

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spinraza 12 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 5 mL contient du nusinersen sodique équivalant à 12 mg de nusinersen.
Chaque mL contient 2,4 mg de nusinersen.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore limpide de pH 7,2 environ.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spinraza est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Spinraza ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale (SMA).

La décision de traiter doit être fondée sur l'évaluation au cas par cas par un spécialiste du rapport bénéfice-risque du traitement par le nusinersen pour le patient. Les patients présentant une hypotonie et une insuffisance respiratoire sévères à la naissance, chez lesquels Spinraza n'a pas été étudié, peuvent ne pas présenter de bénéfice cliniquement significatif en raison du déficit grave en protéine SMN.

Posologie

Spinraza est administré par voie intrathécale par ponction lombaire.

La dose recommandée est de 12 mg (5 mL) par administration.

Le traitement par Spinraza doit débuter le plus tôt possible après le diagnostic, avec 4 doses de charge aux jours 0, 14, 28 et 63. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les 4 mois.

Durée de traitement

Il n'existe pas de données sur l'efficacité à long terme de ce médicament. La nécessité de la poursuite du traitement doit être évaluée régulièrement et envisagée au cas par cas en fonction du tableau clinique et de la réponse du patient au traitement.

Doses omises ou reportées

En cas d'omission ou de report d'une dose de charge, Spinraza doit être administré dès que possible, avec un intervalle d'au moins 14 jours entre les doses, et le traitement doit être poursuivi à la fréquence prescrite. En cas d'omission ou de report d'une dose d'entretien, Spinraza doit être administré dès que possible et le traitement poursuivi avec une injection tous les 4 mois.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Spinraza n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. La sécurité et l'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été établies et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Insuffisance hépatique

Spinraza n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Spinraza n'est pas métabolisé dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450 ; il est donc peu probable qu'une adaptation de la dose soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Mode d'administration

Le traitement doit être administré par des professionnels de santé expérimentés dans la réalisation des ponctions lombaires.

Spinraza est administré par injection intrathécale en bolus en 1 à 3 minutes à l'aide d'une aiguille pour rachianesthésie. L'injection ne doit pas être effectuée au niveau de zones cutanées présentant des signes d'infection ou d'inflammation. Avant l'administration de Spinraza, il est recommandé de prélever le volume de liquide céphalo-rachidien (LCR) équivalent au volume de Spinraza à injecter.

Une sédation peut être nécessaire pour administrer Spinraza en fonction de l'état clinique du patient. L'échographie (ou une autre technique d'imagerie) peut être envisagée pour guider l'injection intrathécale de Spinraza, en particulier chez les jeunes patients et chez les patients présentant une scoliose. Une technique aseptique doit être utilisée pour la préparation et l'administration de Spinraza ; se reporter aux instructions d'utilisation à la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ponction lombaire

Il existe un risque de survenue d'effets indésirables dans le cadre de la ponction lombaire (par exemple céphalées, dorsalgies, vomissements ; voir rubrique 4.8). Les difficultés éventuelles de cette voie d'administration peuvent être observées chez les patients très jeunes et chez les patients présentant une scoliose. L'échographie (ou une autre technique d'imagerie) peut être envisagée à l'appréciation du médecin pour guider l'injection intrathécale de Spinraza.

Thrombopénie et anomalies de la coagulation

Des anomalies de la coagulation et une thrombopénie, y compris une thrombopénie aiguë sévère, ont été observées après l'administration d'autres oligonucléotides antisens par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Une numération plaquettaire et des tests de la coagulation doivent être envisagés avant l'administration de Spinraza si le tableau clinique le justifie.

Toxicité rénale

Une toxicité rénale a été observée après l'administration d'autres oligonucléotides antisens par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Un dosage des protéines urinaires (de préférence sur un échantillon des premières urines du matin) est recommandé si le tableau clinique le justifie. En cas de protéinurie élevée persistante, un autre dosage doit être envisagé.

Hydrocéphalie

Des cas d'hydrocéphalie communicante non liée à une méningite ou à une hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par le nusinersen depuis la commercialisation. Une dérivation ventriculo-péritonéale a été mise en place chez certains de ces patients. Chez les patients présentant une altération de la conscience, un bilan pour le diagnostic d'hydrocéphalie doit être envisagé. Les bénéfices et les risques du traitement par le nusinersen chez les patients porteurs d'une dérivation ventriculo-péritonéale ne sont pas connus actuellement et le maintien du traitement doit être évalué attentivement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Des études *in vitro* ont indiqué que le nusinersen n'est ni un inducteur ni un inhibiteur du métabolisme faisant intervenir le CYP450. Les études *in vitro* indiquent une faible probabilité d'interactions avec le nusinersen en relation avec un mécanisme de compétition pour la liaison aux protéines plasmatiques ou avec un mécanisme de compétition ou d'inhibition avec les transporteurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du nusinersen chez la femme enceinte sont inexistantes ou limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Spinraza pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le nusinersen ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de ne pas utiliser le traitement avec Spinraza.

Fertilité

Dans les études de toxicologie chez l'animal, il n'a pas été observé d'effets sur la fertilité chez le mâle ou la femelle (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données concernant les effets potentiels sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Spinraza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité de Spinraza est basée sur deux études cliniques de phase III menées chez des nourrissons (étude CS3B) et des enfants (étude CS4) atteints de SMA, ainsi que sur une étude de phase II menée chez des nourrissons et des enfants atteints de SMA (étude CS7) et des études en ouvert incluant des nourrissons présymptomatiques (étude CS5) ayant un diagnostic génétique de SMA et des nourrissons et enfants atteints de SMA. L'étude CS11 a inclus des nourrissons et des enfants chez lesquels la SMA a été d'apparition plus tardive, notamment ceux issus des études CS3B, CS4 et CS12. Sur les 346 patients ayant reçu Spinraza pendant une durée allant jusqu'à 5 ans, 258 patients ont été traités pendant au moins un an.

Liste tabulée des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 1 : Effets indésirables liés à la ponction lombaire rapportés dans l'étude CS4 (SMA d'apparition plus tardive) avec une incidence supérieure d'au moins 5 % chez les patients traités par Spinraza que chez les patients du groupe de traitement simulé

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Catégorie de fréquence dans le groupe Spinraza, n = 84
Affections du système nerveux	Céphalées*	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements*	Très fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies*	Très fréquent

* Effets indésirables jugés comme étant liés à la ponction lombaire. Ces événements peuvent être considérés comme des manifestations du syndrome post-ponction lombaire.

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Des effets indésirables ont été identifiés lors de l'utilisation de Spinraza depuis la commercialisation. Chez des patients traités par Spinraza administré par ponction lombaire, une infection grave telle qu'une méningite, a été observée. Des cas d'hydrocéphalie communicante et de méningite aseptique ont également été rapportés. La fréquence de ces effets indésirables est indéterminée car ils ont été notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Des effets indésirables associés à l'administration de Spinraza par ponction lombaire ont été observés. Dans la majorité des cas, ils ont été rapportés dans les 72 heures suivant l'acte. L'incidence et la sévérité de ces événements sont conformes avec celles attendues lors d'une ponction lombaire. Il n'a pas été observé de complications graves des ponctions lombaires, telles que des infections graves, dans les études cliniques de Spinraza.

