon l'échelle de développement moteur de l'OMS et 22 (88 %) étaient capables de marcher avec du soutien. Parmi les patients acquérant les capacités motrices plus tard que l'âge prévu selon l'OMS (95^e centile), 17 sur 22 (77 %) avaient acquis la capacité de marcher sans aide. Le score CHOP-INTEND moyen au moment de la dernière évaluation était de 61,0 (plage de 46 à 64) chez les sujets ayant 2 copies du gène SMN2 et de 62,6 (plage de 58 à 64) chez les sujets ayant 3 copies du gène SMN2. Au moment de cette dernière évaluation, la totalité des sujets étaient capables de sucer et d'avalier, et 22 des 25 nourrissons (88 %) avaient obtenu le score maximal à la section 1 de l'échelle HINE.

Lors de l'analyse intermédiaire, les chercheurs ont évalué quelle proportion des patients ayant atteint la visite du jour 700 présentaient une AS devenue cliniquement manifeste (n = 16). D'après les critères établis pour cette étude, un cas d'amyotrophie spinale cliniquement manifeste satisfaisait aux critères suivants : un poids inférieur au cinquième centile de l'OMS, rectifié pour l'âge; une baisse de 2 centiles ou plus sur l'une des principales courbes de croissance et de poids; la mise en place d'une sonde gastrique percutanée; et/ou l'incapacité d'acquérir les capacités motrices prévues par l'OMS selon l'âge (position assise sans appui, station debout assistée, ramper à quatre pattes, marche assistée, station debout autonome et marche autonome). Au jour 700, sept (64 %) des 11 patients ayant deux copies du gène SMN2 satisfaisaient aux critères d'une AS cliniquement manifeste selon la définition établie aux fins de l'étude, alors qu'aucun des 5 sujets ayant trois copies du gène SMN2 ne remplissait ces critères; toutefois, ces patients étaient en train de prendre du poids et d'acquérir les capacités motrices prévues par l'OMS, contrairement aux attentes en présence d'une AS de type I.

L'étude 5 était une étude de phase II à deux volets : la partie 1 était randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (injection simulée) et la partie 2 était une étude de prolongation ouverte. Les sujets admis étaient symptomatiques, avaient reçu un diagnostic d'AS infantile (à l'âge de 6 mois ou avant) ou d'AS à révélation tardive (après l'âge de 6 mois), avaient 2 ou 3 copies du gène SMN2 et avaient été exclus de l'étude 1 ou 2 en raison de leur âge ou du nombre de copies du gène SMN2 lors de la sélection. La durée médiane du suivi des sujets pendant la partie 1 de l'étude a été de 302 jours.

Tous les sujets traités par SPINRAZA étaient toujours vivants lors de l'interruption prématurée de la partie 1, mais l'un des sujets du groupe recevant l'injection simulée est décédé le 289^e jour de l'étude. Aucun des sujets, ni dans le groupe SPINRAZA ni dans le groupe témoin, n'a eu besoin d'une ventilation assistée continue. Parmi les 13 patients atteints d'AS infantile, 9 se trouvaient dans le groupe SPINRAZA et de ce nombre, 7 (78 %; IC à 95 % : 45 à 94) ont satisfait aux critères de développement moteur permettant d'être qualifié de répondeur selon la section 2 de l'échelle HINE. Aucun des 4 patients atteints d'AS infantile dans le groupe recevant l'injection simulée (0 %; IC à 95 % : 0 à 60) n'a pu être qualifié de répondeur selon ces

critères de développement moteur. Dans le cas des 8 patients atteints d'AS à révélation tardive, 5 faisaient partie du groupe sous SPINRAZA, dont 4 (80 %; IC à 95 % : 38 à 96) ont été qualifiés de répondeur selon les critères décrits ci-dessus. Deux des 3 patients du groupe placebo atteints d'AS à révélation tardive (67 %; IC à 95 % : 21 à 94) ont eux aussi satisfait aux critères permettant d'être qualifié de répondeur.

On ignore s'il faudra poursuivre le traitement par SPINRAZA de façon soutenue pour préserver les fonctions motrices acquises pendant le traitement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Dans les études de toxicité chronique (de 14 et 53 semaines), l'administration intrathécale du nusinersen à des macaques de Buffon juvéniles a donné lieu à un déficit passager des réflexes médullaires inférieurs à la plus forte dose dans chaque étude (3 ou 4 mg par dose; équivalent de 30 ou 40 mg par dose intrathécale chez des patients humains). Cet effet s'est manifesté plusieurs heures après l'administration et est disparu en 48 heures dans la plupart des cas. Une vacuolisation neuronale et la présence de nécrose ou de débris cellulaires dans l'hippocampe ont aussi été observées en association avec les doses moyennes ou élevées (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Génotoxicité : Ni les études *in vitro* (test d'Ames et test d'aberration chromosomique dans des cellules CHO) ni les analyses *in vivo* (test des micronoyaux chez la souris) effectuées avec SPINRAZA n'ont révélé une génotoxicité.

