

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

Brineura 150 mg solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Brineura contient 150 mg de cerliponase alfa* dans 5 ml de solution.

Chaque ml de solution pour perfusion contient 30 mg de cerliponase alfa.

*Produite dans des cellules d'ovaires d'hamster chinois.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 17,4 mg de sodium dans 5 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution claire à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle, qui peut parfois contenir de fines fibres translucides ou des particules opaques.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée est de 300 mg de cerliponase alfa administrée une semaine sur deux par perfusion intracérébroventriculaire.

Chez les patients de moins de 2 ans, des doses plus faibles sont recommandées, voir la rubrique population pédiatrique.

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

La poursuite du traitement au long cours doit être soumise à une évaluation clinique régulière pour estimer si les bénéfices l'emportent sur les éventuels risques chez chaque patient.

Ajustements posologiques

Il peut s'avérer nécessaire d'envisager des ajustements posologiques chez les patients qui ne tolèrent pas la perfusion. La dose peut être réduite de 50 % et/ou le débit de la perfusion ralenti.

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 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. Ces précautions sont particulièrement importantes chez les patients de moins de 3 ans.

Population pédiatrique

Dans des études cliniques, le traitement par Brineura a été initié chez des enfants de 1 à 9 ans. Il n'existe pas de données cliniques chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir rubrique 5.1). La posologie proposée chez les enfants âgés de moins de 2 ans a été estimée d'après la masse cérébrale. Le traitement doit être fondé sur les risques et les bénéfices évalués par le médecin pour chaque patient. Il est important d'initier le traitement le plus tôt possible chez les patients.

La posologie sélectionnée pour les patients est fonction de l'âge au moment du traitement et doit être ajustée en conséquence (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Dose et volume de Brineura

Tranche d'âge	Dose totale administrée une semaine sur deux (mg)	Volume de la solution de Brineura (ml)*
de la naissance à < 6 mois	100	3,3
6 mois à < 1 an	150	5
1 an à < 2 ans	200 (les 4 premières doses) 300 (les doses suivantes)	6,7 (les 4 premières doses) 10 (les doses suivantes)
2 ans et plus	300	10

Mode d'administration

Voie intracérébroventriculaire.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

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

Brineura et la solution de rinçage doivent être administrés par voie intracérébroventriculaire uniquement. Chaque flacon de Brineura et de solution de rinçage est destiné à un usage unique exclusivement.

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 doit être implanté avant la première perfusion. Le dispositif d'accès intracérébroventriculaire implanté doit permettre l'accès aux ventricules cérébraux pour l'administration thérapeutique.

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 du médicament soit administrée et afin de maintenir la perméabilité du dispositif d'accès intracérébroventriculaire (voir rubrique 6.6). Les flacons de Brineura et de solution de rinçage doivent être décongelés avant l'administration. Le débit de perfusion du médicament et de la solution de rinçage est de 2,5 ml/heure. La durée totale de perfusion, incluant le médicament et la solution de rinçage nécessaire, est d'environ 2 à 4,5 heures, en fonction de la dose et du volume administrés.

Perfusion par voie intracérébroventriculaire de Brineura

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. Voir la Figure 1.
3. Amorcer les composants de la perfusion avec Brineura.
4. Inspecter le cuir chevelu pour déceler des signes de fuite ou de dysfonctionnement du dispositif d'accès intracérébroventriculaire et d'éventuelles infections. 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 (voir rubriques 4.3 et 4.4).
5. Préparer le cuir chevelu pour la perfusion par voie intracérébroventriculaire dans des conditions stériles selon les normes de soins de l'établissement.
6. Introduire le raccord aiguille dans le dispositif d'accès intracérébroventriculaire.
7. Connecter une autre seringue stérile vide (ne doit pas dépasser 3 ml) au raccord aiguille. Aspirer de 0,5 ml à 1 ml de LCR pour vérifier la perméabilité du dispositif d'accès intracérébroventriculaire.
 - **Ne pas réintroduire le LCR dans le dispositif d'accès intracérébroventriculaire.** Des échantillons de LCR doivent être régulièrement consacrés à la surveillance des infections (voir rubrique 4.4).
8. Fixer le set de perfusion au raccord aiguille (voir la Figure 1).
 - Sécuriser les composants selon les normes de soins de l'établissement.
9. Placer la seringue contenant Brineura dans le pousse-seringue et programmer la pompe pour délivrer un débit de perfusion de 2,5 ml par heure.
 - Programmer l'alarme de la pompe afin qu'elle se déclenche en fonction des réglages les plus sensibles des limites de pression, débit et volume. Consulter le mode d'emploi du fabricant du pousse-seringue pour plus de précisions.
 - **Ne pas administrer en bolus ou manuellement.**
10. Commencer la perfusion de Brineura à un débit de 2,5 ml par heure.
11. Inspecter régulièrement le système de perfusion pendant la perfusion pour déceler des signes de fuite ou de dysfonctionnement du dispositif.
12. 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.