Certains événements indésirables fréquemment associés à une ponction lombaire (par exemple céphalées et dorsalgies) ne pouvaient pas être évalués dans la population de nourrissons exposés à Spinraza en raison de la communication limitée dans cette tranche d'âge.

Immunogénicité

La réponse immunitaire au nusinersen a été déterminée chez 346 patients dont les échantillons plasmatiques prélevés à l'inclusion et après le début de l'étude ont été analysés pour la recherche d'anticorps anti-médicament (AAM). L'incidence des AAM a été globalement faible, avec au total 15 patients (4 %) classés comme positifs pour les AAM, parmi lesquels 4 présentaient une réponse

thérapeutique transitoire, 5 une réponse persistante et 6 une réponse ne pouvant pas être classée comme transitoire ou persistante au moment du gel des données. L'impact de l'immunogénicité sur la sécurité n'a pas été formellement analysé car le nombre des patients présentant des AAM était faible. Cependant, les données de sécurité individuelles des patients ayant développé des AAM sous traitement ont été examinées et aucun EI d'intérêt n'a été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'a pas été rapporté de cas de surdosage associé à des effets indésirables dans les études cliniques.

En cas de surdosage, des traitements symptomatiques doivent être dispensés, avec la consultation d'un médecin et une surveillance étroite de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les troubles du système musculosquelettique, Code ATC : M09AX07

Mécanisme d'action

Le nusinersen est un oligonucléotide antisens (AON) qui augmente le pourcentage d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique messenger (ARNm) du gène codant pour la protéine SMN2 (*survival motor neurone 2* – protéine de survie des motoneurones) en se liant à un site d'inactivation de l'épissage intronique (ISS-N1) présent dans l'intron 7 de l'ARN pré-messenger (pré-ARNm) de *SMN2*. Par sa liaison, l'AON déplace les facteurs d'épissage, ce qui inhibe normalement l'épissage. Le déplacement de ces facteurs entraîne la rétention de l'exon 7 dans l'ARNm de *SMN2* et lorsque l'ARNm de *SMN2* est synthétisé, il peut donc être traduit en protéine SMN fonctionnelle de pleine longueur.

L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire progressive due à des mutations du gène *SMN1* dans le chromosome 5q. Un second gène, *SMN2*, situé près de *SMN1*, est responsable de la synthèse d'une faible quantité de protéine SMN. La SMA est un tableau clinique dont la gravité de la maladie est liée au faible nombre de copies du gène *SMN2* présentes et à la précocité d'apparition des symptômes.

Efficacité et sécurité cliniques

Patients symptomatiques

Forme infantile

L'étude CS3B (ENDEAR) était une étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre traitement simulé, menée chez 121 nourrissons symptomatiques âgés de 7 mois ou moins ayant un diagnostic de SMA (apparition des symptômes avant l'âge de 6 mois). L'étude CS3B visait à évaluer l'effet de Spinraza sur la fonction motrice et la survie. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Spinraza (selon le schéma posologique autorisé) ou des injections simulées, avec une durée de traitement allant de 6 à 442 jours.

L'âge médian d'apparition des signes et symptômes cliniques de SMA était de respectivement 6,5 semaines et 8 semaines chez les patients traités par Spinraza et les patients du groupe recevant le traitement simulé, 99 % des patients étant porteurs de deux copies du gène *SMN2* et donc considérés comme très susceptibles de développer une SMA de type I. L'âge médian auquel les patients ont reçu la première dose était de 164,5 jours chez les patients traités et de 205 jours chez les patients du groupe de traitement simulé. Les caractéristiques cliniques initiales étaient très similaires chez les patients traités par Spinraza et les patients du groupe de traitement simulé, à l'exception du fait que par rapport aux patients du groupe de traitement simulé, il était observé à l'inclusion chez les patients traités par Spinraza des taux plus élevés de respiration paradoxale (89 % *versus* 66 %), de pneumonie ou de symptômes respiratoires (35 % *versus* 22 %), de difficultés de déglutition ou d'alimentation (51 % *versus* 29 %) et de nécessité d'une assistance respiratoire (26 % *versus* 15 %).

Lors de l'analyse finale, le pourcentage de patients ayant atteint la définition de répondeur en termes d'étapes du développement moteur était significativement plus élevé dans le groupe Spinraza (51 %) que dans le groupe de traitement simulé (0 %) ($p < 0,0001$). Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au décès ou à la mise sous ventilation permanente (ventilation pendant ≥ 16 heures par jour en continu pendant plus de 21 jours en l'absence d'événement aigu réversible ou trachéotomie). Des résultats statistiquement significatifs par rapport au score initial ont été observés chez les patients du groupe Spinraza par rapport aux patients du groupe de traitement simulé sur la survie sans événement, la survie globale, le pourcentage de patients répondant à la définition de répondeur pour les étapes du développement moteur et le pourcentage de patients obtenant une amélioration d'au moins 4 points du score d'évaluation de la fonction motrice CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*) (tableau 2).

Dans la population d'analyse de l'efficacité, 18 patients (25 %) du groupe Spinraza et 12 patients (32 %) du groupe de traitement simulé ont eu besoin d'une ventilation permanente. Sur ces patients, 6 (33 %) du groupe Spinraza et 0 (0 %) du groupe de traitement simulé répondaient aux critères définis par le protocole de répondeur pour les étapes du développement moteur.

Tableau 2 : Résultats des critères d'évaluation principal et secondaires lors de l'analyse finale – Étude CS3B

Paramètre d'efficacité	Patients traités par Spinraza	Patients recevant le traitement simulé
Survie		
Survie sans événement²		
Nombre de patients décédés ou placés sous ventilation permanente	31 (39 %)	28 (68 %)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,53 (0,32 ; 0,89)	
Valeur p ⁶	p = 0,0046	
Survie globale²		
Nombre de patients décédés	13 (16 %)	16 (39 %)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,37 (0,18 ; 0,77)	
Valeur p ⁶	p = 0,0041	

Paramètre d'efficacité	Patients traités par Spinraza	Patients recevant le traitement simulé
Fonction motrice		
Étapes du développement moteur³		
Pourcentage répondant aux critères prédéfinis de répondeur en termes d'atteinte des étapes du développement moteur (HINE section 2) ^{4,5}	37 (51 %)¹ p < 0,0001	0 (0 %)
Pourcentage au jour 183	41 %	5 %
Pourcentage au jour 302	45 %	0 %
Pourcentage au jour 394	54 %	0 %
Pourcentage présentant une amélioration du score total des étapes du développement moteur	49 (67 %)	5 (14 %)
Pourcentage présentant une détérioration du score total des étapes du développement moteur	1 (1 %)	8 (22 %)
CHOP INTEND³		
Pourcentage obtenant une amélioration de 4 points	52 (71 %) p < 0,0001	1 (3 %)
Pourcentage présentant une détérioration de 4 points	2 (3 %)	17 (46 %)
Pourcentage obtenant tout niveau d'amélioration	53 (73 %)	1 (3 %)
Pourcentage présentant tout niveau de détérioration	5 (7 %)	18 (49 %)

¹ L'étude CS3B a été arrêtée après une analyse statistique positive du critère d'évaluation principal lors de l'analyse intermédiaire (un pourcentage significativement plus élevé de patients a atteint la définition de répondeur en termes d'étapes du développement moteur dans le groupe Spinraza (41 %) que dans le groupe de traitement simulé (0 %) [p < 0,0001]).

