

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS
SUR LE MÉDICAMENT

PrSPINRAZA^{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.
90, chemin Burnhamthorpe Ouest, bureau 1100
Mississauga (Ontario)
L5B 3C3

Date de rédaction :
Le 29 juin 2017

Date de révision :
Le 20 avril 2020

N° de contrôle de la présentation : 228080

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATION ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	16
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	34
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT	35

PrSPINRAZA^{MC}

(nusinersen injectable)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATION ET UTILISATION CLINIQUE

SPINRAZA (nusinersen) est indiqué pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.

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 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.

Adultes : 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 ESSAIS CLINIQUES).

Gériatrie (> 65 ans) :

L'emploi chez les patients de plus de 65 ans n'a fait l'objet d'aucune étude.

CONTRE-INDICATIONS

SPINRAZA (nusinersen) 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.

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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés après sa commercialisation).

Hématologie

Des anomalies au niveau de la coagulation sanguine 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).

Neurologie**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.

Fonction rénale

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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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.

Cardiovasculaire

(voir EFFETS INDÉSIRABLES)

Carcinogenèse et mutagenèse

(voir TOXICOLOGIE)

Fonction sexuelle et reproduction

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

Populations particulières :

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 TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent :

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.

Pédiatrie :

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.

Surveillance et analyses 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie)
- Temps de prothrombine; temps de thromboplastine partielle activée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie)
- Analyses quantitatives ponctuelles de la protéinurie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale)

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de SPINRAZA (nusinersen) chez des nourrissons atteints d'amyotrophie spinale a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (injection simulée) menée chez des enfants symptomatiques (admis à l'étude à l'âge de 1 à 7 mois; groupe SPINRAZA : n = 80, groupe témoin : n = 41), ainsi que dans le cadre d'une étude ouverte de phase II encore en cours chez des enfants symptomatiques (admis à l'étude à l'âge de 1 à 7 mois; n = 20) et d'une étude ouverte de phase II encore en cours chez des enfants atteints d'amyotrophie spinale présymptomatique diagnostiquée par analyse génétique (recevant la première dose à l'âge de 3 à 42 jours; n = 20). L'innocuité de SPINRAZA a aussi été évaluée chez des patients atteints d'amyotrophie spinale à révélation tardive dans le cadre d'une étude de phase III randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (injection simulée) chez des enfants admis à l'étude à l'âge de 2 à 9 ans (groupe SPINRAZA : n = 84, groupe témoin : n = 42), ainsi que dans le cadre d'études ouvertes de phase I et de phase II, maintenant terminées. Les 56 sujets de ces études ouvertes étaient âgés de 2 à 16 ans au moment de la première dose.

Au total, 346 sujets ont été exposés à SPINRAZA pendant les études cliniques, sur une période totale de 6 à 2028 jours (médiane de 627 jours); 227 patients ont été exposés au médicament pendant au moins six mois et 181 y ont été exposés pendant au moins 12 mois. Lors de l'étude contrôlée menée auprès des nourrissons symptomatiques, 58 sujets ont été exposés à SPINRAZA pendant au moins six mois et 28 y ont été exposés pendant 12 mois ou plus. Lors de l'étude contrôlée menée auprès des patients symptomatiques atteints d'AS à révélation tardive, 83 sujets ont été exposés à SPINRAZA pendant au moins six mois et 54 y ont été exposés pendant 12 mois ou plus. 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.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 1 et 2, respectivement. Les effets indésirables signalés dans le cadre des études ouvertes et de l'étude 5 à double insu concordaient 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 1 : 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

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

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 2 : 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

Classification par système ou organe	Terme privilégié	Placebo n = 42	SPINRAZA n = 84
	Tout effet indésirable	42 (100 %)	78 (93 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	15 (36 %)	36 (43 %)
Troubles du système nerveux	Céphalées*	3 (7 %)	24 (29 %)

Classification par système ou organe	Terme privilégié	Placebo n = 42	SPINRAZA n = 84
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements*	5 (12 %)	24 (29 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Épistaxis	0	6 (7 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Dorsalgie*	0	21 (25 %)

*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 croûtées 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.

Effets indésirables du médicament déterminés après sa commercialisation

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des cas d'hydrocéphalie, de méningite aseptique et d'hypersensibilité (sous forme d'œdème de Quincke, d'urticaire ou d'éruption cutanée, par exemple) ont aussi été observés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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).

