

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr **BRINEURA**^{MC}

(injection de cerliponase alfa)

Solution pour perfusion intracérébroventriculaire
150 mg/5 mL (30 mg/mL)

Thérapie enzymatique substitutive

Code ATC : A16AB17

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, Irlande
www.bmrn.com

Date d'approbation initiale :
19 décembre 2018
Dernière révision :
1 juin 2020

Distributeur :
BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.
Toronto, ON
Canada M5H 3C2
www.bmrn.com

Numéro de contrôle de la présentation : 236349

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration.....	5
4.4 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées (65 ans et plus).....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	14
8.4 Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	14
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1 Aperçu	15
9.2 Interactions médicament-médicament.....	15
9.3 Interactions médicament-aliment.....	15
9.4 Interactions médicament-plante médicinale	15
9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	15
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1 Mode d'action	15
10.2 Pharmacocinétique.....	15
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
14 ESSAIS CLINIQUES	20
14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	20
14.2 Résultats de l'étude	22
15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	23
15.1 Toxicologie générale	23
15.2 Carcinogénicité.....	23
15.3 Génotoxicité	23
15.4 Toxicologie relative à la reproduction et au développement.....	23
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Brineura (injection de cerliponase alfa) est indiqué pour le traitement de la céréoïde-lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1).

1.1 Enfants

Les données soumises et examinées par Santé Canada ont établi l'innocuité et l'efficacité de Brineura pour les patients pédiatriques. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour l'usage pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'usage gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

Brineura est contre-indiqué pour :

- Les patients atteints de CLN2 ayant des dérivations ventriculo-péritonéales.
- Les patients affichant des signes de complications aiguës liées au dispositif d'accès intracérébroventriculaire, par exemple, fuite, dysfonctionnement du dispositif ou infection liée au dispositif (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Complications liées au dispositif).
- Les patients ayant des réactions d'hypersensibilité graves à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris les ingrédients non médicinaux et les composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement préalable des patients par des antihistaminiques, accompagnés ou non d'antipyrétiques ou de corticostéroïdes, est recommandé 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion.

Il peut s'avérer nécessaire d'envisager des ajustements posologiques chez les patients qui ne tolèrent pas la perfusion. Le débit de perfusion peut être ajusté à une valeur plus faible et/ou la dose peut être diminuée de 50 %.

Si la perfusion est interrompue en raison d'une réaction d'hypersensibilité, elle doit être reprise à un débit de perfusion correspondant à environ la moitié du débit de perfusion initial ayant entraîné la réaction d'hypersensibilité.

La perfusion doit être interrompue et/ou le débit de la perfusion doit être réduit chez les patients qui, selon l'avis du médecin prescripteur, présentent une possible augmentation de la pression intracrânienne pendant la perfusion d'après des symptômes tels que maux de tête, nausées, vomissements ou altération de l'état mental.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

L'innocuité et l'efficacité de Brineura chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas encore été établies. Il existe peu de données chez les enfants âgés de 2 ans et il n'existe pas de données d'études cliniques chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

La dose recommandée pour les patients âgés de 2 ans et plus est de 300 mg de cerliponase alfa (en solution de 10 mL) administrée une fois toutes les deux semaines par perfusion intracérébroventriculaire.

4.3 Administration

Il faut respecter des techniques aseptiques strictes pendant la préparation et l'administration.

Brineura ne peut être administré que dans un établissement de santé par un professionnel de la santé qui maîtrise l'administration intracérébroventriculaire.

- Brineura est administré dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) par perfusion à l'aide d'un cathéter et d'un réservoir implantés par voie chirurgicale (dispositif d'accès intracérébroventriculaire). Le dispositif d'accès intracérébroventriculaire implanté doit permettre l'accès aux ventricules cérébraux pour l'administration thérapeutique. Il est recommandé d'administrer la première dose au moins 5 à 7 jours après l'implantation du dispositif.

Après la perfusion de Brineura, la quantité de solution de rinçage calculée doit être utilisée pour rincer les éléments de la perfusion, dont le dispositif d'accès intracérébroventriculaire, de manière à ce que l'intégralité de Brineura soit administrée et afin de maintenir la perméabilité du dispositif d'accès intracérébroventriculaire (consulter la section ci-dessous « *Prélever la solution de rinçage* »). Les flacons de Brineura et de solution de rinçage doivent être décongelés avant l'administration. Le débit de perfusion pour Brineura et la solution de rinçage est de 2,5 mL/h. La durée totale de perfusion, incluant Brineura et la solution de rinçage nécessaire, est d'environ 2 à 4,5 heures, en fonction de la dose et du volume administrés.

Décongeler Brineura et la solution de rinçage

Décongeler les flacons de Brineura et de la solution de rinçage à température ambiante pendant environ 60 minutes. Ne pas décongeler ou réchauffer les flacons d'une autre manière. Ne pas agiter les flacons. Une condensation se produira pendant la décongélation. Il est recommandé de décongeler les flacons hors de la boîte.

Brineura et la solution de rinçage doivent être complètement décongelés et utilisés immédiatement.

Ne pas recongeler les flacons ou congeler les seringues contenant Brineura ou la solution de rinçage.

Examiner les flacons de Brineura et de la solution de rinçage décongelés

Examiner les flacons pour vérifier qu'ils sont complètement décongelés. Brineura doit être clair à légèrement opalescent et incolore à jaune pâle. Les flacons de Brineura peuvent parfois contenir de fines fibres translucides ou des particules opaques. Ces particules qui apparaissent naturellement sont la cerliponase alfa. Ces particules sont éliminées par le filtre en ligne de 0,2 µm sans que cela ait un effet détectable sur la pureté ou l'effet de Brineura.

La solution de rinçage peut contenir des particules qui apparaissent pendant la décongélation. Toutefois, elles se dissolvent lorsque la solution atteint la température ambiante. La solution de rinçage doit être claire et incolore.

Ne pas utiliser si les solutions sont décolorées ou présentent d'autres particules étrangères.

Prélever Brineura

Apposer une étiquette avec la mention « Brineura » sur une seringue stérile inutilisée, puis fixer une aiguille à la seringue. Retirer les capuchons amovibles verts des flacons de Brineura. À l'aide d'une technique aseptique, prélever le volume de la solution de Brineura pour la dose requise (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) dans la seringue stérile étiquetée « Brineura ». Ne pas diluer Brineura. Ne pas mélanger Brineura avec d'autres médicaments. L'aiguille et les flacons vides doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

Administrer Brineura avant la solution de rinçage.

