

FICHE DE RENSEIGNEMENTS SUR SPINRAZA^{MC}

- Pour les médias canadiens -



À propos de l'amyotrophie spinale¹⁻⁵

L'amyotrophie spinale (AS) est une maladie rare dont l'incidence est d'environ 1 cas pour 6000 naissances vivantes. Une personne sur 40 serait porteuse de la maladie, présentant la forme mutante du gène sans être atteinte de l'amyotrophie spinale.

L'amyotrophie spinale est caractérisée par le manque ou l'absence de neurones moteurs, aussi appelés motoneurones, dans la moelle épinière et la partie inférieure du tronc cérébral. Cette pénurie entraîne l'atrophie et l'affaiblissement marqués des muscles. Avec le temps, les personnes atteintes de la forme d'AS la plus grave peuvent devenir paralysées et avoir de la difficulté à exécuter les fonctions essentielles à la vie, notamment la respiration et la déglutition.

Chez les personnes atteintes d'amyotrophie spinale, le gène *SMN1* est défectueux ou déficitaire, ce qui a pour résultat une production insuffisante de protéine de survie des motoneurones (protéine SMN). Comme son nom l'indique, la protéine SMN est essentielle à l'entretien des motoneurones. La gravité de l'AS est fonction de la quantité de protéine SMN chez le patient. Les personnes atteintes d'AS infantile, la forme de la maladie la plus exigeante en matière de soins de soutien et intensifs, produisent très peu de protéine SMN. Sans le recours à une assistance respiratoire, ces personnes ne parviennent jamais à s'asseoir sans aide et ne vivent pas plus de deux ans. Ces enfants peuvent devenir paralysés et avoir de la difficulté à exécuter les fonctions essentielles à la vie, notamment la respiration et la déglutition.

Les personnes atteintes d'AS à révélation tardive produisent la protéine SMN en plus grande quantité et présentent des formes moins graves de la maladie, bien que l'impact sur la vie de la personne atteinte demeure énorme. Les personnes atteintes peuvent présenter une faiblesse importante des muscles, se manifestant notamment par l'incapacité de se tenir debout ou de marcher sans aide.

À propos de SPINRAZA^{MC} (nusinersen)

SPINRAZA vient d'être approuvé au Canada pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q⁶. Il s'agit de la forme la plus courante de la maladie, représentant environ 95 % des cas d'amyotrophie spinale¹. Cette affection autosomique récessive est attribuable à des mutations ou à des délétions homozygotes au niveau du gène *SMN1*, qui se trouve sur le chromosome 5q13¹⁰.

SPINRAZA a été approuvé pour la même indication dans les pays de l'Union européenne et pour le traitement de l'amyotrophie spinale chez les enfants et les adultes aux États-Unis.

Le dossier de SPINRAZA a été présenté aux organismes de réglementation du Japon, de l'Australie, de la Suisse et du Brésil aux fins d'homologation et Biogen prévoit entreprendre les démarches dans d'autres pays en 2017.

SPINRAZA est un oligonucléotide antisens spécialement conçu pour traiter l'amyotrophie spinale attribuable à des mutations ou délétions au niveau du gène *SMN1* situé sur le chromosome 5q qui entraînent un déficit en protéine SMN. SPINRAZA modifie l'épissage de l'ARN pré-messager du gène *SMN2* pour accroître la production de protéine SMN pleine longueur⁷. Les oligonucléotides antisens sont de courtes chaînes de nucléotides créées pour se fixer à un site particulier de l'ARN cible et y exercer un effet régulateur sur l'expression génétique. Grâce à cette technologie, SPINRAZA a la capacité d'accroître la quantité de protéine SMN pleine longueur chez les personnes atteintes d'amyotrophie spinale.

SPINRAZA s'administre au moyen d'une injection intrathécale. Ce mode d'administration permet d'accéder directement au liquide céphalorachidien entourant la moelle épinière⁸, où a lieu la dégénérescence des motoneurones provoquée par le manque de protéine SMN chez le patient atteint d'amyotrophie spinale⁹.

La ponction lombaire requise pour administrer SPINRAZA s'accompagne d'un risque d'effets indésirables, provoquant parfois des vomissements ou des maux de tête ou de dos, par exemple. 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 de certains oligonucléotides antisens. Des cas de néphrotoxicité ont été observés après l'administration de certains oligonucléotides.

Programme d'essais cliniques de SPINRAZA

L'utilisation de SPINRAZA a été étudiée tant chez des sujets présymptomatiques que chez des sujets symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale, notamment d'AS infantile et d'AS à révélation tardive. Le programme d'essais cliniques de phase III de SPINRAZA est constitué de deux études contrôlées par placebo, soit les études ENDEAR et CHERISH. Santé Canada a fondé sa décision d'approuver SPINRAZA sur les résultats favorables de plusieurs études cliniques regroupant plus de 170 patients. Les données présentées comprenaient celles de l'analyse intermédiaire de l'étude ENDEAR, une étude contrôlée de phase III portant sur l'utilisation de SPINRAZA dans les cas d'amyotrophie spinale (AS) infantile, ainsi que les données tirées d'études ouvertes menées auprès de patients présymptomatiques et symptomatiques présentant ou susceptibles de présenter une AS infantile ou une AS à révélation tardive⁶.