Les études *in vitro* ont montré que le nusinersen n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des isoenzymes du CYP450.

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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

SPINRAZA (nusinersen) 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. Comme SPINRAZA n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, il est peu probable qu'une modification de la dose soit nécessaire en présence d'insuffisance hépatique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Dose recommandée

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.

Dose omise

Si une dose d'attaque est retardée ou omise, il faut administrer SPINRAZA le plus tôt possible, avec un intervalle d'au moins 14 jours entre les doses, et poursuivre le traitement à la fréquence d'administration prescrite.

Si une dose d'entretien est retardée ou omise, il faut administrer SPINRAZA le plus tôt possible et poursuivre le traitement à la fréquence d'administration prescrite.

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.

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 motoneurones (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.

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.

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 délai médian d'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.

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 / biotransformation : 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 particulières et états pathologiques :

Sexe : Une analyse pharmacocinétique de population a démontré que le sexe n'a aucune influence sur la pharmacocinétique du nusinersen.

Insuffisance rénale et hépatique : La pharmacocinétique du nusinersen en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été étudiée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SPINRAZA se présente dans une fiole à usage unique sous forme de solution injectable limpide et incolore pour administration intrathécale. Chaque fiole contient 5 mL de solution de nusinersen dosée à 2,4 mg/mL.

Composition

SPINRAZA est formulé à un pH avoisinant 7,2. Ses ingrédients sont les suivants :

Volume de liquide céphalorachidien artificiel par 5 mL;
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (0,25 mg),
Phosphate disodique (0,49 mg),
Chlorure de sodium (45,83 mg),
Chlorure de potassium (1,12 mg),
Chlorure de calcium dihydraté (1,03 mg),
Chlorure de magnésium hexahydrate (0,82 mg)
Eau pour préparations injectables

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

Conditionnement

SPINRAZA se vend dans des fioles de type I munies d'un bouchon en bromobutyle, d'un opercule en aluminium et d'une capsule en plastique. Chaque boîte renferme une fiole contenant 5 mL de solution.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

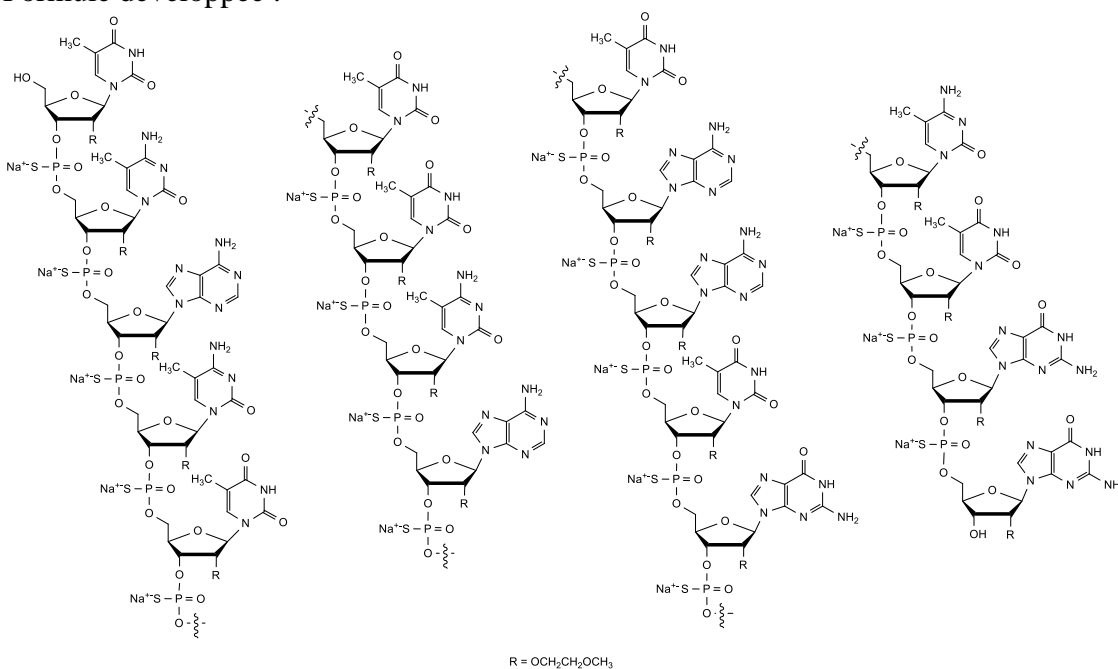
Substance pharmaceutique

Nom propre : nusinersen

Formule moléculaire : $C_{234}H_{323}N_{61}O_{128}P_{17}S_{17}Na_{17}$

Masse moléculaire : 7501,0 uma

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le nusinersen 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 dans un liquide céphalorachidien artificiel. SPINRAZA contient 12,6 mg de nusinersen sodique, équivalant à 12 mg de nusinersen sous forme d'acide libre, et se présente dans une fiole contenant 5 mL de solution.