1. Étiqueter la ligne de perfusion comme suit : « perfusion par voie intracérébroventriculaire uniquement ».
2. Fixer la seringue contenant Brineura au prolongateur, s'il est utilisé, sinon connecter la seringue au set de perfusion. Le set de perfusion peut être doté d'un filtre en ligne de 0,2 µm. Consulter la Figure 1.
3. Inspecter le cuir chevelu pour déceler des signes de fuite ou de dysfonctionnement du dispositif d'accès intracérébroventriculaire et d'éventuelles infections (par exemple, gonflement, érythème du cuir chevelu, extravasation des liquides ou dilatation du cuir chevelu autour ou au-dessus du dispositif d'accès intracérébroventriculaire). Ne pas administrer Brineura en cas de signes et de symptômes aigus de fuite du dispositif d'accès intracérébroventriculaire, de dysfonctionnement du dispositif ou d'infection liée au dispositif (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Complications liées au dispositif).
4. Préparer le cuir chevelu pour la perfusion par voie intracérébroventriculaire dans des conditions stériles selon les normes de soins de l'établissement.
5. Introduire l'aiguille à raccord dans le dispositif d'accès intracérébroventriculaire.
6. Connecter une autre seringue stérile vide (ne doit pas dépasser 3 mL) à l'aiguille à raccord. Prélever du LCR afin de vérifier la perméabilité du dispositif d'accès intracérébroventriculaire et pour réaliser des essais de laboratoire.
 - **Ne pas réintroduire le LCR dans le dispositif d'accès intracérébroventriculaire.** Des échantillons de LCR doivent être envoyés au laboratoire sur une base régulière afin de détecter toute trace d'infection (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Complications liées au dispositif). Consulter les normes de soins de l'établissement afin de connaître le volume recommandé pour les prélèvements de LCR aux fins d'analyses.
7. Fixer le set de perfusion à l'aiguille à raccord (consulter la Figure 1). Un filtre en ligne de 0,2 µm est requis.
 - Sécuriser les composants selon les normes de soins de l'établissement.

8. Placer la seringue contenant Brineura dans le pousse-seringue et programmer la pompe pour délivrer un débit de perfusion de 2,5 mL/h.
 - Programmer l'alarme de la pompe afin qu'elle se déclenche en fonction des réglages les plus sensibles des limites de pression (alarme en cas d'occlusion), débit et volume. Consulter le mode d'emploi du fabricant du pousse-seringue pour plus de précisions.
 - **Ne pas administrer en bolus ou manuellement.**
9. Commencer la perfusion de Brineura à un débit de 2,5 mL/h.
10. Inspecter régulièrement le système de perfusion pendant la perfusion pour déceler des signes de fuite ou de dysfonctionnement du dispositif.
11. Vérifier que la seringue « Brineura » dans le pousse-seringue est vide après la fin de la perfusion. Détacher et retirer la seringue vide de la pompe et la débrancher de la tubulure. Jeter la seringue vide conformément à la réglementation en vigueur.

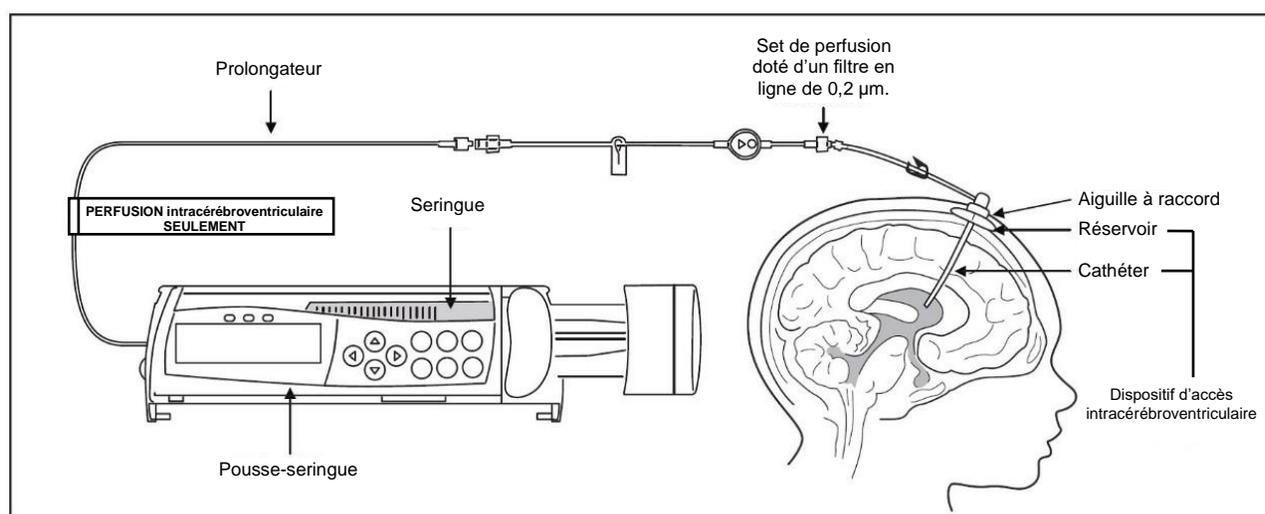


Figure 1 : Mise en place du système de perfusion

Prélever la solution de rinçage

Déterminer le volume de solution de rinçage nécessaire pour assurer l'administration de l'intégralité de la dose de Brineura dans les ventricules cérébraux. Calculer le volume de rinçage en additionnant le volume d'amorçage de tous les composants de la perfusion, y compris le dispositif d'accès intracérébroventriculaire.

Apposer une étiquette avec la mention « solution de rinçage » sur une seringue stérile inutilisée puis fixer une aiguille à la seringue. Retirer le capuchon amovible jaune du flacon de solution de rinçage. À l'aide d'une technique aseptique, prélever la quantité nécessaire de la solution de rinçage du flacon dans une nouvelle seringue stérile étiquetée « solution de rinçage ». L'aiguille et le flacon contenant la solution restante doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

Administrer la solution de rinçage fournie **après** la fin de la perfusion de Brineura.

1. Fixer la seringue contenant le volume de la solution de rinçage calculé aux composants de la perfusion.
2. Placer la seringue contenant la solution de rinçage dans le pousse-seringue et programmer la pompe pour délivrer un débit de perfusion de 2,5 mL/h.
 - Programmer l'alarme de la pompe afin qu'elle se déclenche en fonction des réglages les plus sensibles des limites de pression (alarme en cas d'occlusion), débit et volume. Consulter le mode d'emploi du fabricant du pousse-seringue pour plus de précisions.
 - **Ne pas administrer en bolus ou manuellement.**
3. Commencer la perfusion de la solution de rinçage à un débit de 2,5 mL/h.
4. Inspecter régulièrement les composants de la perfusion pendant la perfusion pour déceler des signes de fuite ou de dysfonctionnement du dispositif.
5. Vérifier que la seringue « solution de rinçage » dans le pousse-seringue est vide après la fin de la perfusion. Détacher et retirer la seringue vide de la pompe et la débrancher de la ligne de perfusion.
6. Retirer l'aiguille à raccord. Appliquer une légère pression et un bandage sur le point de perfusion selon les normes de soins de l'établissement.
7. Éliminer les composants de la perfusion, les aiguilles, les solutions inutilisées et autres déchets conformément à la réglementation en vigueur.

4.4 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, reprendre le programme habituel dès que possible, tel que prescrit par le professionnel de la santé.

5 SURDOSAGE

Aucune information n'est disponible.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Perfusion intracérébroventriculaire	Solution pour perfusion, 150 mg/5 mL	Chlorure de calcium dihydraté, Chlorure de magnésium hexahydraté, Chlorure de potassium, Chlorure de sodium, Phosphate monosodique monohydraté, Phosphate disodique heptahydraté, Eau pour préparation injectable

Chaque emballage contient :
Brineura (injection de cerliponase alfa ; 2 flacons de 150 mg/5 mL)
Solution de rinçage pour injection (1 flacon, 5 mL)

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Complications liées au dispositif

Brineura doit être administré en utilisant une technique aseptique afin de réduire le risque d'infection. Des infections liées au dispositif d'accès intracérébroventriculaire, y compris des infections sous-cliniques, ont été observées chez des patients au cours d'un traitement par Brineura. Lors d'études cliniques, des antibiotiques ont été administrés, le dispositif d'accès intracérébroventriculaire a été remplacé et le traitement par Brineura a été poursuivi.