² Lors de l'analyse finale, la survie sans événement et la survie globale ont été évaluées sur la population en intention de traiter (ITT, Spinraza n = 80 ; traitement simulé n = 41).

³ Lors de l'analyse finale, les analyses des scores CHOP INTEND et des étapes du développement moteur ont été effectuées sur la population d'analyse de l'efficacité (Spinraza n=73 ; traitement simulé n=37).

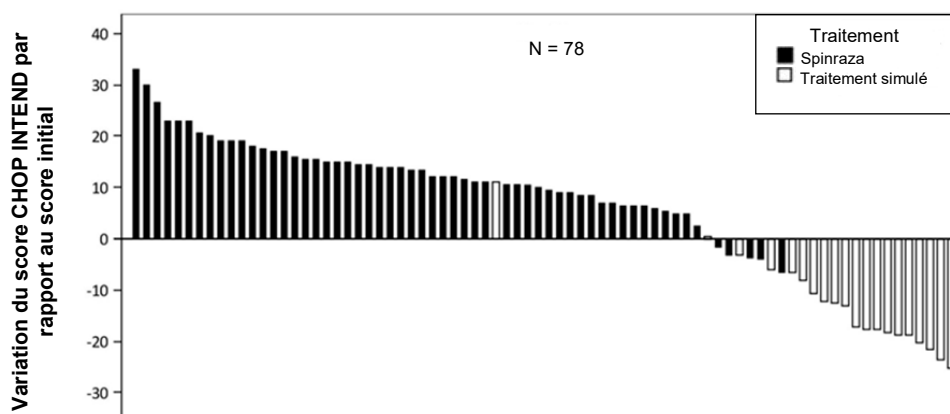
⁴ Évalué lors de la visite du jour 183, du jour 302 et du jour 394 en fonction de la date la plus éloignée de la visite initiale.

⁵ Selon l'échelle *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) section 2 : patient présentant une augmentation ≥ 2 points [ou score maximal] de la capacité à donner des coups de pied OU une augmentation ≥ 1 point pour les étapes du développement moteur contrôle de la tête, se retourner, s'asseoir, marcher à quatre pattes, se tenir debout ou marcher ET une amélioration au lieu de détérioration dans plus de catégories d'étapes du développement moteur) défini comme répondeur pour cette analyse principale.

⁶ Selon un test du log-rank avec stratification en fonction de l'ancienneté de la maladie.

La figure 1 présente l'ampleur de l'amélioration du score CHOP INTEND (variation par rapport au score initial chez chaque patient).

Figure 1 : Variation du score CHOP INTEND entre l'état lors de la visite initiale et lors de la visite du jour 183, du jour 302 et du jour 394 en fonction de la date la plus éloignée de la visite initiale – Étude Enderar /CS3B (population d'analyse de l'efficacité [ES, *efficacy set*])



Note 1 : Les barres les plus courtes sur la ligne 0 indiquent la valeur 0.

Note 2 : Sur les 110 patients de la population d'analyse de l'efficacité (ES), 29 sont décédés (13 [18 %] dans le groupe Spinraza et 16 [43 %] dans le groupe de traitement simulé) et 3 sont sortis de l'étude pour une raison autre que le décès (2 [3 %] dans le groupe Spinraza et 1 [3 %] dans le groupe de traitement simulé) et n'ont donc pas été inclus dans cette analyse de la population ES.

Pour permettre un suivi à long terme de ces patients, 89 patients (Spinraza : n = 65 ; traitement simulé : n = 24) ont été inclus dans l'étude CS11 (SHINE) à l'issue de l'étude CS3B. L'étude CS11 était une étude d'extension en ouvert menée chez des patients atteints de SMA et ayant précédemment participé aux autres études cliniques sur Spinraza. Dans l'étude CS11, tous les patients ont reçu Spinraza et la durée du traitement était comprise entre 65 et 592 jours (médiane de 289 jours) au moment de l'analyse intermédiaire. Des améliorations de la fonction motrice ont été observées chez les patients ayant commencé le traitement par Spinraza dans l'étude CS3B, ainsi que chez ceux ayant commencé le traitement par Spinraza dans l'étude CS11 (figure 3), le bénéfice le plus important ayant été observé chez ceux pour qui l'instauration du traitement avait été plus précoce. Chez les patients sans ventilation permanente à l'inclusion dans l'étude CS11, une majorité était toujours en vie et sans ventilation permanente au moment de l'analyse intermédiaire.

Chez les patients randomisés pour recevoir Spinraza dans l'étude CS3B et inclus dans l'étude CS11, le délai médian jusqu'au décès ou à la ventilation permanente était de 73 semaines. Au moment de l'analyse intermédiaire de l'étude CS11, 61 des 65 patients (94 %) étaient toujours en vie. Parmi les 45 patients n'ayant pas atteint la définition de ventilation permanente dans l'étude CS3B, 38 patients (84 %) étaient toujours en vie et sans ventilation permanente dans l'étude CS11 au moment de l'analyse intermédiaire. Une nouvelle amélioration des scores totaux moyens du développement moteur (HINE section 2) (2,1 ; ET 4,36 ; n = 22) et CHOP INTEND (4,68 ; ET 3,993 ; n = 22) a été observée entre l'inclusion et le jour 304 de l'étude CS11.

Les patients ayant commencé le traitement par Spinraza lors de l'étude CS11 (n = 24 ; groupe de traitement simulé dans l'étude CS3B) présentaient un âge médian de 17,8 mois (intervalle 10 – 23 mois) et un score CHOP INTEND moyen de 17,25 (intervalle 2,0 – 46,0) à l'inclusion dans l'étude CS11. Au moment de l'analyse intermédiaire, 22 de ces 24 patients (92 %) étaient toujours en vie. Parmi les 12 patients (50 %) n'ayant pas atteint la définition de ventilation permanente dans l'étude CS3B, 7 (58 %) étaient toujours en vie et sans ventilation permanente dans l'étude CS11. Le délai médian jusqu'au décès ou jusqu'à la ventilation permanente était de 50,9 semaines après instauration du traitement par Spinraza dans l'étude CS11. Une amélioration des scores totaux moyens du développement moteur (HINE section 2) (1,2 ; ET 1,8 ; n = 12) et CHOP INTEND (3,58 ; ET 7,051 ; n = 12) a été observée entre l'inclusion et le jour 304 de l'étude CS11.