pH : environ 7,2.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des études

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des sujets inscrits aux études cliniques

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie et durée ¹	Nombre de sujets (n)	Population étudiée
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 Durée de l'étude : ~13 mois; étude interrompue prématurément	121	Sujets le plus susceptibles de présenter une AS de type I Âge médian de survenue des symptômes : 8 semaines (1 à 20 semaines) Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (120), 3 (1) Âge médian au moment de la première dose : 175 jours (30 à 262 jours) Sexe : 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 Durée de l'étude : ~15 mois; étude interrompue prématurément	126	Âge médian de survenue des symptômes : 11 mois (6 à 20 mois) Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (10), 3 (111), 4(3), inconnu (2) Âge médian au moment de la première dose : 3,95 ans (2,1 à 9,2 ans) Sexe : 47 % de sexe masculin 53 % de sexe féminin

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie et durée ¹	Nombre de sujets (n)	Population étudiée
Étude 3 (CS3A)	Étude ouverte de phase II à doses multiples, chez des sujets atteints d'amyotrophie spinale infantile symptomatique [étude terminée]	<p>Cohorte 1 : dose d'attaque proportionnée équivalent à 6 mg et dose d'entretien de 12 mg</p> <p>Cohorte 2 : dose d'attaque proportionnée équivalent à 12 mg et dose d'entretien de 12 mg</p> <p>Dose d'attaque : jours 1, 15 et 85</p> <p>Dose d'entretien : jour 253 et tous les 4 mois par la suite</p> <p>Durée de l'étude : ~3,7 ans; étude interrompue prématurément</p>	20	<p>Sujets le plus susceptibles de présenter une AS de type I ou de type II</p> <p>Âge médian de survenue des symptômes : 56 jours (21 à 154 jours)</p> <p>Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (17), 3 (2), inconnu (1)</p> <p>Âge médian au moment de la première dose : 162 jours (37 à 223 jours)</p> <p>Sexe : 60 % de sexe masculin 40 % de sexe féminin</p>
Étude 4 (NURTURE; CS5; SM201)	Étude ouverte de phase II chez des sujets atteints d'amyotrophie spinale présymptomatique diagnostiquée par analyse génétique [en cours]	<p>Doses d'attaque et d'entretien proportionnées équivalent à 12 mg de nusinersen les jours 1, 15, 29, 64, 183 et tous les 4 mois par la suite.</p> <p>Durée de l'étude : ~8 ans</p>	25	<p>Sujets le plus susceptibles de présenter une AS de type I ou de type II</p> <p>Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (5), 3 (10)</p> <p>Âge médian au moment de la première dose : 22 jours (3 à 42 jours)</p> <p>Sexe : 48 % de sexe masculin 52 % de sexe féminin</p>

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie et durée ¹	Nombre de sujets (n)	Population étudiée
<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 n'avaient pas été admissibles à 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>Durée de l'étude :</p> <p>Partie 1 : ~13 mois, étude interrompue prématurément</p> <p>Partie 2 : ~28 mois</p>	<p>21</p>	<p>Partie 1</p> <p>Âge médian de survenue des symptômes : 5,1 mois (1,8 à 11 mois)</p> <p>Âge de survenue des symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 6 mois : 62 % - > 6 mois : 38 % <p>Nombre de copies du gène SMN2 : 2 (7), 3 (14)</p> <p>Âge médian au moment de la première dose : 17 mois (7 à 53 mois)</p> <p>Sexe : 52 % de sexe masculin 48 % de sexe féminin</p>