Brineura est contre-indiqué en présence de signes de complications aiguës liées au dispositif d'accès intracérébroventriculaire (consulter CONTRE-INDICATIONS). Avant chaque perfusion, les professionnels de la santé doivent examiner le cuir chevelu pour vérifier l'intégrité de la peau et s'assurer que le dispositif d'accès intracérébroventriculaire n'est pas compromis. Un examen du site de perfusion et une vérification de la perméabilité doivent être réalisés afin de détecter des signes de fuites, de dysfonctionnement ou d'infection du dispositif d'accès intracérébroventriculaire avant le début de la perfusion de Brineura (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une consultation avec un neurochirurgien pourrait s'avérer nécessaire afin de confirmer l'intégrité du dispositif.

Les signes courants de complications liées au dispositif comprennent la fuite du dispositif et son dysfonctionnement ou les infections liées au dispositif, pouvant prendre la forme de tuméfaction, d'érythème du cuir chevelu, d'extravasation de fluide ou de gonflement du cuir chevelu autour ou au-dessus du dispositif d'accès intracérébroventriculaire. En cas de complications liées au dispositif d'accès intracérébroventriculaire, interrompre la perfusion de Brineura et remplacer le dispositif d'accès pourraient être nécessaires avant de procéder à d'autres perfusions (pour en savoir davantage, consulter l'étiquette du fabricant).

Les signes et symptômes des infections liées au dispositif peuvent ne pas être apparents, par conséquent, des échantillons de LCR devraient être envoyés au laboratoire sur une base régulière afin de détecter toute trace d'infections sous-cliniques liées au dispositif (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La dégradation des matériaux qui composent le réservoir du dispositif d'accès intracérébroventriculaire se produit sur une période d'utilisation d'environ 4 ans. Un remplacement du dispositif d'accès devrait être envisagé avant 4 ans d'administrations de Brineura en ponction unique (environ 105 administrations de Brineura).

Méningite

La méningite, y compris de type potentiellement mortel, a été observée chez des patients traités au Brineura. La méningite peut provoquer les symptômes suivants : fièvre, céphalées, raideur au niveau de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, vomissements, modification de l'état mental et érythème au site du dispositif. Des échantillons de LCR devraient être envoyés au laboratoire sur une base régulière afin de détecter toute trace d'infections sous-cliniques liées au dispositif. Des soins médicaux immédiats sont requis en cas de signes ou de symptômes de méningite.

Réactions d'hypersensibilité systémique aiguë

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients traités au Brineura. Les signes et symptômes incluent la pyrexie, des vomissements, la pléocytose et l'irritabilité. Les patients ont régulièrement été soumis à une médication préalable à base d'antihistaminiques, accompagnés ou non d'antipyrétiques ou de corticostéroïdes, avant la perfusion de Brineura (consulter EFFETS INDÉSIRABLES, Hypersensibilité). La gestion des réactions d'hypersensibilité peut consister en l'interruption temporaire de la perfusion et/ou le traitement aux antihistaminiques, aux antipyrétiques ou aux corticostéroïdes.

Des réactions anaphylactiques ont été signalées chez les patients traités par Brineura dans le cadre d'essais cliniques et durant l'utilisation post-commercialisation. En raison du risque d'anaphylaxie, des mesures de soutien médical appropriées doivent être facilement accessibles pendant l'administration de Brineura. En cas d'anaphylaxie, interrompre immédiatement la perfusion et entreprendre un traitement médical approprié. Observer de près les patients pendant et après la perfusion. Aviser les patients et les soignants des signes et symptômes d'anaphylaxie, et demandez-leur de consulter immédiatement un médecin si ces signes et symptômes apparaissent. Parmi les symptômes possibles de réactions anaphylactiques, mentionnons éruption urticarienne généralisée, prurit ou bouffée congestive, gonflement des lèvres, de la langue ou de la lèvre, dyspnée, bronchospasme, stridor, hypoxémie, hypotonie, syncope, diarrhée ou incontinence.

Prendre en compte les risques et avantages d'une nouvelle administration de Brineura après une réaction anaphylactique.

Immunitaire

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés dans le sérum et le LCR chez 79 % et 33 %, respectivement, des patients traités par la cerliponase alfa pendant une période allant jusqu'à 161 semaines. Des anticorps neutralisants (NAb) spécifiques du médicament, capables d'inhiber la capture cellulaire médiée par le récepteur de la cerliponase alfa, n'ont pas été détectés dans le LCR. Aucune association n'a été établie entre les titres d'AAM dans le sérum ou le LCR et l'incidence ou la sévérité de l'hypersensibilité. Les patients ayant présenté des événements indésirables d'hypersensibilité modérée ont été testés pour la présence d'IgE spécifiques du médicament et les résultats étaient négatifs. Aucune corrélation n'a été établie entre des titres d'AAM élevés et une baisse des paramètres permettant de mesurer l'efficacité. Aucun effet apparent des AAM présents dans le sérum ou le LCR sur les paramètres pharmacocinétiques dans le plasma ou le LCR, respectivement, n'a été mis en évidence.

Surveillance et essais de laboratoire

Surveillance clinique et cardiovasculaire

Les signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque) doivent être surveillés avant le début de la perfusion, et régulièrement pendant et après la perfusion, dans un établissement de santé (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). À la fin de la perfusion, l'état du patient doit être évalué sur le plan clinique, et une surveillance peut s'avérer nécessaire pendant des périodes plus longues, selon le tableau clinique. Dans des études cliniques, une hypotension a été signalée chez 2 patients (8 %), pendant la perfusion de Brineura ou jusqu'à 8 heures par la suite (consulter EFFETS INDÉSIRABLES).

Une surveillance de l'électrocardiogramme (ECG) doit être réalisée pendant la perfusion chez

les patients ayant des antécédents de bradycardie, de trouble de la conduction ou atteints d'une cardiopathie structurale, car certains patients atteints de CLN2 peuvent développer des troubles de la conduction ou des pathologies cardiaques. Chez les patients ne présentant aucune anomalie cardiaque, des évaluations régulières par un ECG à 12 dérivations doivent être réalisées tous les 6 mois.

Des échantillons de LCR devraient être envoyés au laboratoire sur une base régulière afin de détecter toute trace d'infections sous-cliniques liées au dispositif (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Brineura chez les femmes enceintes. Aucune étude évaluant la toxicité de Brineura sur la reproduction n'a été effectuée chez l'animal.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence de la cerliponase alfa dans le lait maternel, des effets sur l'enfant allaité ou des effets sur la sécrétion de lait.

On ignore si Brineura est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence.

7.1.3 Enfants

Brineura a été étudié chez des enfants âgés de 3 à 8 ans au début du traitement dans le cadre d'une étude clinique non randomisée avec un seul bras de traitement, avec prolongation, auprès de patients atteints de CLN2.