Ces résultats sont corroborés par une étude de phase II en ouvert menée chez des patients ayant un diagnostic de SMA symptomatiques (CS3A). L'âge médian d'apparition des signes et symptômes cliniques était de 56 jours et les patients étaient porteurs de deux copies (n = 17) ou de trois copies

(n = 2) du gène *SMN2* (nombre de copies inconnu pour un patient). Les patients de cette étude étaient considérés comme très susceptibles de développer une SMA de type I. L'âge médian lors de la première dose était de 162 jours.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant une amélioration dans une ou plusieurs catégories d'étapes du développement moteur (selon l'échelle HINE section 2 : augmentation ≥ 2 points [ou score maximal] de la capacité à donner des coups de pied ou de la préhension volontaire OU augmentation ≥ 1 point pour les étapes du développement moteur contrôle de la tête, se retourner, s'asseoir, marcher à quatre pattes, se tenir debout ou marcher). Douze des 20 patients (60 %) de l'étude avaient atteint le critère principal, avec une amélioration de l'atteinte moyenne des étapes du développement moteur au cours du temps. Il a été observé une amélioration du score CHOP INTEND moyen au cours du temps entre l'inclusion et le jour 1 072 (variation moyenne de 21,30). Au total, 11 patients sur 20 (55 %) avaient atteint le critère d'augmentation ≥ 4 points du score CHOP INTEND total lors de leur dernière visite de l'étude. Parmi les 20 patients inclus, 11 (55 %) étaient toujours en vie et sans ventilation permanente lors de la dernière visite. Quatre patients répondaient aux critères de ventilation permanente et 5 patients étaient décédés pendant l'étude.

Forme d'apparition plus tardive

L'étude CS4 (CHERISH) était une étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre traitement simulé, menée chez 126 patients symptomatiques présentant une SMA d'apparition plus tardive (apparition des symptômes après l'âge de 6 mois). Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Spinraza (administration de trois doses de charge puis de doses d'entretien tous les 6 mois) ou des injections simulées, avec une durée de traitement allant de 324 à 482 jours. L'âge médian lors de la sélection était de 3 ans et l'âge médian lors de l'apparition des signes et symptômes cliniques de SMA était de 11 mois. La majorité des patients (88 %) étaient porteurs de trois copies du gène *SMN2* (deux copies chez 8 % des patients, quatre copies chez 2 % et nombre de copies inconnu chez 2 %). Lors de l'inclusion, les patients avaient un score moyen de l'échelle HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) de 21,6 un score moyen du test de fonction des membres supérieurs RULM (*Revised Upper Limb Module*) de 19,1, tous les patients avaient atteint l'étape de s'asseoir seul et aucun patient n'avait atteint l'étape de marcher sans assistance. Les patients de cette étude étaient considérés comme très susceptibles de développer une SMA de type II ou III. Les caractéristiques cliniques initiales étaient généralement comparables, à l'exception d'un déséquilibre dans le pourcentage de patients ayant déjà atteint l'étape de se tenir debout sans soutien (13 % des patients du groupe Spinraza et 29 % des patients du groupe de traitement simulé) ou de marcher avec une assistance (24 % des patients du groupe Spinraza et 33 % des patients du groupe de traitement simulé).

Lors de l'analyse finale, il a été observé une amélioration statistiquement significative du score HFMSE au mois 15 par rapport au score initial dans le groupe traité par Spinraza (tableau 3, figure 2) par rapport au groupe de traitement simulé. L'analyse a été effectuée sur la population ITT (Spinraza : n = 84 ; traitement simulé : n = 42) et les données HFMSE après l'inclusion chez les patients sans visite du mois 15 ont été imputées selon la méthode d'imputation multiple. Une analyse du sous-groupe de patients de la population ITT qui avaient des valeurs observées au mois 15 a montré des résultats similaires, statistiquement significatifs. Chez ceux qui avaient des valeurs observées au mois 15, le pourcentage de patients présentant une amélioration du score HFMSE total était plus élevé dans le groupe traité par Spinraza (73 % *versus* 41 % respectivement) et le pourcentage de patients présentant une détérioration du score était plus faible dans le groupe traité par Spinraza (23 % *versus* 44 % respectivement) que dans le groupe de traitement simulé. Les critères d'évaluation secondaires incluant les mesures fonctionnelles et l'atteinte des étapes du développement moteur de l'OMS ont fait l'objet de tests statistiques formels et sont présentés dans le tableau 3

L'amélioration de la fonction motrice a été plus précoce et plus importante lorsque le traitement était instauré rapidement après l'apparition des symptômes que lorsque sa mise en route était différée ; cependant, les deux groupes ont obtenu un bénéfice par rapport aux patients recevant le traitement simulé.

Tableau 3 : Résultats des critères d'évaluation principal et secondaires lors de l'analyse finale – Étude CS4¹

	Patients traités par Spinraza	Patients recevant le traitement simulé
Score HFMSE Variation du score HFMSE total au mois 15 par rapport au score initial ^{1,2,3}	3,9 (IC à 95 % : 3,0 ; 4,9) p = 0,0000001	-1,0 (IC à 95 % : -2,5 ; 0,5)
Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 3 points au mois 15 par rapport au score initial ²	56,8 % (IC à 95 % : 45,6 ; 68,1) p = 0,0006 ⁵	26,3 % (IC à 95 % : 12,4 ; 40,2)
RULM Variation moyenne du score RULM total au mois 15 par rapport au score initial ^{2,3}	4,2 (IC à 95 % : 3,4 ; 5,0) p = 0,0000001 ⁶	0,5 (IC à 95 % : -0,6 ; 1,6)
Étapes de développement moteur de l'OMS Pourcentage de patients ayant atteint de nouvelles étapes du développement moteur au mois 15 ⁴	19,7 % (IC à 95 % : 10,9 ; 31,3) p = 0,0811	5,9 % (IC à 95 % : 0,7 ; 19,7)

¹ L'étude CS4 a été arrêtée après une analyse statistique positive du critère d'évaluation principal lors de l'analyse intermédiaire (une amélioration statistiquement significative du score HFMSE par rapport au score initial a été observée chez les patients traités par Spinraza comparativement aux patients recevant le traitement simulé [Spinraza *versus* traitement simulé : 4,0 *versus* -1,9 ; p = 0,0000002]).

² Évalués sur la population en intention de traiter (Spinraza : n = 84 ; traitement simulé : n = 42) ; les données des patients sans visite du mois 15 ont été imputées selon la méthode d'imputation multiple.

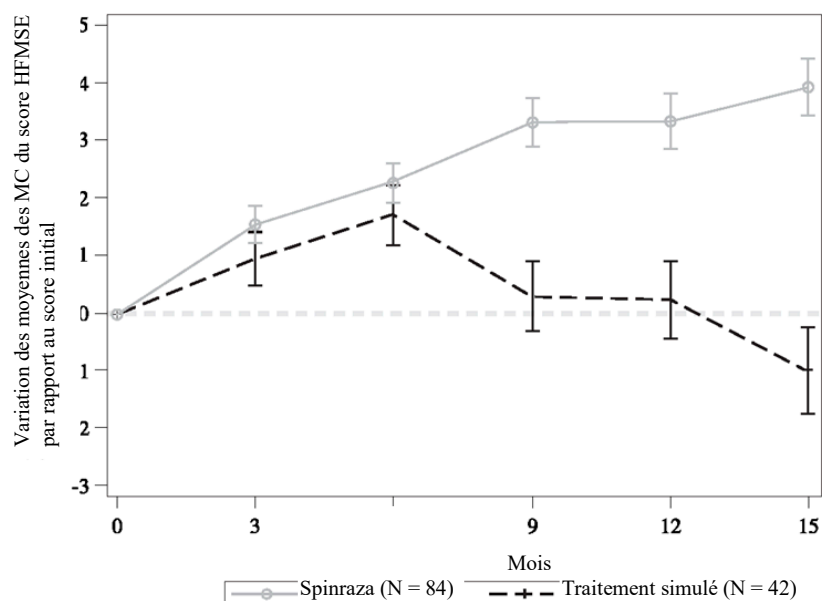
³ Moyenne des moindres carrés.