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie et durée ¹	Nombre de sujets (n)	Population étudiée
Étude 6 (SHINE; CS11)	Étude de prolongation ouverte de phase III chez des sujets ayant participé à l'étude CS3A, CS3B, CS4 ou CS12 [en cours]	<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>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>Durée de l'étude : ~5 ans après le jour 1 des doses d'entretien</p>	100 atteints d'AS infantile et 170 atteints d'AS à révélation tardive	<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>Nombre de copies du gène SMN2 :</p> <p>Sujets atteints d'AS infantile : 2 (97), 3 (3)</p> <p>Sujets atteints d'AS à révélation tardive : 2 (10), 3 (147), 4 (10), inconnu (3)</p> <p>Âge médian au moment de la première dose :</p> <p>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>Sexe :</p> <p>Sujets atteints d'AS infantile :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 43 % de sexe masculin - 57 % de sexe féminin <p>Sujets atteints d'AS à révélation tardive :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 47 % de sexe masculin - 53 % de sexe féminin

¹Administration intrathécale

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)].

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 n'avaient été admissibles ni à l'étude 1 ni à l'étude 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 délai 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 délai médian 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).

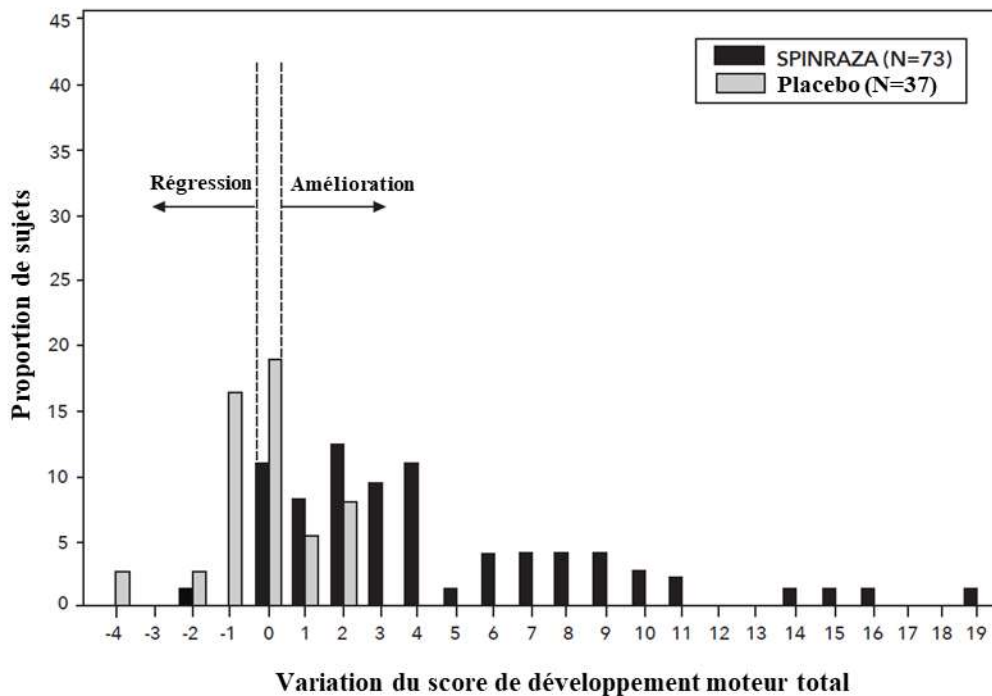
D'après l'ensemble de données sur l'efficacité utilisé pour l'analyse définitive, 51 % des patients sous SPINRAZA ont été qualifiés de répondeurs selon les critères de développement moteur comparativement à 0 % des sujets du groupe placebo ($p < 0,0001$). La proportion de répondeurs a augmenté au fil 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 4 : Critères d'évaluation principaux et secondaires utilisés pour l'analyse définitive – Étude 1

Paramètre d'efficacité	Patients sous SPINRAZA	Patients recevant l'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 %)	17 (46 %)
Proportion ayant obtenu toute amélioration	53 (73 %)	1 (3 %)
Proportion présentant toute régression	5 (7 %)	18 (49 %)

¹Aux 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).

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

³Aux 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).

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

⁵Selon 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.