Cancérogénicité : Le nusinersen n'a pas démontré de pouvoir cancérogène significatif dans une étude de 2 ans évaluant la cancérogénicité chez des souris au cours de laquelle le médicament a été administré par injection sous-cutanée à des doses de 5, 15 et 50 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 104 semaines. Le nusinersen n'a entraîné aucun effet sur la survie ou l'incidence de masses palpables ou de néoplasies microscopiques. De légères augmentations de l'incidence des hémangiomes utérins ont été observées chez les femelles recevant des doses moyennes à élevées. Une infiltration et/ou une fibrose du myocarde ont été observées chez les animaux mâles et chez certaines femelles.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Des études de toxicité reproductive sur SPINRAZA administré par voie sous-cutanée ont été réalisées chez la souris et le lapin. Aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles, sur le développement embryofœtal ou sur le développement prénatal/post-natal n'a été observé.

Toxicité juvénile : Aucune étude de toxicité juvénile n'a été menée.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rSPINRAZA nusinersen injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant que vous ou votre enfant commenciez à recevoir **SPINRAZA** et chaque fois que vous recevez une dose. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé ou de celui de votre enfant et du traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SPINRAZA**.

Pourquoi SPINRAZA est-il utilisé?

SPINRAZA s'emploie pour traiter une maladie génétique appelée amyotrophie spinale 5q. L'amyotrophie spinale (AS) est causée par un problème au niveau du chromosome 5q. Cette mutation donne lieu à l'absence ou à une quantité insuffisante de la protéine SMN (*survival motor neuron*, protéine de survie du motoneurone). Il en résulte une diminution du volume de cellules nerveuses dans la moelle épinière, ce qui entraîne la faiblesse musculaire dans les épaules, les hanches, les cuisses et le haut du dos. Les muscles utilisés pour respirer et pour avaler sont parfois atteints.

SPINRAZA peut s'employer chez les enfants, les adolescents et les adultes :

- L'expérience acquise avec SPINRAZA chez des personnes de plus de 18 ans est limitée.
- SPINRAZA n'a jamais été utilisé chez des personnes de plus de 65 ans.

Comment SPINRAZA agit-il?

SPINRAZA appartient à un groupe de médicaments appelés oligonucléotides antisens (OAS). SPINRAZA agit en stimulant la production de la protéine SMN chez les personnes qui en manquent en raison de leur amyotrophie spinale. Le médicament réduirait ainsi la perte de cellules nerveuses et améliorerait la force musculaire.

Quels sont les ingrédients dans SPINRAZA?

Ingrédient médicamenteux : nusinersen

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydrate, chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau pour préparations injectables, phosphate disodique. L'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique peuvent s'employer pour corriger le pH.

SPINRAZA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection intrathécale (moelle épinière inférieure) : 2,4 mg/mL

Ne prenez pas SPINRAZA si :

- Vous ou votre enfant êtes allergiques au nusinersen ou à l'un des autres ingrédients de SPINRAZA ou de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant receviez SPINRAZA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé ou ceux de votre enfant, notamment si :

- il y a des raisons connues pour lesquelles vous ou votre enfant ne devez pas subir de ponction lombaire (injection de la moelle épinière inférieure), notamment :
 - une infection de la peau près de l'endroit où s'effectue la ponction lombaire;
 - une augmentation de la pression à l'intérieur du crâne;
 - des problèmes de coagulation sanguine persistants;
 - des lésions ou dommages récents portant atteinte à la moelle épinière.
- vous avez une dérivation ventriculo-péritonéale (un petit tube qui aide à drainer l'excès de liquide céphalorachidien hors du cerveau), utilisée pour traiter l'hydrocéphalie (accumulation excessive de liquide dans le cerveau).
- vous avez été informé par un professionnel de la santé que vous ou votre enfant avez de faibles taux de plaquettes dans le sang.
- vous avez des problèmes rénaux.
- vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

SPINRAZA peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Problèmes de coagulation et risque de saignement :** Après avoir reçu des médicaments semblables à SPINRAZA, certains patients ont présenté :
 - une diminution intermittente du nombre de plaquettes (cellules sanguines qui aident à arrêter les saignements), sans qu'il y ait d'anomalie dans la coagulation sanguine;
 - une diminution très marquée du nombre de plaquettes;
 - une coagulation sanguine anormale.