⁴ Évaluées sur la population d'analyse de l'efficacité au mois 15 (Spinraza : n = 66 ; traitement simulé : n = 34) ; les analyses sont basées sur les données imputées lorsque des données sont manquantes.

⁵ Sur la base d'une régression logistique avec effet du traitement et ajustement pour l'âge de chaque patient lors de la sélection et son score HFMSE lors de l'inclusion.

⁶ Valeur p nominale.

Figure 2 : Variation moyenne du score HFMSE au cours du temps par rapport au score initial dans l'analyse finale (ITT) – Étude CS4 ^{1,2}



¹ Chez les patients sans visite du mois 15, les données ont été imputées selon la méthode d'imputation multiple.

² Les barres d'erreur indiquent \pm erreur type.

À l'issue de l'étude CS4 (CHERISH), 125 patients ont été inclus dans l'étude CS11 (SHINE) dans laquelle tous les patients recevaient Spinraza. La durée du traitement allait de 74 à 474 jours (médiane de 250 jours) au moment de l'analyse intermédiaire. Une majorité des patients traités par Spinraza a montré une stabilisation ou une amélioration de la fonction motrice, le bénéfice le plus important étant observé chez ceux pour qui l'instauration du traitement avait été plus précoce.

Les patients ayant débuté le traitement par Spinraza dans l'étude CS4 (n = 39) ont présenté une stabilisation ou une amélioration supplémentaire des scores HFMSE (0,2 ; ET 3,06) et RULM (0,7 ; ET 2,69) moyens entre l'inclusion et le jour 265 de l'étude CS11.

L'âge médian des patients ayant débuté le traitement par Spinraza lors de l'étude CS11 (n = 20) était de 4,0 ans (intervalle 3 – 8 ans). Parmi ces patients, une stabilisation ou une amélioration des scores HFMSE (1,4 ; ET 4,02) et RULM (2,1 ; ET 2,56) moyens a été observée entre l'inclusion et le jour 265 de l'étude CS11.

Ces résultats sont corroborés par deux études en ouvert (études CS2 et CS12). L'analyse a inclus 28 patients qui avaient reçu leur première dose dans l'étude CS2 et sont ensuite entrés dans la phase d'extension, l'étude CS12. Les patients inclus dans les études étaient âgés de 2 à 15 ans au moment de la première dose. Sur les 28 patients, trois étaient âgés d'au moins 18 ans lors de leur dernière visite. Un des 28 patients était porteur de deux copies du gène *SMN2*, 21 patients étaient porteurs de trois copies et 6 de quatre copies.

Les patients ont été évalués pendant une période de traitement de 3 ans. Il a été observé une amélioration maintenue chez les patients atteints de SMA de type II, qui présentaient une amélioration moyenne du score HFMSE par rapport au score initial de 5,1 points (écart-type [ET] 4,05, n = 11) au jour 253 et de 9,1 points (ET 6,61, n = 9) au jour 1 050. Le score total moyen était de 26,4 (ET 11,91) au jour 253 et de 31,3 (ET 13,02) au jour 1 050, sans plateau constaté. Les patients atteints de SMA de type III ont présenté une amélioration moyenne du score HFMSE par rapport au score initial de 1,3 point (ET 1,87, n = 16) au jour 253 et de 1,2 point (ET 4,64, n = 11) au jour 1 050. Le score total moyen était de 49,8 (ET 12,46) au jour 253 et de 52,6 (ET 12,78) au jour 1 050.

Chez les patients atteints de SMA de type II, le test RULM a montré une amélioration moyenne de 1,9 point (ET 2,68, n = 11) au jour 253 et de 3,5 points (ET 3,32, n = 9) au jour 1 050. Le score total moyen était de 13,8 (ET 3,09) au jour 253 et de 15,7 (ET 1,92) au jour 1 050.

Le TM6 (test de marche de 6 minutes) n'était réalisé que chez les patients ambulatoires. Chez ces patients, il a été observé une amélioration moyenne de 28,6 mètres (ET 47,22, n = 12) au jour 253 et de 86,5 mètres (ET 40,58, n = 8) au jour 1 050. La distance moyenne au TM6 était de 278,5 mètres (ET 206,46) au jour 253 et de 333,6 mètres (ET 176,47) au jour 1 050. Deux patients ambulatoires non autonomes antérieurement (type III) sont devenus capables de marcher sans assistance, ainsi qu'un patient qui n'était pas ambulateur auparavant (type II).

Une étude clinique supplémentaire, l'étude CS7 (EMBRACE), a été ouverte pour les patients qui ne répondaient pas aux critères de participation à l'étude CS3B ou à l'étude CS4 en raison de leur âge à la sélection ou du nombre de copies du gène *SMN2*. L'étude CS7 était une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre traitement simulé, menée chez des patients symptomatiques ayant un diagnostic de SMA infantile (≤ 6 mois) ou d'apparition plus tardive (> 6 mois) et porteurs de 2 ou 3 copies du gène *SMN2* (partie 1), suivie d'une phase d'extension en ouvert à long terme (partie 2). Dans la partie 1 de l'étude, les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 302 jours.

Tous les patients ayant reçu Spinraza étaient toujours en vie au moment de l'interruption précoce de la partie 1, mais un des patients du groupe témoin est décédé au jour 289 de l'étude. De plus, aucun des patients du groupe Spinraza ou du groupe de traitement simulé n'a nécessité l'utilisation d'une ventilation permanente. Parmi les 13 patients atteints de SMA infantile, 7 sur 9 (78 % ; IC à 95 % : 45, 94) du groupe Spinraza et 0 sur 4 (0 % ; IC à 95 % : 0, 60) du groupe de traitement simulé ont répondu aux critères de réponse en termes d'étapes du développement moteur (selon l'échelle HINE section 2 : augmentation ≥ 2 points [ou score maximal] de la capacité à donner des coups de pied OU augmentation ≥ 1 point pour les étapes du développement moteur contrôle de la tête, se retourner, s'asseoir, marcher à quatre pattes, se tenir debout ou marcher et une amélioration au lieu d'une détérioration dans plus de catégories d'étapes du développement moteur). Parmi les 8 patients atteints de SMA d'apparition plus tardive, 4 sur 5 (80 % ; IC à 95 % : 38, 96) du groupe Spinraza et 2 sur 3 (67 % ; IC à 95 % : 21, 94) du groupe de traitement simulé ont répondu à cette définition de réponse.