Quatre patients âgés de 2 à 5 ans au début du traitement ont été inclus à l'étude en cours 190-203.

7.1.4 Personnes âgées (65 ans et plus)

L'innocuité et l'efficacité de Brineura n'ont pas été établies chez les patients âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les plus courants ($\geq 10\%$) effets indésirables observés au cours des essais cliniques sur Brineura comprennent une irritabilité, des maux de tête, une pléiocytose du LCR, de la pyrexie, des vomissements, une hypersensibilité et un problème lié à l'aiguille. Les effets indésirables graves observés au cours des essais cliniques comprennent de la pyrexie, une hypersensibilité, des convulsions, une infection liée au dispositif, une pléiocytose du LCR et une fuite du dispositif.

Au cours des essais cliniques, 8 patients (33 %) ont subi un total de 10 effets indésirables conduisant à une modification de la dose, notamment un problème lié à l'aiguille chez 3 patients (13 %), des convulsions chez 2 patients (8 %), et une fuite du dispositif avec une infection liée

au dispositif et de la pyrexie chez 1 patient (4 %). Douze des 24 patients (50 %) ont reçu des antipyrétiques, 10 patients (42 %) ont reçu des benzodiazépines, et 8 patients (33 %) ont reçu des antibiotiques pour le traitement des effets indésirables. Quinze des 24 patients (63 %) ont nécessité une intervention médicale pour des réactions d'hypersensibilité, y compris des antipyrétiques, des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes.

8.2 Effets indésirables identifiés lors 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 qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été évalués dans le cadre d'une étude clinique non randomisée avec un seul bras de traitement et une escalade de dose, suivi d'une étude d'extension, menée auprès de 24 patients atteints de CLN2 ayant reçu au moins une dose de 300 mg de Brineura pendant une période allant jusqu'à 161 semaines.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés chez ≥ 2 (8 %) patients pédiatriques symptomatiques atteints de CLN2 dans l'étude clinique avec un seul bras de traitement et extension à la semaine 96

Effets indésirables Classes de systèmes d'organes selon MedDRA Terme préférentiel	Brineura 300 mg, toutes les deux semaines N = 24 N (%)
Troubles cardiaques	
Anomalies à l'ECG ^a	17 (71 %)
Bradycardie	2 (8 %)
Hypotension	2 (8 %)
Troubles gastro-intestinaux	
Vomissements	15 (63 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Pyrexie ^b	17 (71 %)
Sensation de nervosité	2 (8 %)
Troubles du système immunitaire	
Hypersensibilité ^c	9 (38 %)
Infections et infestations	
Infection liée au dispositif ^d	2 (8 %)

Effets indésirables Classes de systèmes d'organes selon MedDRA Terme préférentiel	Brineura 300 mg, toutes les deux semaines N = 24 N (%)
Troubles du système nerveux	
Diminution de la protéinorachie	17 (71 %)
Convulsions ^e	12 (50 %)
Augmentation de la protéinorachie	5 (21 %)
Céphalée	4 (17 %)
Pléocytose du LCR	4 (17 %)
Problèmes liés au produit	
Problème d'aiguille ^f	5 (21 %)
Fuite du dispositif	2 (8 %)
Troubles psychiatriques	
Irritabilité	4 (17 %)

^a Les anomalies à l'ECG incluent les anomalies de repolarisation non spécifiques, un QRS entaillé, l'élévation du segment ST, des anomalies de l'onde T biphasique, des extrasystoles supraventriculaires, la bradycardie, la tachycardie sinusale et le retard de conduction intraventriculaire.

^b La pyrexie comprend les termes préférentiels combinés « Fièvre » et « Température corporelle accrue ».

^c L'hypersensibilité inclut les réactions immunitaires et les signes et symptômes observés en même temps que des réactions d'hypersensibilité comme la pyrexie, les vomissements, la pléocytose ou l'irritabilité.

^d Infections liées au dispositif, y compris *Propionibacterium acnes* et *Staphylococcus epidermis*.

^e Atoniques, tonico-cloniques généralisées, focales et absence.

^f Délogement de l'aiguille de perfusion.

Complications liées au dispositif

Des effets indésirables liés au dispositif ont été observés chez 12 des 24 (50 %) patients. Les effets indésirables liés au dispositif comprennent une infection, des complications liés au système de perfusion, et une pléocytose. Neuf de ces patients (38 %) ont présenté des effets indésirables impliquant des composants non implantés du système de perfusion. Quatre patients (16 %) ont présenté des effets indésirables liés au dispositif qui ont nécessité une intervention médicale, y compris deux patients (8 %) avec une infection du SNC liée au dispositif d'accès intracérébroventriculaire, un patient (4 %) avec une fuite du dispositif d'accès intracérébroventriculaire, et un patient (4 %) avec une pléocytose; 5 patients (21 %) ont dû interrompre Brineura ou réduire la dose; 4 patients (17 %) ont dû retirer ou remplacer le dispositif (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Complications liées au dispositif). Au cours des essais cliniques, 3 infections ont été signalées chez 2 des 24 patients (8 %) après 96 semaines de traitement.

Convulsions

Au cours de l'étude clinique, 23 (96 %) des sujets ayant reçu Brineura ont fait l'objet de 412 épisodes convulsifs, dont des crises, de l'épilepsie, des crises tonico-cloniques généralisées, etc. Vingt-deux (5 %) des épisodes convulsifs étaient considérés comme liés à la cerliponase alfa, et leur intensité variait de léger à grave. Les convulsions se sont résolues avec un traitement anticonvulsivant standard, et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par Brineura.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 15 patients (63 %) traités au Brineura pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la fin de la perfusion de Brineura, malgré une médication préalable à base d'antihistaminiques, accompagnés ou non d'antipyrétiques et corticostéroïdes (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des réactions d'hypersensibilité graves (de grade 3 selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events]) sont survenues chez trois patients (13 %) et aucun patient n'a arrêté le traitement. En tout, 9 épisodes chez 7 patients (29 %) ont été classés comme événements indésirables graves et l'évaluation par le chercheur a conclu à la présence d'un lien avec le traitement au Brineura. Les manifestations les plus courantes étaient de la pyrexie accompagnée de vomissements, une pléocytose ou une irritabilité, qui ne sont pas compatibles avec une hypersensibilité classique à médiation immunitaire. Les symptômes ont disparu avec le temps ou avec l'administration d'antipyrétiques, d'antihistaminiques et/ou de glucocorticoïdes.

Deux patients ont été en situation d'hypoxie (baisse de la saturation en oxygène au-dessous de 88 % et 90 % par oxymètre de pouls, respectivement) après le début ou la fin de la perfusion de Brineura. Les symptômes ont disparu avec l'administration d'oxygène, le repositionnement des voies respiratoires et une perfusion de solution saline normale.

Population pédiatrique

Consulter INDICATIONS, Enfants et MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants.

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

En raison de la taille de l'essai clinique et l'absence de contrôle par placebo, tous les effets indésirables du médicament sont présentés ci-dessus dans la section des effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.