⁶La 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

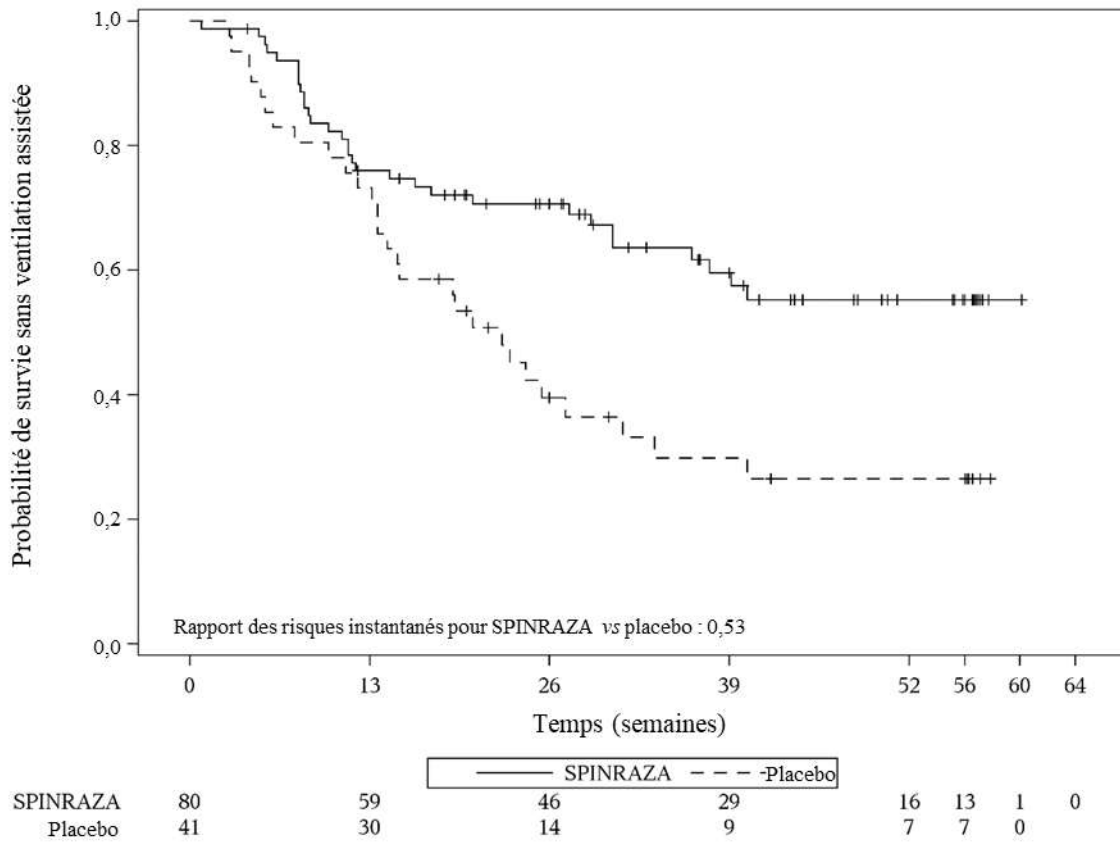
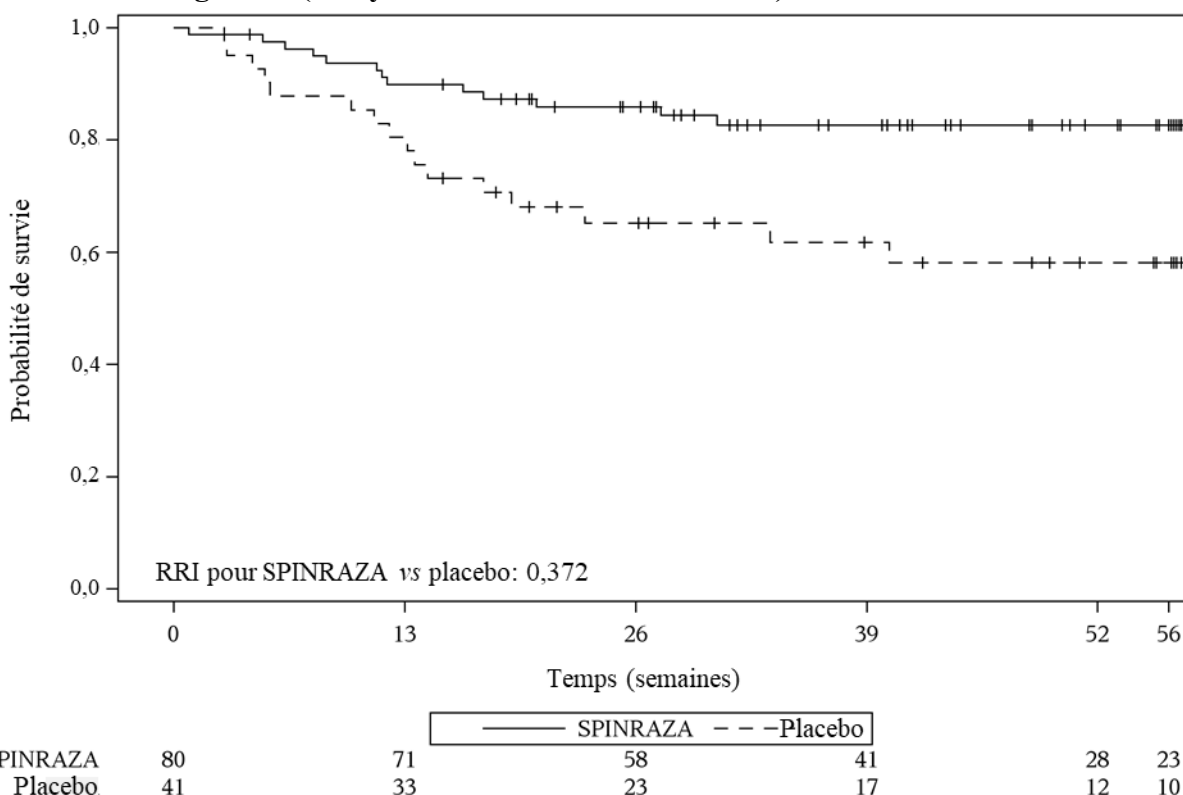