Nourrissons présymptomatiques

L'étude CS5 (NURTURE) est une étude en ouvert menée chez des nourrissons présymptomatiques ayant un diagnostic génétique de SMA, qui ont été inclus à l'âge de 6 semaines ou moins. Les patients de cette étude étaient considérés comme très susceptibles de développer une SMA de type I ou II. L'âge médian au moment de la première dose était de 22 jours.

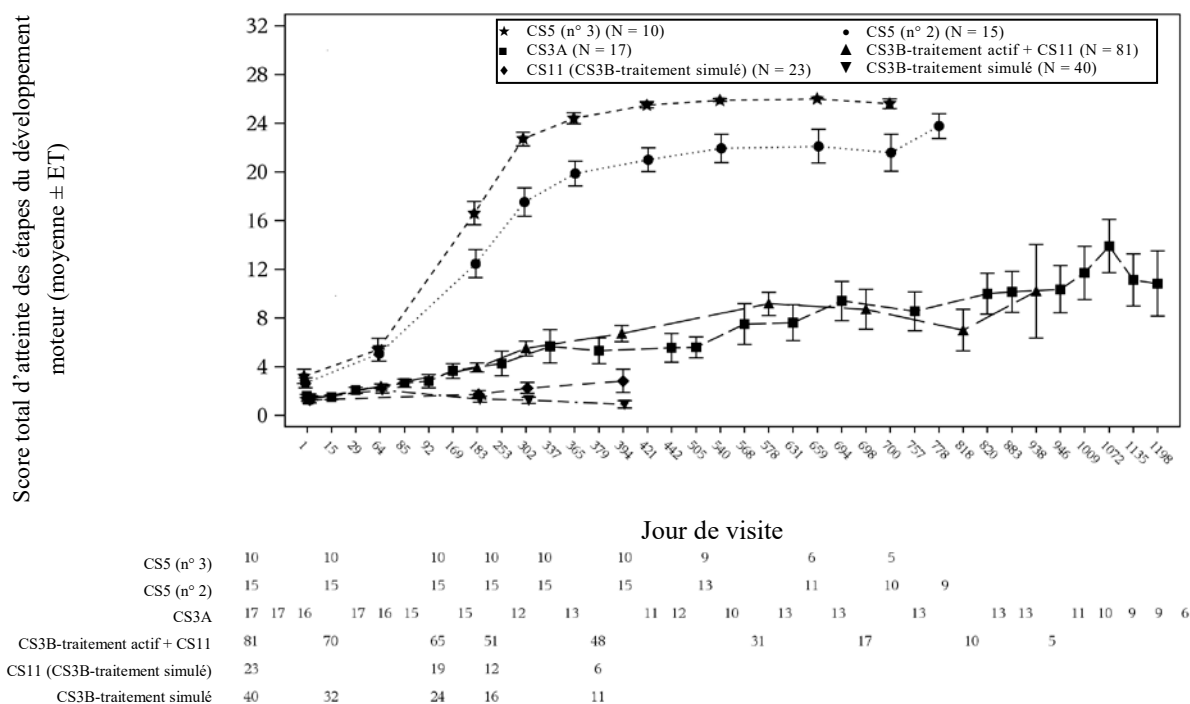
Une analyse intermédiaire a été réalisée quand la durée médiane de participation des patients à l'étude a atteint 27,1 mois (15,1 - 35,5 mois) et que l'âge médian lors de la dernière visite a atteint 26,0 mois (14,0 - 34,3 mois). Lors de l'analyse intermédiaire, les 25 patients (deux copies du gène *SMN2*, n = 15, trois copies, n = 10) étaient tous vivants et sans ventilation permanente. Le critère principal, à savoir le délai jusqu'au décès ou jusqu'à une intervention d'assistance respiratoire (définie comme une ventilation invasive ou non invasive pendant ≥ 6 heures par jour en continu pendant ≥ 7 jours consécutifs OU une trachéotomie), n'a pas pu être évalué en raison du nombre trop faible d'événements. Quatre patients (porteurs de 2 copies du gène *SMN2*) ont nécessité une assistance respiratoire pendant > 6 heures par jour en continu pendant ≥ 7 jours, pour tous cette assistance ventilatoire est intervenue au décours d'une affection aiguë réversible.

Les patients ont atteint des étapes non attendues lors d'une SMA de type I ou II et qui concordent plutôt avec un développement normal. Lors de l'analyse intermédiaire, la totalité des 25 patients (100 %) arrivaient à s'asseoir sans aide et 22 (88 %) arrivaient à marcher avec assistance (étapes de développement moteur selon l'échelle de l'OMS). Parmi les patients dont l'âge dépassait l'âge maximum défini par l'OMS pour les étapes de développement attendues, (95^e percentile), 17 sur 22 (77 %) arrivaient à marcher sans assistance. Le score CHOP INTEND moyen lors de la dernière évaluation était de 61,0 (46 – 64) chez les patients porteurs de 2 copies du gène *SMN2*, et de 62,6 (58 –

64) chez les patients porteurs de 3 copies du gène *SMN2*. Tous les patients étaient capables de sucer et de déglutir lors de la dernière évaluation, et 22 (88 %) nourrissons avaient atteint le score maximal au sur l'échelle HINE section 1.

Le pourcentage de patients présentant des symptômes cliniques de SMA a été évalué chez les patients qui avaient atteint la visite du jour 700 lors de l'analyse intermédiaire (n = 16). Les critères de SMA cliniquement avérée définis par le protocole étaient : poids pour l'âge en dessous du 5^e percentile de l'OMS, diminution d'au moins 2 percentiles principaux sur la courbe de poids pour l'âge, pose d'une gastrostomie percutanée et/ou incapacité à atteindre les étapes de développement attendues en fonction de l'âge selon l'échelle l'OMS (s'asseoir sans aide, se tenir debout avec une assistance, marcher à quatre pattes, marcher avec assistance, se tenir debout sans soutien et marcher sans assistance). Au jour 700, 7 patients sur 11 (64 %) porteurs de deux copies du gène *SMN2* et 0 patient sur 5 (0 %) porteurs de 3 copies du gène *SMN2* répondaient aux critères de SMA cliniquement avérée définis par le protocole ; toutefois, ils ont présenté une prise de poids et atteint les étapes de l'OMS, y compris la capacité à s'asseoir sans aide, de façon non attendue avec la SMA de type I. La figure 3 présente une comparaison de l'atteinte des étapes du développement moteur chez les patients présentant une SMA infantile symptomatique ou une SMA présymptomatique.

Figure 3 : Variation des scores d'atteinte des étapes du développement moteur HINE par rapport aux jours d'étude dans les études CS3B (groupes de traitement actif et de traitement simulé), CS3A, CS5 et CS11



Populations: patients de l'étude CS5 inclus dans la population ITT, avec le nombre de copies du gène *SMN2* entre parenthèses, CS3A : patients porteurs de 2 copies du gène *SMN2*, CS3B : patients porteurs de 2 copies du gène *SMN2* inclus dans la population ITT. Pour CS3B, les données sont présentées en fonction du temps écoulé depuis l'inclusion. Pour chaque étude, les visites avec n < 5 ne figurent pas sur le graphique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) à doses uniques et répétées du nusinersen administré par injection intrathécale a été déterminée chez des enfants et adolescents ayant un diagnostic d'amyotrophie spinale.