8.4 Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Des taux élevés de globules blancs dans le liquide céphalorachidien (pléiocytose du LCR) a été observés chez quatre patients (17 %) au cours d'un traitement par Brineura lors d'essais cliniques.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Des cas de réaction anaphylactique et de méningite ont été rapportés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'homologation de Brineura.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. La cerliponase alfa est une protéine humaine recombinante et son exposition systémique est limitée en raison de l'administration par voie intracérébroventriculaire. Par conséquent, la survenue d'interactions entre la cerliponase alfa et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 est peu probable.

9.2 Interactions médicament-médicament

Des interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.3 Interactions médicament-aliment

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Des interactions avec des essais de laboratoire n'ont pas été établies.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La CLN2 est une maladie neurodégénérative causée par un déficit en une enzyme lysosomale, appelée tripeptidyl peptidase-1 (TPP1), qui dégrade les polypeptides dans le SNC. La TPP1 n'a aucune spécificité de substrat connue. Une déficience de l'activité TPP1 entraîne l'accumulation du matériel de stockage lysosomal normalement métabolisé par cette enzyme dans le système nerveux central (SNC), conduisant à une baisse progressive de la fonction motrice.

La cerliponase alfa (rhTTP1), une proenzyme, est capturée par les cellules cibles puis transloquée vers les lysosomes par le biais du récepteur au mannose-6-phosphate indépendant des cations (CI-MPR, également appelé récepteur M6P/IGF2). La cerliponase alfa est activée dans le lysosome, et la forme protéolytique activée rhTTP1 clive des tripeptides de l'extrémité N-terminale des protéines.

10.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la cerliponase alfa a été évaluée chez des patients atteints de CLN2 ayant reçu des perfusions par voie intracérébroventriculaire à la dose de 30 mg, 100 mg et 300 mg pendant environ 4,5 heures une fois toutes les deux semaines.

Après l'administration par voie intracérébroventriculaire initiale d'une dose unique de Brineura à des patients atteints de CLN2 à des doses de 30 mg, 100 mg ou 300 mg, l'exposition à la cerliponase alfa (valeurs C_{max} et $ASC_{0-\infty}$) dans le LCR a augmenté moins que proportionnellement. Après les perfusions intracérébroventriculaires recommandées de 300 mg de Brineura sur une période d'environ 4,5 heures une fois toutes les deux semaines, les paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm écart-type) estimés de cerliponase alfa au jour 1, à la semaine 5 et à la semaine 13 dans le LCR et le plasma chez 14 patients atteints de CLN2 sont résumés au tableau 3. Il n'y a eu aucune accumulation apparente de cerliponase alfa dans le LCR ou le plasma. La pharmacocinétique de la cerliponase alfa présente une grande variabilité inter-sujets et intra-sujets.

Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétiques après la première perfusion intracérébroventriculaire (d'une durée d'environ 4 heures) de 300 mg de cerliponase alfa dans le LCR et le plasma

Paramètre moyens (\pm écart-type) (CV %)	Jour 1		Semaine 5		Semaine 13	
	LCR (N=13)	Plasma (N=12)	LCR (N=14)	Plasma (N=12)	LCR (N=13)	Plasma (N=9)
T_{max}^* , h	4,50 [4,25, 5,75]	12,0 [4,25, 24,5]	4,25 [3,83, 4,50]	12,0 [7,50, 24,2]	4,25 [4,00, 4,50]	12,3 [4,25, 75,9]
C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	1430 \pm 1040 (73,0)	1,43 \pm 1,08 (75,2)	1770 \pm 980 (55,3)	2,40 \pm 1,30 (54,2)	1500 \pm 382 (25,5)	1,08 \pm 0,96 (89,2)
ASC_{0-t} , $\mu\text{g-h/mL}$	9450 \pm 4630 (49,0)	25,9 \pm 23,2 (89,4)	13000 \pm 5170 (39,8)	40,9 \pm 24,3 (59,4)	11700 \pm 3640 (31,0)	17,0 \pm 17,5 (103)
Vss, mL	310 \pm 213 (68,7)	NA	214 \pm 139 (65,0)	NA	192 \pm 41,2 (21,4)	NA
CL, mL/h	40,8 \pm 22,2 (54,5)	NA	26,8 \pm 12,7 (47,1)	NA	27,8 \pm 8,13 (29,2)	NA
$t_{1/2}$, h	7,74 \pm 3,02 (38,9)	NA	7,10 \pm 1,69 (23,8)	NA	7,34 \pm 1,68 (22,8)	NA

* T_{max} est exprimé comme le temps depuis le début de la perfusion de ~4 heures et présenté comme la médiane [min, max], et correspond au premier point d'échantillonnage réalisé après la perfusion.

**Les données pharmacocinétiques plasmatiques n'ont pas permis d'estimer Vss, CL ou $t_{1/2}$ chez la plupart des patients étant donné le manque d'échantillons quantifiables pendant l'étape terminale du profil concentration-temps.

Le volume de distribution de la cerliponase alfa dans le LCR estimé après perfusion intracérébroventriculaire de 300 mg de Brineura (Vss moyen = 310 mL) dépasse le volume classique du LCR (100 mL), ce qui suggère une distribution dans les tissus en dehors du LCR. Les rapports élevés LCR/plasma des C_{max} et des ASC_{0-t} (environ 1000 et 400, respectivement) suggèrent que la majorité de la cerliponase alfa administrée reste localisée dans le SNC.

Étant donné que la cerliponase alfa est une protéine, elle devrait être dégradée par l'hydrolyse des peptides du métabolisme.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

À conserver au congélateur en position verticale (entre -25°C et -15°C).

Transporter et distribuer sous forme congelée (-85°C à -15°C).

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Brineura et la solution de rinçage décongelées doivent être utilisées immédiatement. Le produit doit être retiré uniquement des flacons non ouverts immédiatement avant utilisation. En cas d'utilisation non immédiate, les flacons de Brineura ou de solution de rinçage non ouverts doivent être conservés à une température comprise entre 2 et 8°C et utilisés dans les 24 heures.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Pour les instructions d'utilisation, consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Les dispositifs d'accès intracérébroventriculaires et les composants jetables listés ci-dessous ou équivalents doivent être utilisés pour l'administration de Brineura.

Les dispositifs d'accès intracérébroventriculaire utilisés dans le cadre des études cliniques de Brineura étaient : réservoirs Codman HOLTER RICKHAM et HOLTER SALMON-RICKHAM (standard et grand), cathéters Codman® ventriculaire et Codman® Bactiseal®, et réservoir Medtronic CSF-ventriculaire (avec cathéter).

Les pompes à seringue utilisées dans les études cliniques de Brineura étaient : Braun Perfusor® FM, Braun Perfusor® Space, Alaris® CC, Alaris® CC Guardrails et Medfusion® 3500.