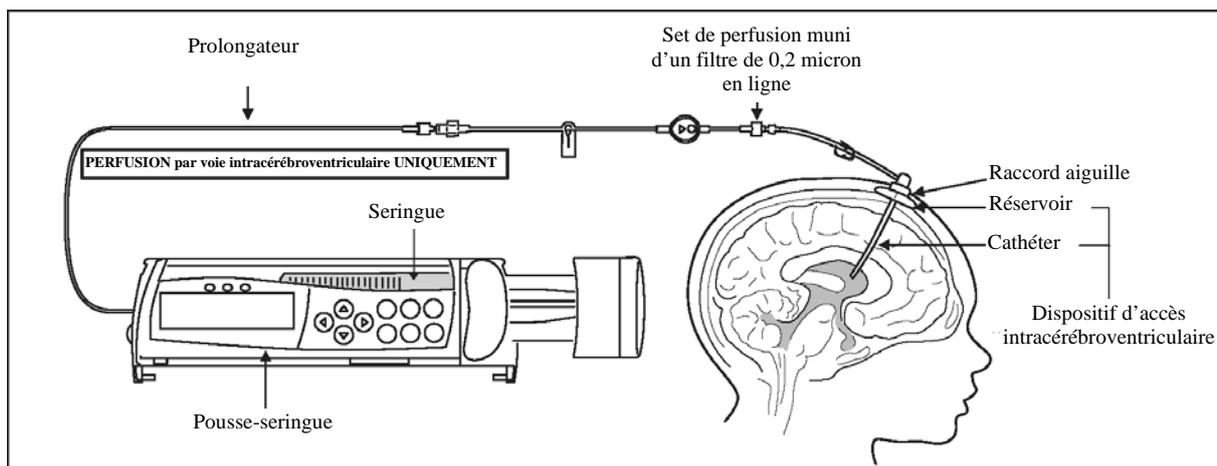


Figure 1 : Mise en place du système de perfusion

Perfusion par voie intracérébroventriculaire de la solution de rinçage

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 (voir rubrique 6.6).
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 par heure.
 - Programmer l'alarme de la pompe afin qu'elle se déclenche en fonction des réglages les plus sensibles des limites de pression, 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 par heure.
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 le raccord aiguille. 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.

Pour les instructions de préparation de Brineura et de la solution de rinçage avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Réaction anaphylactique menaçant le pronostic vital, à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, en cas d'échec de la ré-administration (voir rubrique 4.4).

Patients atteints de CLN2 ayant des dérivations ventriculo-péritonéales.

Brineura ne doit pas être administré aussi longtemps qu'il existe des signes aigus de fuites du dispositif d'accès intracérébroventriculaire, de dysfonctionnement du dispositif ou d'infection liée au dispositif (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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, incluant des cas d'infection subclinique et de méningite, ont été observées chez les patients traités par Brineura (voir rubrique 4.8). La méningite peut se manifester par les symptômes suivants : fièvre, céphalée, raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, vomissements et modifications de l'état mental. Des échantillons de LCR doivent être régulièrement envoyés pour analyse en vue de détecter des infections subcliniques liées au dispositif. Lors des études cliniques, des antibiotiques ont été administrés, le dispositif d'accès intracérébroventriculaire a été remplacé et le traitement par Brineura a été poursuivi.

Avant chaque perfusion, les professionnels de 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. Les signes fréquents de fuite du dispositif et de dysfonctionnement du dispositif incluent : gonflement, érythème du cuir chevelu, extravasation des liquides ou dilatation du cuir chevelu autour ou au-dessus du dispositif d'accès intracérébroventriculaire. Toutefois, ces signes peuvent également survenir dans le contexte d'infections liées au dispositif.

Un examen du site de perfusion et une vérification de la perméabilité doivent être réalisés afin de détecter des fuites et/ou un dysfonctionnement du dispositif d'accès intracérébroventriculaire avant le début de la perfusion de Brineura (voir rubriques 4.2 et 4.3). Les signes et symptômes des infections liées au dispositif peuvent ne pas être manifestes. Par conséquent, des échantillons de LCR doivent être régulièrement envoyés pour analyse en vue de détecter des infections subcliniques liées au dispositif. Il peut s'avérer nécessaire de consulter un neurochirurgien pour confirmer l'intégrité du dispositif. Le traitement par Brineura doit être interrompu en cas de dysfonctionnement du dispositif et il peut s'avérer nécessaire de remplacer le dispositif d'accès avant de réaliser les perfusions suivantes.