Absorption

L'injection intrathécale de nusinersen dans le LCR permet une disponibilité complète du nusinersen pour la distribution dans les tissus du système nerveux central (SNC) cibles à partir du LCR. Les concentrations résiduelles moyennes de nusinersen dans le LCR montraient une accumulation d'environ 1,4 à 3 fois après des doses de charge et d'entretien répétées et atteignaient l'état d'équilibre en 24 mois environ. Après administration intrathécale, les concentrations résiduelles de nusinersen dans le plasma étaient relativement faibles par rapport aux concentrations résiduelles dans le LCR. Les valeurs médianes du temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) étaient de 1,7 à 6,0 heure(s). Les valeurs moyennes de la C_{max} plasmatique et de l'ASC augmentaient de façon à peu près proportionnelle à la dose dans la fourchette de doses évalué. Il n'y a pas d'accumulation dans les mesures de l'exposition plasmatique (C_{max} et ASC) après administration de doses répétées.

Distribution

Les données d'autopsie de patients ($n = 3$) montrent que le nusinersen administré par voie intrathécale est largement distribué dans le SNC, des concentrations thérapeutiques étant atteintes dans les tissus cibles de la moelle épinière. La présence du nusinersen dans les neurones et dans d'autres types de cellules de la moelle épinière et du cerveau et dans des tissus périphériques tels que le muscle squelettique, le foie et le rein, a également été démontrée.

Biotransformation

Le nusinersen est métabolisé lentement et essentiellement par hydrolyse induite par des exonucléases (3' et 5') et n'est pas un substrat ni un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du CYP450.

Élimination

La demi-vie terminale moyenne dans le LCR estimée est de 135 à 177 jours. La principale voie d'élimination serait l'excrétion urinaire du nusinersen et de ses métabolites.

Interactions

Les études *in vitro* ont indiqué que le nusinersen n'est ni un inducteur ni un inhibiteur du métabolisme oxydatif faisant intervenir le CYP450 et qu'il ne devrait donc pas interférer avec d'autres médicaments pour ces voies métaboliques. Le nusinersen n'est pas un substrat ni un inhibiteur des transporteurs humains BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP.

Caractéristiques dans les populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

La pharmacocinétique du nusinersen chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été étudiée. L'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique en tant que covariable n'a pas pu être évalué de façon approfondie dans le modèle PK de population en raison de la rareté des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative. Les analyses PK de population n'ont pas révélé de corrélation apparente entre les marqueurs biochimiques rénaux et hépatiques et la variabilité interindividuelle.

Groupe ethnique

La majorité des patients étudiés étaient caucasiens. L'analyse PK de population semble indiquer qu'il est peu probable que le groupe ethnique ait une influence sur la PK du nusinersen.

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogenèse

Il n'a pas été effectué d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène du nusinersen.

Mutagenèse

Il n'a pas été mis en évidence de génotoxicité du nusinersen.

Toxicité sur la reproduction

Des études de toxicité sur la reproduction ont été effectuées chez la souris et le lapin avec l'administration de nusinersen par voie sous-cutanée. Aucun effet sur la fertilité chez le mâle ou la femelle, le développement embryonnaire et fœtal ou le développement pré- et post-natal n'a été observé.

Toxicologie

Dans les études de toxicologie à doses répétées (d'une durée de 14 semaines et 53 semaines) avec administration par voie intrathécale chez des singes cynomolgus juvéniles, le nusinersen a été bien toléré. L'exception était un déficit aigu transitoire de réflexes spinaux qui est survenu aux doses les plus élevées dans chaque étude (3 ou 4 mg par dose, équivalant à 30 ou 40 mg par dose intrathécale chez les patients). Ces effets ont été observés dans les heures suivant l'administration de la dose et se sont généralement résolus en 48 heures.

Dans l'étude d'administration intrathécale de 53 semaines chez le singe cynomolgus, il n'a pas été observé d'effets toxiques à des doses représentant jusqu'à 14 fois la dose d'entretien annuelle recommandée chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 LISTE DES EXCIPIENTS

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Phosphate disodique
Chlorure de sodium
Chlorure de potassium
Chlorure de calcium dihydraté
Chlorure de magnésium hexahydraté
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

En l'absence de réfrigérateur, Spinraza peut être conservé dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière à une température ne dépassant pas 30 °C pendant 14 jours au maximum.

Avant l'administration, les flacons non ouverts de Spinraza peuvent être sortis du réfrigérateur puis remis au réfrigérateur si nécessaire. Si le flacon est sorti de l'emballage d'origine, la durée totale combinée hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 30 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 mL de solution dans un flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc bromobutyle, capsule en aluminium et opercule en plastique.

Présentation : un flacon par boîte.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique.

Instructions pour la préparation du médicament avant administration

1. Avant administration, le flacon de Spinraza doit être examiné pour vérifier l'absence de particules. Si des particules sont observées et/ou si le liquide dans le flacon n'est pas incolore et limpide, ne pas utiliser le flacon.
2. Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer la solution de Spinraza pour l'administration intrathécale.
3. Avant l'administration, sortir le flacon du réfrigérateur et le laisser réchauffer à température ambiante (25 °C) sans utiliser de sources de chaleur externes.
4. Si le flacon n'est pas ouvert et que la solution n'est pas utilisée, il doit être remis au réfrigérateur (voir rubrique 6.4).
5. Immédiatement avant l'administration, retirer l'opercule en plastique et insérer l'aiguille de la seringue dans le flacon au centre de la capsule en aluminium pour prélever le volume approprié. Spinraza ne doit pas être dilué. L'utilisation de filtres externes n'est pas nécessaire.
6. Une fois prélevée dans la seringue, la solution doit être éliminée si elle n'est pas utilisée dans les 6 heures.
7. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1188/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 mai 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(O) (S) É

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Danemark

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du nusinersen chez les patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener l'étude de phase III d'extension en ouvert (SHINE, CS11) et en soumettre les résultats.	Soumission des résultats de l'étude : 2 ^e trimestre 2024

<p>Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du nusinersen chez les patients présymptomatiques atteints d'amyotrophie spinale, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener l'étude de phase II en ouvert (NURTURE, [SM201]) et en soumettre les résultats.</p>	<p>Soumission des résultats de l'étude : avril 2023</p>
--	---

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spinraza 12 mg solution injectable
nusinersen

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 5 mL contient du nusinersen sodique équivalant à 12 mg de nusinersen (2,4 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, phosphate disodique, chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intrathécale.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1188/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spinraza 12 mg solution injectable
nusinersen
Voie intrathécale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Spinraza 12 mg solution injectable

nusinersen

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant receviez ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Spinraza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza
3. Comment Spinraza est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Spinraza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spinraza et dans quels cas est-il utilisé

Spinraza contient la substance active *nusinersen*, qui appartient à un groupe de médicaments appelés *oligonucléotides antisens*. Spinraza est utilisé pour traiter une maladie génétique appelée *amyotrophie spinale* (SMA).