Les composants jetables de perfusion suivants ont été utilisés dans le cadre des essais cliniques de Brineura :

- Seringue : Braun Perfusor, BD Plastipak, BD Luer-Lok et Artsana S.P.A. Luer-Lok
- Set de prolongateur : ligne Fresenius Injectomat, set de prolongateur Alaris CC, tubulure prolongateur Vygon Lectro-Cath et prolongateur Smiths Medical MINI-VOL
- Set de prolongateur muni d'un filtre de 0,2 µm : tubulure micrométrique et filtre ICU Medical, ensemble de filtre à perfusion Braun Intrapur et prolongateur Smiths Medical MINI-VOL muni d'un filtre de 0,2 µm
- Filtres de 0,2 µm : filtre antibactérien Impromediform GmbH et filtre support B. Braun
- Aiguille à raccord : aiguille Smiths Medical Deltec GRIPPER, ensemble DKS Loversan Huber et ensemble à perfusion Bard Huber Plus Safety

Préparation pour l'administration de Brineura et de la solution de rinçage

Les composants suivants (non fournis) sont nécessaires à l'administration correcte de Brineura et de la solution de rinçage (consulter ADMINISTRATION, Figure 1). Tous les composants de la perfusion doivent être stériles. Brineura et la solution de rinçage sont fournis et conservés congelés (consulter ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT).

- Un pousse-seringue programmable pouvant délivrer le volume et le débit requis avec des alarmes en cas d'occlusion. La pompe doit être programmable pour délivrer le médicament à un débit constant de 2,5 mL/h.
- Deux seringues à usage unique compatibles avec le matériel de pompe. Le volume recommandé de la seringue est de 10 à 20 mL.
- Deux aiguilles hypodermiques à usage unique pour seringue (21 G, 25,4 mm).

- Un set de perfusion à usage unique. Un prolongateur peut être ajouté, si nécessaire. Une longueur de 150 à 206 cm (ne pas dépasser 400 cm) et un diamètre interne de 0,1 cm sont recommandés.
- Un filtre en ligne de 0,2 µm est requis. Le filtre en ligne peut être intégré au set de perfusion. Le filtre en ligne doit être positionné aussi près que possible de l'aiguille à raccord.
- Une aiguille à raccord non biseautée avec un calibre de 22 ou moins et une longueur suggérée de 16 mm. Consulter les recommandations du fabricant du dispositif d'accès intracérébroventriculaire pour l'aiguille à raccord.
- Une seringue vide stérile à usage unique (pour le recueil du LCR en vue de vérifier la perméabilité).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :

cerliponase alfa

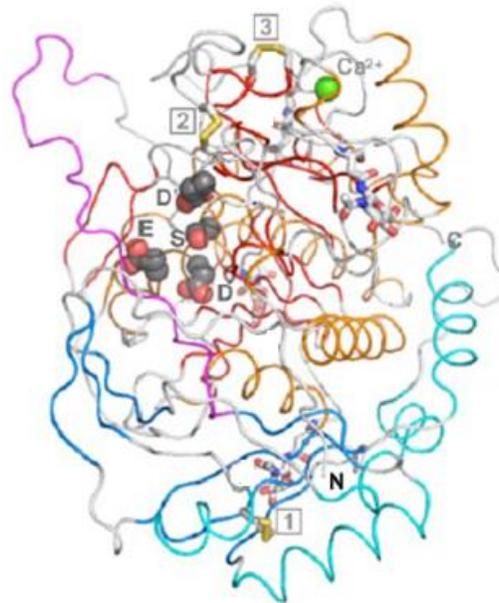
Nom chimique :

Tripeptidyl peptidase-1 humaine recombinante (rhTPP1)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

La tripeptidyl peptidase-1 humaine recombinante (rhTPP1) est une enzyme inactive zymogène (proenzyme) de 544 acides aminés dont la masse moléculaire moyenne isotopique est de 59307,7 kDa. La séquence primaire d'acides aminés de la rhTPP1 est identique à celle de la tripeptidyl peptidase-1 zymogène humaine (hTPP1). La formule moléculaire du rhTPP1 est $C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$.

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

La tripeptidyl peptidase-1 humaine recombinante (hTPP1) mature est une protéine de type sérine protéase lysosomale. Il s'agit du seul membre connu de la famille des sedolisines (sérine-carboxyl peptidase) chez les mammifères qui contient la triade catalytique Ser-Glu Asp (SED) hautement conservée. La hTPP1 est un zymogène enzymatiquement inactif in vivo, qui devient une protéase mature active suite à une série de clivages protéolytiques dans le lysosome. La séquence primaire d'acides aminés de la TPP1 humaine recombinante (rhTPP1) est identique à celle de la hTPP1 zymogène. La rhTPP1 est produite dans une lignée cellulaire issue d'ovaires de hamsters chinois (CHO) transfectée avec de l'ADNc de la rhTPP1, et elle est sécrétée sous forme de monomères.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de Brineura ont été évaluées sur 96 semaines dans une étude clinique ouverte et en escalade de dose (190-201, 48 semaines) et une étude d'extension à long terme en cours (190-202, 48 semaines) chez des patients atteints de CLN2 par rapport à des patients non traités atteints de CLN2 et pour lesquels un déficit en TPP1 a été confirmé, issus d'une base de données sur l'histoire naturelle (groupe témoin de l'histoire naturelle).

Vingt-quatre patients, âgés de 3 à 8 ans, ont été inscrits à cette étude clinique sur le Brineura comportant un seul bras de traitement. Soixante-trois pour cent des patients étaient des femmes et 37 % étaient des hommes. Quatre-vingt-six pour cent des patients étaient de race blanche et 4 % étaient asiatiques. Un patient s'est retiré après avoir reçu une seule dose en raison d'une incapacité à poursuivre le protocole de l'étude. Les autres 23 patients ont été traités par Brineura à la dose de 300 mg une fois toutes les deux semaines, pendant 48 semaines, et ils ont continué à recevoir le traitement pendant la période d'extension.

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients qui ont participé aux essais cliniques sur la CLN2

Étude no.	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
190-201	étude clinique ouverte et en escalade de dose	300 mg, perfusion intracérébroventriculaire, toutes les deux semaines	Patients atteints de CLN2 (24)	3 à 8 ans	9 M/15 F
190-202	Étude ouverte d'extension à long terme	300 mg, perfusion intracérébroventriculaire, toutes les deux semaines	Patients atteints de CLN2 (23)	3 à 8 ans	9 M/14 F

Ces études utilisent les domaines de motricité et de langage mesurés à partir d'une échelle d'évaluation clinique spécifique à la maladie (consulter le Tableau 5) pour évaluer la progression de la maladie. Chaque domaine comprend des scores de 3 (capacité presque intacte) à 0 (altération profonde), pour un score maximal possible de 6, avec une perte de points selon des événements marquants de perte des fonctions de marche et de langage atteintes auparavant.

Tableau 5 : Échelle d'évaluation clinique de la CLN2

Domaine	Score	Classification
Motricité	3	Démarche normale. Pas d'ataxie importante, pas de chute pathologique.
	2	Démarche indépendante, définie comme la capacité de marcher 10 pas sans appui. A une instabilité évidente et peut parfois chuter.
	1	A besoin d'une aide pour marcher ou peut uniquement ramper.
	0	Ne peut plus marcher ou ramper.
Langage	3	Langage apparemment normal. Intelligible et adapté à l'âge. Aucun déclin observé.
	2	Le langage est devenu manifestement anormal : certains mots sont intelligibles, parvient à former de courtes phrases pour communiquer des concepts, des demandes ou des besoins. Ce score indique un déclin par rapport aux capacités antérieures (par rapport à la capacité maximale individuelle atteinte par l'enfant).
	1	Difficilement compréhensible. Quelques mots sont intelligibles
	0	Pas de mots intelligibles ou vocalisations.