Après une période d'utilisation prolongée, le matériau du réservoir du dispositif d'accès intracérébroventriculaire se dégrade, conformément aux résultats préliminaires des tests sur pailleasse et comme cela a été observé lors d'essais cliniques après environ 4 années d'utilisation. Dans deux cas cliniques, les dispositifs d'accès intracérébroventriculaire n'ont montré aucun signe de dysfonctionnement au moment de la perfusion. Cependant, une dégradation matérielle a été constatée sur les dispositifs après retrait, ce qui concorde avec les données des tests sur pailleasse des dispositifs d'accès intracérébroventriculaire. Les dispositifs d'accès ont été remplacés et les patients ont repris le traitement par Brineura. Un remplacement du dispositif d'accès doit être envisagé avant d'atteindre 4 ans d'administration courante de Brineura ; cependant, il faut toujours s'assurer que le dispositif d'accès intracérébroventriculaire est utilisé conformément aux dispositions du fabricant du dispositif médical concerné.

En cas de complications liées au dispositif d'accès intracérébroventriculaire, consulter le mode d'emploi du fabricant pour de plus amples instructions.

La prudence est requise chez les patients à risque de complications liées à l'administration du médicament par voie intracérébroventriculaire, notamment les patients ayant une hydrocéphalie non communicante.

Surveillance clinique et biologique

Les signes vitaux doivent être surveillés avant le début de la perfusion, de manière régulière pendant et après la perfusion dans un établissement de santé. 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, en particulier chez les patients de moins de 3 ans.

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 ayant une fonction cardiaque normale, des évaluations régulières par un ECG à 12 dérivations doivent être réalisées tous les 6 mois.

Des échantillons de LCR doivent être régulièrement envoyés pour analyse en vue de détecter des infections subcliniques liées au dispositif (voir rubrique 4.2).

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées lors de l'utilisation de Brineura. Par mesure de précaution, un soutien médical adapté doit être à disposition lors de l'administration de Brineura. En cas de réaction anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion et de commencer un traitement médical adéquat. Surveiller attentivement le patient pendant et après la perfusion. En cas d'anaphylaxie, la prudence est recommandée lors de la ré-administration.

Teneur en sodium et en potassium

Ce médicament contient 17,4 mg de sodium par flacon de Brineura et de solution de rinçage, ce qui équivaut à 0,87 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Population pédiatrique

Il existe des données limitées chez les patients présentant une progression de la maladie à un stade avancé lors de l'initiation du traitement et il n'existe pas de données cliniques chez les enfants âgés de moins de 1 an. L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique peut être réduite chez les nouveau-nés. Chez les enfants âgés de moins de 3 ans, l'augmentation de l'exposition au médicament à la périphérie n'a pas été associée à une modification claire du profil de sécurité (voir rubriques 4.8 et 5.2).

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

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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la cerliponase alfa chez la femme enceinte. Aucune étude sur la toxicité de la cerliponase alfa sur la reproduction n'a été effectuée chez l'animal. On ne sait pas si la cerliponase alfa peut nuire au fœtus lorsqu'elle est administrée chez la femme enceinte ou si elle peut avoir un effet sur la capacité de reproduction. Brineura ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité établie.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la cerliponase alfa/ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Brineura.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée sur la cerliponase alfa chez l'animal ou l'homme.

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

Aucune étude des effets de la cerliponase alfa sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été évalués chez 38 patients atteints de CLN2 ayant reçu au moins une dose de Brineura dans le cadre d'études cliniques sur une période allant jusqu'à 309 semaines ou ont été rapportés après la mise sur le marché. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) observés pendant les essais cliniques sur Brineura comprennent : fièvre, convulsions, protéinorachie faible, anomalies de l'ECG, vomissements, problèmes d'aiguille, infections liées au dispositif et hypersensibilité. Aucun patient n'a arrêté son traitement en raison d'événements indésirables.