Figure 3 : Survie globale (analyse selon l'intention de traiter) – Étude 1



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 délai médian 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 délai médian 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 5, 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'OMS, ont fait l'objet de tests statistiques en bonne et due forme et sont décrits au tableau 5.

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.

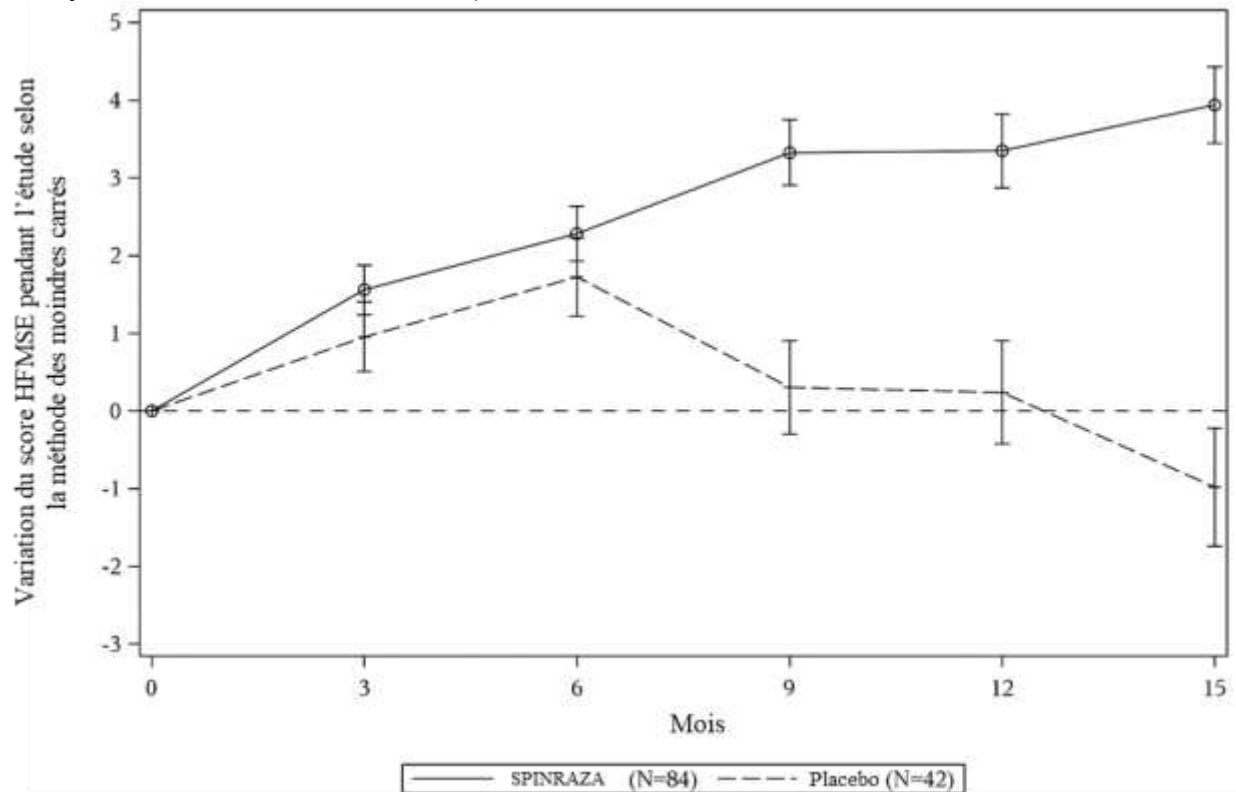
Le nombre de nouvelles acquisitions motrices par sujet au bout de 15 mois était plus élevé dans le groupe SPINRAZA, la différence moyenne selon la méthode des moindres carrés étant de 0,4 entre les deux groupes (valeur p nominale = 0,0001).