Vous ou votre enfant pourriez présenter un risque de complications hémorragiques pendant le traitement par SPINRAZA.

- **Hydrocéphalie** (accumulation excessive de liquide dans le cerveau) : Des cas d'hydrocéphalie non liés à une hémorragie ou à une méningite (inflammation des membranes protectrices du cerveau et de la moelle épinière) ont été signalés chez des

patients traités par SPINRAZA. Si vous ou votre enfant présentez des signes ou symptômes d'hydrocéphalie pendant le traitement par SPINRAZA, **consultez immédiatement un médecin**. Vous ou votre enfant pourriez avoir besoin d'un traitement par dérivation ventriculo-péritonéale (un petit tube qui aide à drainer l'excès de liquide céphalorachidien hors du cerveau).

- **Toxicité rénale** (lésions aux reins) : Après avoir reçu des médicaments semblables à SPINRAZA, certains patients ont présenté :
 - des quantités plus élevées de protéines dans l'urine;
 - un risque accru de toxicité rénale;
 - une inflammation des reins, mortelle dans certains cas.

On a aussi observé de fortes concentrations de SPINRAZA dans les reins. SPINRAZA quitte le corps (est excrété) en passant par les reins. Il est important que vos reins ou ceux de votre enfant fonctionnent bien pendant le traitement par SPINRAZA.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour en savoir plus sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse : On ignore si SPINRAZA peut nuire à un enfant à naître. Par conséquent, SPINRAZA n'est pas recommandé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez SPINRAZA, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Allaitement : On ignore si SPINRAZA peut passer dans le lait maternel et nuire à un enfant allaité. Discutez avec votre professionnel de la santé des autres façons de nourrir votre bébé pendant votre traitement par SPINRAZA.

Bilans et tests : Votre professionnel de la santé effectuera des tests avant que vous ou votre enfant commenciez à recevoir SPINRAZA et pendant le traitement, au besoin. Ces tests peuvent comprendre :

- analyses de sang pour surveiller :
 - le taux de plaquettes dans le sang;
 - votre coagulation sanguine ou celle de votre enfant.
- analyses d'urine pour surveiller la santé de vos reins ou de ceux de votre enfant.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous ou votre enfant prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

À l'heure actuelle, aucun des médicaments connus n'interagit avec SPINRAZA. On ignore si SPINRAZA peut s'employer sans danger avec d'autres médicaments qui s'administrent dans la colonne vertébrale (administration intrathécale).

Comment SPINRAZA est-il administré :

- SPINRAZA s'administre par injection dans le bas du dos. Cette injection :

- s'appelle une ponction lombaire et s'effectue en insérant une aiguille dans l'espace entourant la moelle épinière (intrathécale). Elle ne doit pas être administrée ailleurs ou prise d'une autre façon;
- sera administrée par un professionnel de la santé ayant de l'expérience avec les ponctions lombaires et sera réalisée dans un établissement de santé;
- prendra de 1 à 3 minutes.
- On donne parfois un autre médicament au patient pour l'aider à se détendre ou pour l'endormir
- Votre professionnel de la santé vous dira pendant combien de temps vous ou votre enfant devrez continuer à recevoir SPINRAZA. Ne cessez pas le traitement par SPINRAZA à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur la façon dont SPINRAZA est administré.

Dose habituelle :

La dose recommandée de SPINRAZA est de 12 mg. Vous ou votre enfant recevrez SPINRAZA selon le schéma posologique ci-dessous :

- Les 3 premières doses de SPINRAZA seront administrées à 14 jours d'intervalle : le jour 0, le jour 14 et le jour 28.
- La 4^e dose sera administrée environ un mois plus tard, au jour 63 par exemple.
- Une fois tous les 4 mois par la suite.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de SPINRAZA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant n'avez pas pu recevoir SPINRAZA au moment prévu, communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé. SPINRAZA doit être administré le plus tôt possible après une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SPINRAZA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez SPINRAZA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Quand SPINRAZA a été mis à l'essai chez des patients dans le cadre d'études cliniques, la majorité des effets secondaires semblaient tomber dans l'une des catégories suivantes :