L'amyotrophie spinale est causée par le manque d'une protéine appelée SMN (*survival motor neuron*, protéine de survie des motoneurones) dans l'organisme. Cela provoque la perte de neurones dans la moelle épinière, ce qui entraîne une faiblesse des muscles des épaules, des hanches, des cuisses et du haut du dos. Cela peut également affaiblir les muscles utilisés pour respirer et avaler.

Spinraza agit en aidant l'organisme à produire une quantité plus importante de la protéine SMN qui est déficitaire chez les personnes atteintes de SMA. Cela réduit la perte des neurones et peut ainsi améliorer la force musculaire.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza

Spinraza ne doit jamais être administré :

- si vous ou votre enfant êtes **allergique au nusinersen** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza.

Avertissements et précautions

Il existe un risque de survenue d'effets indésirables après l'administration de Spinraza par ponction lombaire (voir rubrique 3). Cela peut inclure des maux de tête, des vomissements et des douleurs dorsales. L'administration d'un médicament par cette méthode chez les patients très jeunes et chez les patients présentant une scoliose (courbure et torsion de la colonne vertébrale) peut également présenter des difficultés.

Il a été observé que d'autres produits du même groupe de médicaments que Spinraza ont un effet sur les cellules sanguines qui contribuent à la coagulation. Avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza, votre médecin pourrait décider de demander une analyse de sang afin de vérifier que votre sang ou le sang de votre enfant coagule correctement. Il est possible que cette analyse ne soit pas nécessaire à chaque fois que vous ou votre enfant recevez Spinraza.

Il a été observé que d'autres produits du même groupe de médicaments que Spinraza ont un effet sur les reins. Avant que vous receviez Spinraza, votre médecin pourrait décider de demander une analyse d'urine afin de vérifier que vos reins fonctionnent normalement. Il est possible que cette analyse ne soit pas nécessaire à chaque fois que vous ou votre enfant recevez Spinraza.

Chez un faible nombre de patients, une hydrocéphalie (accumulation d'une quantité excessive de liquide autour du cerveau) s'est développée après l'administration de Spinraza. L'installation d'un dispositif appelé « dérivation ventriculo-péritonéale » pour traiter l'hydrocéphalie a été nécessaire chez certains de ces patients. Si vous remarquez des symptômes tels qu'une augmentation du volume de la tête, une diminution du niveau de conscience, des nausées, vomissements ou maux de tête persistants ou d'autres symptômes qui vous inquiètent, informez votre médecin ou celui de votre enfant afin que le traitement nécessaire soit mis en place. Les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement par Spinraza chez les patients porteurs d'une dérivation ventriculo-péritonéale ne sont pas connus actuellement.

Adressez-vous à votre médecin avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza.

Autres médicaments et Spinraza

Informez votre médecin si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament dans l'avenir.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. Il est préférable d'éviter l'utilisation de Spinraza pendant la grossesse et l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Spinraza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Spinraza contient une faible quantité de sodium

Chaque dose de Spinraza contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium. Le médicament est essentiellement « sans sodium » et peut être utilisé chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

3. Comment Spinraza est-il administré

La dose habituelle de Spinraza est de 12 mg.

Spinraza est administré :

- le premier jour de traitement, jour 0 ;
- puis vers le jour 14, le jour 28 et le jour 63 ;
- puis tous les 4 mois.

Spinraza est administré par injection dans le bas du dos. Cette injection, appelée ponction lombaire, est réalisée en insérant une aiguille dans l'espace qui entoure la moelle épinière. Elle sera effectuée par un médecin expérimenté dans la réalisation des ponctions lombaires. Vous ou votre enfant pourrez également recevoir un médicament afin de vous aider à vous détendre ou à vous endormir pendant la procédure.

Durée du traitement par Spinraza

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous ou votre enfant devez continuer à recevoir Spinraza. N'arrêtez pas le traitement par Spinraza sans l'avis de votre médecin.

En cas d'omission d'une injection

Si vous ou votre enfant n'avez pas reçu une dose de Spinraza, parlez-en à votre médecin afin de garantir que Spinraza peut être administré dès que possible.

Pour toute question sur la façon dont Spinraza est administré, adressez-vous à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des effets indésirables liés à la ponction lombaire peuvent survenir pendant ou peu après l'administration de Spinraza. Dans la majorité des cas, ces effets indésirables sont observés dans les 72 heures suivant la ponction lombaire.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- douleurs dorsales ;
- maux de tête ;
- vomissements.

Autres effets indésirables n'ayant pas été observés dans les études cliniques :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- infection grave liée à la ponction lombaire (par exemple méningite) ;
- hydrocéphalie (accumulation d'une quantité excessive de liquide autour du cerveau).
- méningite non provoquée par une infection (inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau, pouvant se traduire par une raideur de la nuque, des maux de tête, de la fièvre, des nausées et des vomissements).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Spinraza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

En l'absence de réfrigérateur, Spinraza peut être conservé dans sa boîte d'origine à l'abri de la lumière à une température ne dépassant pas 30 °C pendant 14 jours au maximum.

Les flacons non ouverts de Spinraza peuvent être sortis du réfrigérateur puis remis au réfrigérateur si nécessaire. Si le flacon est sorti de l'emballage d'origine, la durée totale hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 30 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spinraza

- La substance active est le nusinersen.
- Chaque flacon de 5 mL du nusinersen sodique équivalant à 12 mg de nusinersen.
- Chaque mL contient 2,4 mg de nusinersen.
- Les autres composants sont : dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, phosphate disodique, chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Spinraza et contenu de l'emballage extérieur

Spinraza est une solution injectable incolore limpide.

Chaque boîte de Spinraza contient un flacon.

Chaque flacon est à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Pays-Bas

Fabricant

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK – 3400 Hillerød

Danemark

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė

Tel: +370 52 14 02 60

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

1. Avant administration, le flacon de Spinraza doit être examiné pour vérifier l'absence de particules. Si des particules sont observées et/ou si le liquide dans le flacon n'est pas incolore et limpide, ne pas utiliser le flacon.
2. Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer la solution de Spinraza pour l'administration intrathécale.
3. Avant l'administration, sortir le flacon du réfrigérateur et le laisser réchauffer à température ambiante (25 °C) sans utiliser de sources de chaleur externes.
4. Si le flacon n'est pas ouvert et que la solution n'est pas utilisée, il doit être remis au réfrigérateur.
5. Immédiatement avant l'administration, retirer l'opercule en plastique et insérer l'aiguille de la seringue dans le flacon au centre de la capsule en aluminium pour prélever le volume approprié. Spinraza ne doit pas être dilué. L'utilisation de filtres externes n'est pas nécessaire.
6. Spinraza est administré par injection intrathécale en bolus en 1 à 3 minutes à l'aide d'une aiguille pour rachianesthésie.
7. L'injection ne doit pas être effectuée au niveau de zones cutanées présentant des signes d'infection ou d'inflammation.
8. Avant l'administration de Spinraza, il est recommandé de prélever le volume de LCR équivalent au volume de Spinraza à injecter.
9. Une fois prélevée dans la seringue, la solution doit être éliminée si elle n'est pas utilisée dans les 6 heures.
10. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.