Quand le délai 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 = 0,0000001). 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}



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

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

Tableau 5 : Critères d'évaluation principaux et secondaires utilisés pour l'analyse définitive – Étude 2

	Patients sous SPINRAZA	Patients recevant l'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

¹Évaluée 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

²Moyenne calculée par la méthode des moindres carrés

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

⁴Évaluation 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.

⁵D'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 = 20, 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 délai 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'avaler, 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 n'avaient pas été admissibles à 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.

TOXICOLOGIE

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 observés en association avec les doses moyennes ou élevées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pédiatrie).

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.

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas effectué d'études de cancérogénicité à long terme.

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.

RÉFÉRENCES

1. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST *et al.* Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019; 92(21): e2492-506.
2. De Vivo, DC, Bertini, E, Swoboda, KJ *et al.* Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019; 29(11): 842-56.
3. Finkel RS. Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord* 2013;23(2):112-5.
4. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377(18): 1723-32.
5. Glanzman AM, Mazzone E, Main M *et al.* The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):155-61.
6. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP *et al.* Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *J Child Neurol* 2011;26(12):1499-507.
7. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018; 378(7): 625-35.
8. Rigo F, Hua Y, Krainer AR *et al.* Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Cell Biol* 2012;199(1):21-5.
9. Sivo S, Mazzone E, Antonaci L *et al.* Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Neuromuscul Disord* 2015;25(3):212-5.
10. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB *et al.* Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol* 2005;57(5):704-12.
11. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES *et al.* Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027-49.
12. Young SD, Montes J, Kramer SS *et al.* Six-Minute Walk Test is Reliable and Valid in Spinal Muscular Atrophy. *Muscle Nerve.* 2016.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT SPINRAZA nusinersen injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **SPINRAZA** ou à le faire administrer à votre enfant, ainsi qu'avant chaque dose. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical ou de celui de votre enfant et du traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SPINRAZA**. Conservez ce feuillet car vous aurez peut-être besoin de le consulter à nouveau.

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 fait partie d'un groupe de médicaments appelés oligonucléotides antisens. 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 de SPINRAZA?

Ingrédient médicamenteux : nusinersen

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, 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 offert sous les formes posologiques qui suivent :

SPINRAZA se présente dans une fiole à usage unique sous forme de solution injectable limpide et incolore pour administration intrathécale. Chaque fiole contient 5 mL de la solution de nusinersen dosée à 2,4 mg/mL, soit 12 mg dans 5 mL. Chaque boîte contient une fiole.

N'utilisez pas SPINRAZA si :

- vous présentez ou risquez de présenter, ou si votre enfant présente ou risque de présenter, une allergie ou hypersensibilité au nusinersen ou à toute autre composante de la préparation ou du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir SPINRAZA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mises en garde à connaître :**Ponction lombaire**

- Il y a des raisons connues pour lesquelles une ponction lombaire est déconseillée, notamment :
 - une infection de la peau près de l'endroit où s'effectue la ponction lombaire;
 - la possibilité d'une tumeur cérébrale et d'une pression plus forte à l'intérieur du crâne;
 - des problèmes de coagulation sanguine persistants;
 - des lésions ou dommages temporaires portant atteinte à la moelle épinière.