Dans l'étude clinique avec prolongation, le déclin dans les domaines de la motricité et du langage chez les patients a été évalué aux semaines 48, 72 et 96 selon l'échelle d'évaluation clinique de la CLN2. Le déclin était défini comme une baisse de deux points non inversée (soutenue) ou un score non inversé de 0 dans le domaine de la motricité et du langage de l'échelle d'évaluation clinique de la CLN2. La réponse des patients au traitement au Brineura était évaluée en cas de score inférieur à 6 dans les domaines combinés de la motricité et du langage.

14.2 Résultats de l'étude

Un total de 24 patients, âgés de 3 à 8 ans, ont été traités par Brineura à la dose de 300 mg une fois toutes les deux semaines. Dans l'étude 190-201, 23 patients ont été traités pendant 48 semaines (1 patient s'est retiré de l'étude après la semaine 1 en raison de son incapacité à poursuivre les procédures de l'étude). Le score initial moyen de la CLN2 était de 3,5 (écart-type (ET) 1,20) avec une plage de 1 à 6. L'ensemble des 23 patients ont terminé l'étude 190-201 et ont poursuivi l'étude d'extension 190-202 en cours dans laquelle ils ont été traités par Brineura une fois toutes les deux semaines à la dose de 300 mg pendant une durée maximale de 145 semaines.

Les résultats des études 190-201 et 190-202 ont été comparés avec un taux de déclin prévisible basé sur un groupe témoin de l'histoire naturelle qui incluait les patients ayant satisfait aux critères d'inclusion des études 190-201 et 190-202. Les résultats obtenus au sein de ce groupe témoin de l'histoire naturelle indiquaient un taux moyen estimé de perte de 2 points du score de la CLN2 par 48 semaines. Il existait des différences entre la base de données de l'histoire naturelle et les études 190-201 et 190-202 en ce qui concerne la manière dont les échelles d'évaluation clinique de la CLN2 ont été appliquées.

Les effets du traitement chez les patients recevant Brineura ont été évalués à l'aide de l'échelle d'évaluation clinique de la CLN2, et les résultats ont été comparés aux 2 points de perte prévue après 48 semaines dans le groupe témoin de l'histoire naturelle. Dans l'étude 190-201, 20 patients sur les 23 (87 %) recevant Brineura pendant 48 semaines n'ont pas présenté de perte de 2 points non inversée ($p = 0,0002$, test binomial supposant $p_0 = 0,50$). Un total de 15 patients sur 23 (65 %) n'ont pas globalement perdu de points au score de la CLN2, indépendamment du score initial, et 2 de ces 15 patients ont augmenté leur score d'un point pendant la période de traitement. Cinq patients ont perdu un seul point et 3 patients ont perdu 2 points. La proportion des patients sans déclin aux semaines 48 (étude 190-201) et 96 (semaine 48 de l'étude de prolongation 190-202) s'élevait à 83 %, ce qui démontre la durabilité de l'effet du traitement (consulter le tableau 6).

Tableau 6 : Situation de réponse (semaine 48, semaine 96) par déclin de deux points du score de la CLN2 sur une échelle de 0 à 6 (population en intention de traiter, 300 mg)

Situation de réponse (semaine 48, semaine 96)	(N=23)
S48 aucun déclin, S96 aucun déclin	19 (83 %)
S48 aucun déclin, S96 déclin	1 (4 %)
S48 déclin, S96 aucun déclin	1 (4 %)
S48 déclin, S96 déclin	2 (9 %)

Bien que des données cliniques limitées sur Brineura soient disponibles pour des enfants de 2 ans, la posologie chez les patients de moins de 3 ans est explorée dans l'étude clinique en cours 190-203.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

15.1 Toxicologie générale

Des données limitées de sécurité préclinique de la cerliponase alfa ont été générées à partir de deux études de toxicité à dose unique chez le singe et quatre études à doses répétées chez le chien teckel, un modèle de la forme classique infantile tardive de la CLN2. Deux études de toxicité à dose unique ont été menées sur des singes, avec de la cerliponase alfa administrée en perfusion intracérébroventriculaire ou intrathécale lombaire (IT-L) pendant 4 heures environ. Dans chacune de ces études, aucun effet associé à BMN-190 n'a été observé jusqu'à la dose la plus élevée administrée (20 mg ou 14 mg pour intracérébroventriculaire ou IT-L, respectivement). Dans les deux études chez le singe, l'exposition (basée sur l'ASC) dans le plasma et le LCR correspond environ à une à deux fois l'exposition chez les patients après l'administration par voie intracérébroventriculaire d'une dose de 300 mg de cerliponase alfa toutes les deux semaines.

Le modèle de la maladie chez le chien teckel visait principalement à déterminer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la cerliponase alfa, mais a également permis d'évaluer sa toxicité. Chez le chien, la cerliponase alfa a été administrée en perfusion intracérébroventriculaire pendant 4 heures toutes les 2 semaines ou une fois par mois, ou par bolus intrathécal-cisternal (IT-C) à des doses pouvant atteindre 48 mg. Les résultats dignes de mention concordaient avec l'administration d'une protéine hétérologue dans un modèle animal et comprenaient des réactions d'hypersensibilité après l'administration de doses multiples de cerliponase alfa ainsi que des réactions inflammatoires semblant associées à la présence des cathéters pour administration intracérébroventriculaire ou IT-L. Les résultats de ces études chez le chien teckel ne permettent toutefois pas de prédire de manière fiable l'innocuité chez l'homme, car le schéma des perfusions de cerliponase alfa était différent et très variable même au sein de la même étude en raison des difficultés rencontrées avec le système de cathéters à demeure et les nombreuses réactions d'hypersensibilité. En outre, ces recherches incluaient un petit nombre d'animaux, et étaient réalisées principalement sur des groupes à dose unique et manquaient de contrôles appropriés. Le développement non clinique n'est donc pas concluant en termes de sécurité clinique de la cerliponase alfa.

15.2 Carcinogénicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de la cerliponase alfa.

15.3 Génotoxicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel génotoxique de la cerliponase alfa.

15.4 Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Aucune étude toxicologique sur l'appareil reproducteur et le développement n'a été effectuée pour la cerliponase alfa.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

BRINEURA **cerliponase alfa**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Brineura** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Brineura**.

Pourquoi Brineura est-il utilisé?

- Brineura contient le principe actif cerliponase alfa, qui fait partie du groupe de médicaments appelé thérapies enzymatiques substitutives. Il est utilisé pour traiter les patients atteints de céréoïde-lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1).
- Les personnes atteintes de CLN2 n'ont pas l'enzyme appelée TPP1 ou l'ont en quantité trop faible et cela provoque une accumulation de substances appelées matériel de stockage lysosomal. Chez les personnes atteintes de CLN2, ce matériel s'accumule dans certaines régions du corps, principalement le cerveau.

Comment Brineura agit-il?

Ce médicament remplace l'enzyme manquante, TPP1, ce qui permet de minimiser l'accumulation du matériel de stockage lysosomal. Ce médicament permet de ralentir la progression de la maladie.

Quels sont les ingrédients de Brineura?