ENDEAR était une étude de treize mois à double insu et contrôlée par placebo regroupant 121 enfants en bas âge atteints d'amyotrophie spinale infantile (le plus susceptibles de présenter une AS de type I). Chez les sujets inclus dans l'étude, les signes et symptômes d'AS étaient apparus à l'âge de six mois au plus tard. Les nourrissons qui ont été traités avec SPINRAZA pendant cette étude ont présenté une amélioration cliniquement pertinente et soutenue des fonctions motrices comparativement aux sujets non traités de l'étude. En outre, la proportion de patients ayant survécu était plus forte chez ceux sous SPINRAZA que chez les sujets non traités.

Pendant les études ouvertes, 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 et ont conservé les capacités motrices acquises au-delà de l'âge auquel ils les auraient normalement perdues. Considérés dans leur ensemble, les résultats de ces études appuient l'efficacité de SPINRAZA chez les divers types de patients atteints d'AS et semblent justifier l'instauration précoce du traitement.

CHERISH était une étude de quinze mois randomisée, à double insu et contrôlée par placebo regroupant 126 enfants non ambulatoires atteints d'amyotrophie spinale à révélation tardive (le plus susceptibles de présenter une AS de type II ou de type III). Les signes et symptômes d'AS étaient apparus après l'âge de six mois chez les sujets inclus dans l'étude et ces derniers étaient âgés de 2 à 12 ans au moment de la sélection.

Étant donné les résultats favorables constatés lors des analyses intermédiaires des études ENDEAR et CHERISH, on a mis fin à ces études pour faire passer les participants à l'**étude de prolongation ouverte SHINE** et leur permettre de recevoir SPINRAZA.

Deux études de phase II, soit les études EMBRACE et NURTURE, avaient pour but de recueillir des données supplémentaires concernant SPINRAZA :

EMBRACE est une étude ouverte qui se poursuit auprès d'un petit sous-groupe de patients atteints d'amyotrophie spinale infantile ou à révélation tardive qui n'étaient pas admissibles à l'étude ENDEAR ni à l'étude CHERISH en raison de leur âge et selon les autres critères d'inclusion de ces études.

NURTURE est une étude ouverte qui se poursuit auprès de nourrissons présymptomatiques auxquels la première dose a été administrée à l'âge de six semaines au plus tard. Chez les sujets inclus dans cette étude, l'amyotrophie spinale avait été diagnostiquée par analyse génétique. L'étude vise à déterminer si l'instauration du traitement avant l'apparition des symptômes pourrait en prévenir ou retarder la survenue.

- D'après une analyse intermédiaire de l'étude NURTURE, les enfants traités ont généralement franchi les jalons du développement moteur dans les délais concordant avec un développement normal, contrairement à ce qui est observé chez des sujets non traités pendant l'évolution naturelle d'une AS infantile.
- Trois des nourrissons dans cette étude ont présenté des effets indésirables qu'on a jugé possiblement attribuables à SPINRAZA, et tous se sont résolus. Par ailleurs, aucun des participants n'a cessé de recevoir le traitement et aucun n'a été retiré de l'étude. Aucun autre problème d'innocuité n'a été relevé.

Biogen a l'intention de poursuivre les études EMBRACE, NURTURE et SHINE afin de pouvoir continuer à surveiller l'état des patients dans le contexte d'une étude clinique et à recueillir des données importantes dans l'acquisition de connaissances supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité de SPINRAZA à long terme.

¹ Darras B, Markowitz J, Monani U, De Vivo D. Chapitre 8 - Spinal Muscular Atrophies. Dans : Vivo BT, éditeur. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence* (2^e édition). San Diego: Academic Press; 2015:117-45.

² Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155-65.

³ Mailman MD, Heinz JW, Papp AC *et al.* Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med*. 2002;4(1):20-6.

⁴ Monani UR, Lorson CL, Parsons DW *et al.* A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet*. 1999;8(7):1177-83.

⁵ Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain*. 2014;137(Partie 11):2879-96

⁶ Biogen Canada Inc. Monographie de SPINRAZA^{MC}, juin 2017.

⁷ Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, Krainer AR. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev*. 1^{er} août 2010; 24(15):16344-44.

⁸ Evers MM, Toonen LJ, van Roon-Mom WM. Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;87:90-103.

⁹ Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120-33.

¹⁰ Farrar. Genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics*. Avril 2015;12(2):290-302