Grossesse, allaitement et fécondité

SPINRAZA n'a jamais été utilisé chez des femmes enceintes. Demandez à votre médecin de vous conseiller sur l'utilisation de SPINRAZA si :

- vous êtes enceinte;
- vous allaitez;
- vous croyez être enceinte ou prévoyez le devenir.

Problèmes de coagulation et risque de saignement

Après avoir reçu des médicaments semblables à SPINRAZA, certains patients ont présenté :

- une coagulation sanguine anormale;
- une quantité anormale ou très peu élevée de plaquettes, les cellules sanguines responsables d'arrêter le saignement.

Lors d'une étude clinique, certains des patients recevant SPINRAZA ont présenté de façon intermittente une numération plaquettaire plus basse que la normale, sans qu'il y ait d'anomalie dans la coagulation sanguine.

Il se peut que des complications hémorragiques surviennent pendant que vous ou votre enfant recevez SPINRAZA. Le médecin demandera des analyses sanguines pour vérifier la coagulation. Des analyses de sang seront effectuées avant le début du traitement par SPINRAZA et à tout autre moment où votre médecin jugera nécessaire de le faire.

Risque d'atteinte rénale

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.

Lors d'une étude clinique, certains des patients recevant SPINRAZA ont présenté des taux plus élevés de protéines dans l'urine. 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.

Le médecin surveillera l'état de fonctionnement des reins en faisant analyser votre urine (ou celle de votre enfant). Les analyses d'urine seront effectuées avant le début du traitement par SPINRAZA et à tout autre moment où le médecin jugera nécessaire de le faire.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

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 utiliser SPINRAZA :

- 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.
- Cette ponction sera effectuée par un fournisseur de soins de santé ayant de l'expérience dans ce type d'intervention.
- L'injection durera une à trois minutes.
- On donne parfois un autre médicament au patient pour l'aider à se détendre ou pour l'endormir.
- Si vous avez des questions concernant l'administration de SPINRAZA, adressez-les à votre fournisseur de soins de santé.

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous ou votre enfant devrez continuer à utiliser SPINRAZA. Ne cessez pas le traitement par SPINRAZA à moins que le médecin vous dise de le faire.

Dose habituelle :

La dose 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 :

Aucune surdose ne s'est produite avec SPINRAZA.

Si vous croyez avoir reçu trop de SPINRAZA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous ou votre enfant ne parvenez pas à recevoir SPINRAZA au moment prévu, communiquez avec votre médecin de façon que la dose de SPINRAZA puisse être administrée le plus tôt possible.

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

Comme tous les médicaments, SPINRAZA peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Contactez votre médecin ou le personnel infirmier si vous remarquez l'un ou l'autre de ces effets. N'essayez pas de les traiter vous-même.

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

Les effets secondaires probablement attribuables à la ponction lombaire comprenaient les suivants :

- Douleur dans le dos
- Étourdissements
- Nausées ou vomissements
- Mal de tête
- Douleur pendant l'injection
- Infections graves

Effets secondaires supplémentaires :

- Hydrocéphalie (accumulation excessive de liquide dans le crâne)
 - symptômes possibles : augmentation de la taille de la tête ou bombement de l'espace membraneux au sommet du crâne (fontanelle) chez les nourrissons; diminution du niveau de conscience; nausées, vomissements ou mal de tête persistants
- Méningite aseptique (non causée par une infection; aussi appelée méningite à liquide clair)
 - symptômes possibles : mal de tête, photophobie, raideur du cou, nausées, vomissements
- Hypersensibilité (une réaction allergique ou de type allergique, notamment sous forme d'enflure, d'éruption cutanée ou de démangeaison)

Avertissez votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des effets secondaires énumérés.

Communiquez avec votre médecin si vous ou votre enfant présentez un effet secondaire qui vous préoccupe ou qui ne disparaît pas.

D'autres effets secondaires pourraient survenir pendant le traitement par SPINRAZA. Si vous avez un symptôme qui vous préoccupe ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave suffisamment pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada par l'un des moyens suivants tout effet secondaire que vous soupçonnez d'être associé à l'utilisation des produits de santé :

- Consulter la page dans le site Web <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php> qui explique comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- Téléphoner au numéro sans frais 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 :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié dans le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) et le site Web du fabricant à l'adresse www.biogen.ca.

Le présent dépliant a été rédigé par Biogen Canada Inc.

Dernière révision : le 20 avril 2020