Ingrédients médicinaux : Cerliponase alfa

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de calcium dihydraté; chlorure de magnésium hexahydraté; chlorure de potassium; chlorure de sodium; phosphate monosodique monohydraté; phosphate disodique heptahydraté; eau pour préparation injectable.

Brineura est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution pour perfusion; 150 mg/5 mL (30 mg/mL)

Ne prenez pas Brineura si :

- Un dispositif a été implanté pour drainer l'excès de liquide dans le cerveau.
- Il y a des signes d'infection liée au dispositif ou avez des problèmes avec ce dispositif.
- Vous souffrez d'une allergie grave à la cerliponase alfa ou à l'un des ingrédients de ce médicament, y compris à un ingrédient non médicinal ou à un composant de son récipient (consulter « Quels sont les ingrédients de Brineura? » pour obtenir la liste complète des ingrédients de Brineura).

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Des problèmes surgissent avec le dispositif implanté utilisé pendant votre traitement par Brineura, y compris une infection ou un défaut du dispositif. Certaines infections peuvent être graves et nécessitent une intervention médicale immédiate. Les signes que vous souffrez potentiellement d'une infection incluent de la fièvre, des maux de tête, une raideur au niveau de la nuque, une sensibilité à la lumière, des nausées, des vomissements et une modification de l'état mental. Le traitement peut être interrompu si le dispositif doit être remplacé ou jusqu'à ce que l'infection disparaisse. Adressez-vous à votre médecin si vous pensez avoir une infection ou pour toute question sur le dispositif.
- Vous avez des réactions allergiques. Votre médecin surveillera l'apparition de symptômes de réactions allergiques comme une éruption urticarienne, des démangeaisons ou des rougeurs, des lèvres gonflées, gonflement de la langue ou de la gorge, une difficulté respiratoire, un enrouement, le bleuissement du bout des doigts ou des lèvres, un faible tonus musculaire, des évanouissements ou de l'incontinence.
- Vous avez des antécédents de crises épileptiques.
- Vous avez des antécédents de problèmes cardiaques. Votre médecin vérifiera votre fréquence cardiaque, votre tension artérielle, votre fréquence respiratoire et votre température avant, pendant et après le traitement. Tous les six mois, votre médecin vérifiera toute activité électrique cardiaque anormale (ECG). Votre médecin ou le personnel infirmier surveillera l'activité de votre cœur pendant chaque perfusion. Le médecin peut augmenter la surveillance au besoin.

Votre médecin peut envoyer des échantillons de liquide cérébral pour rechercher tout signe d'infection.

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 alternative. Sachez les médicaments que vous prenez. Conservez sur vous une liste de vos médicaments et montrez-la à votre professionnel de la santé lorsque vous recevez un nouveau médicament. Aucune étude n'a été effectuée sur les interactions possibles entre Brineura et d'autres médicaments.

Comment prendre Brineura :

Vous ou votre enfant devrez subir une intervention chirurgicale pour l'implantation du dispositif permettant d'administrer Brineura. Ce dispositif permet au médicament d'atteindre une région particulière du cerveau.

Brineura sera administré par un médecin ayant les compétences relatives à l'administration de médicaments par voie intracérébroventriculaire (perfusion dans le liquide cérébral) au sein d'un hôpital ou d'une clinique.

Brineura n'a pas été administré chez les patients de moins de 2 ans ou de plus de 8 ans (au début de l'essai clinique). Il existe une expérience limitée chez quelques patients âgés de 2 ans.

Le médicament est lentement pompé à travers le dispositif implanté. Lorsque le médicament a été administré, une perfusion plus courte d'une solution est administrée pour rincer le Brineura présent dans le système de perfusion de manière à ce que l'intégralité de la dose puisse atteindre le cerveau. Le médicament et la solution seront administrés sur une période de 2 à 4 heures et 30 minutes en fonction de la dose pour vous ou votre enfant. Le médecin peut réduire la dose ou la vitesse de perfusion en fonction de votre réponse pendant le traitement.

Votre médecin peut vous administrer des médicaments, ou à votre enfant, comme des antipyrétiques pour faire baisser la fièvre ou des antihistaminiques pour traiter les réactions allergiques avant chaque traitement par Brineura, afin de réduire les effets indésirables qui pourraient survenir pendant ou peu de temps après le traitement.

Dose habituelle :

La dose recommandée de Brineura est fonction de votre âge ou de l'âge de votre enfant et elle est administrée une fois toutes les deux semaines comme suit :

- de la naissance à < 6 mois : 100 mg
- 6 mois à < 1 an : 150 mg
- 1 an à < 2 ans : 200 mg (les 4 premières doses), 300 mg (toutes les autres doses)
- \geq 2 ans : 300 mg

Surdosage :

Brineura est administré sous la supervision d'un professionnel de la santé, qui vérifiera que la dose qui vous est donnée est correcte et traitera tout symptôme de surdosage.

Si vous croyez avoir pris trop de Brineura, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué un traitement par Brineura, consultez votre professionnel de la santé.

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

Cette liste ne présente pas tous les effets secondaires observés avec Brineura. Si vous développez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

Très courants : \geq 1/10 (\geq 10 %)

- Fièvre
- Convulsions (crises d'épilepsie)
- Problème d'aiguille (se détache du dispositif implanté)
- Augmentation ou réduction des protéines dans le liquide cérébral
- Résultats anormaux de l'activité électrique du cœur (ECG)
- Augmentation du nombre de cellules dans le liquide céphalo-rachidien détectée dans le cadre de la surveillance effectuée par le laboratoire
- Céphalées
- Vomissements
- Irritabilité

Courants (fréquents) : $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)

- Rash
- Éruption urticarienne
- Fuite du dispositif
- Diminution de la tension artérielle
- Sensation de nervosité
- Rythme cardiaque plus lent

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Fièvre		√	
Convulsions (crises d'épilepsie)		√	√
Augmentation du nombre de cellules dans le liquide céphalo-rachidien détectée dans le cadre de la surveillance effectuée par le laboratoire		√	√
Réactions allergiques peu de temps après avoir reçu Brineura		√	√
COURANT			
Infection bactérienne liée au dispositif		√	√
Fuite du dispositif		√	√
L'aiguille se détache du dispositif implanté		√	√
Réaction allergique grave		√	√
Fréquence inconnue			
Inflammation du cerveau due à une infection liée au dispositif		√	√

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant 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.

Entreposage :

À conserver au congélateur en position verticale (entre -25°C et -15°C). Transporter et distribuer sous forme congelée (-85°C à -15°C). À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Brineura et la solution de rinçage décongelées doivent être utilisées immédiatement. Le produit doit être retiré uniquement des flacons non ouverts immédiatement avant utilisation. En cas d'utilisation non immédiate, les flacons de Brineura ou de solution de rinçage non ouverts doivent être conservés à une température comprise entre 2 et 8°C et utilisés dans les 24 heures.

Au cours de l'utilisation, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 12 heures à température ambiante (entre 19°C et 25°C). D'un point de vue microbiologique, les flacons ouverts ou le produit dans les seringues doivent être utilisés immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Brineura , vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); ou en téléphonant le 1-877-597-6744.

Le présent dépliant a été rédigé par BioMarin International Limited.

Dernière révision 1 juin 2020