- symptômes persistants attribuables à l'amyotrophie spinale, notamment :
 - problèmes respiratoires, faiblesse musculaire, problèmes liés aux articulations et aux os, problèmes digestifs
 - infections des sinus et/ou de la gorge, rhumes
 - infections pulmonaires comme la bronchite et la pneumonie
- effets secondaires de la ponction lombaire
 - survenus pendant l'administration de SPINRAZA ou quelques jours plus tard

Les effets secondaires signalés qui étaient probablement des symptômes persistants attribuables à la maladie comprenaient les suivants :

- Infections dans la poitrine (pneumonie, par exemple)
 - respiration sifflante, essoufflement, douleur à la poitrine, fatigue, toux (parfois avec mucosité)
- Constipation
- Toux
- Courbure de la colonne vertébrale ou du dos (scoliose)
- Diarrhée
- Respiration difficile ou impossible
 - signes possibles : respiration rapide ou peu profonde, accélération des battements cardiaques, bleuissement de la peau, du bout des doigts ou des lèvres
 - pourrait résulter d'un affaissement du poumon ou d'une partie du poumon
- Difficulté à avaler ou incapacité d'avalier
- Infection des oreilles entraînant de la douleur ou des problèmes d'équilibre
- Nausées ou vomissements
- Fièvre
- Brûlures d'estomac
- Infections des voies respiratoires supérieures (nez, gorge)
 - nez bouché, congestionné ou qui coule, éternuements et toux, mal de gorge ou gorge irritée et larmolement ou picotement des yeux
- Saignement du nez (épistaxis)
- Douleur
- Raccourcissement permanent d'un muscle ou d'une articulation
- Éruption sur les avant-bras, les jambes, les pieds, les mains
- Diminution de la croissance
- Rigidité des muscles ou des articulations
- Grippe intestinale
- Infection fongique ou aux levures dans la bouche (muguet buccal)
 - plaques blanches habituellement situées sur la langue ou la face intérieure des joues

Pour connaître les **effets secondaires ayant probablement été causés par la ponction lombaire**, (consultez la section Réactions au point d'injection/à la ponction lombaire) du tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre ci-dessous**.

Informez votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant présentez l'un des effets secondaires énumérés ci-dessus. Ne les traitez pas vous-même. **Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant présentez des effets secondaires qui vous incommode ou qui ne disparaissent pas.**

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Réaction allergique/angioœdème : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la tension artérielle; nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge | | | √ |
| Arachnoïdite (inflammation de la membrane entourant la moelle épinière) : une douleur cuisante ou brûlante dans le bas du dos ou dans les jambes et des picotements, un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes | | √ | |
| Méningite aseptique (inflammation de la membrane protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : confusion, fièvre, nausées, mal de tête soudain ou raideur du cou, sensibilité à la lumière, vomissements | | √ | |
| Problèmes de coagulation sanguine et risque de | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| saignement : ecchymose ou saignement plus long que d'habitude en cas de blessure, fatigue et faiblesse | | | |
| Hydrocéphalie (accumulation excessive de liquide dans le cerveau) : augmentation de la taille de la tête ou bombement de la partie molle au sommet du crâne (fontanelle) chez les nourrissons; diminution du niveau de conscience; nausées, vomissements ou mal de tête persistants | | √ | |
| Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, contractions musculaires, douleurs ou raideurs musculaires ou mauvaise coordination des muscles, convulsions, coma | | √ | |
| Réactions au point d'injection/à la ponction lombaire : dorsalgie, étourdissements, nausées ou vomissements, maux de tête, douleur pendant l'injection, infections graves | | √ | |
| Toxicité rénale (lésions aux reins) : douleurs au dos et à l'abdomen, changement de couleur de l'urine (pâle ou foncée), diminution de la quantité d'urine produite, douleur ou inconfort lors de la miction (passage d'urine), enflure des jambes et des chevilles | | √ | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Le médicament SPINRAZA sera géré et entreposé par les professionnels de la santé. Certaines des lignes directrices pour la conservation de SPINRAZA sont fournies ci-dessous :

- Garder le produit au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C
- Peut être conservé à une température de 30 °C ou moins pendant 14 jours au maximum
- Protéger le produit du gel
- Protéger SPINRAZA de la lumière en le gardant dans sa boîte jusqu'au moment de son utilisation
- Garder le produit hors de la portée et de la vue des enfants

Pour en savoir davantage au sujet de SPINRAZA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (www.biogen.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 844-483-3360.

Le présent dépliant a été rédigé par Biogen Canada Inc.

Dernière révision : 5 mars 2024