Liste classée des effets indésirables

Les effets indésirables observés sont listés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon la convention MedDRA en matière de fréquence qui est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables avec Brineura

MedDRA Classe de systèmes d'organes	MedDRA Terme préférentiel	Fréquence
Infections et infestations	Infection liée au dispositif ^a Méningite	Très fréquent Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction anaphylactique	Très fréquent Fréquent
Affections psychiatriques	Irritabilité	Très fréquent
Affections du système nerveux	Manifestations convulsives ^b Céphalées Pléiocytose dans le LCR	Très fréquent Très fréquent Très fréquent
Affections cardiaques	Bradycardie	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Urticaire	Fréquent Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie ^c Sensation de nervosité Irritation au site d'injection	Très fréquent Fréquent Fréquent
Investigations	Protéinorachie augmentée Anomalies de l'ECG Protéinorachie diminuée	Très fréquent Très fréquent Très fréquent

MedDRA Classe de systèmes d'organes	MedDRA Terme préférentiel	Fréquence
Problèmes de produit	Problème lié au dispositif :	
	Fuite du dispositif	Très fréquent
	Problème d'aiguille ^d	Très fréquent
	Mauvais fonctionnement du dispositif	Très fréquent
	Occlusion de dispositif ^e	Fréquent
	Rupture de dispositif	Fréquent
	Déplacement de dispositif ^f	Fréquence indéterminée

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*.

^b Crise convulsive atonique, convulsion clonique, chutes brusques par dérochement des jambes, épilepsie, crise tonico-clonique généralisée, épilepsie myoclonique, crise convulsive partielle, petit mal épileptique, convulsion, crises épileptiques en cluster et état de mal épileptique.

^c La pyrexie comprend les termes préférentiels combinés « Fièvre » et « Température augmentée ».

^d Délogement de l'aiguille de perfusion

^e Obstruction de l'écoulement du cathéter

^f Le déplacement du dispositif n'est pas survenu dans les essais cliniques.

Description d'effets indésirables particuliers

Convulsions

Les convulsions sont une manifestation courante de la CLN2 et sont attendues au sein de cette population. Dans des études cliniques, 31 des 38 patients (82 %) ayant reçu la cerliponase alfa ont présenté un évènement relevant du groupement de termes « convulsions » selon la requête standardisée MedDRA. Les manifestations convulsives les plus fréquemment rapportées incluaient les convulsions, l'épilepsie et la crise tonico-clonique généralisée. Au total, 4 % de l'ensemble des manifestations convulsives ont été considérés comme étant liés à la cerliponase alfa et variaient de léger à sévère, de grade 1 à 4 selon les critères CTCAE. 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 rapportées chez 19 des 38 patients (50 %) traités par Brineura. Des réactions d'hypersensibilité sévères (de grade 3 selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events]) sont survenues chez 6 patients et aucun patient n'a arrêté le traitement. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 5 des 8 patients (63 %) âgés de moins de 3 ans et chez 14 des 30 patients (47 %) âgés de 3 ans ou plus. Les manifestations les plus fréquentes incluaient : pyrexie accompagnée de vomissements, d'une pléiocytose ou d'une irritabilité, qui n'étaient pas compatibles avec une hypersensibilité classique à médiation immunitaire. Ces effets indésirables ont été observés pendant ou dans les 24 heures suivant la fin de la perfusion de Brineura et n'ont pas interféré avec le traitement. Les symptômes ont disparu avec le temps ou avec l'administration d'antipyrétiques, d'antihistaminiques et/ou de glucocorticoïdes.

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

Aucune information n'est disponible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme, enzymes, code ATC : {A16AB17}.

Mécanisme d'action

La cerliponase alfa est une forme recombinante de la tripeptidyl peptidase-1 humaine (rhTPP1). La cerliponase alfa est une proenzyme protéolytique inactive (zymogène) qui est activée dans le lysosome. La cerliponase alfa 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). Le profil de glycosylation de la cerliponase alfa entraîne une capture cellulaire constante et le ciblage lysosomal pour l'activation.

L'enzyme protéolytique activée (rhTPP1) clive les tripeptides à partir de l'extrémité N terminale de la protéine cible sans spécificité de substrat connue. Des taux insuffisants de TPP1 provoquent la CLN2, ce qui entraîne une neurodégénérescence, la perte de la fonction neurologique et le décès durant l'enfance.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont très fréquemment été détectés dans le sérum et le LCR. Aucune preuve de l'effet des AAM sur les paramètres pharmacocinétiques, sur l'efficacité ou sur la sécurité n'a été apportée. Cependant, les données sont limitées.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de Brineura ont été évaluées dans trois études cliniques ouvertes portant sur 38 patients au total atteints de CLN2, âgés de 1 à 9 ans à l'inclusion par rapport à des patients non traités atteints de CLN2 issus d'une base de données sur l'histoire naturelle (groupe témoin de l'histoire naturelle). Ces études utilisent les domaines de motricité et de langage mesurés à partir d'une échelle d'évaluation clinique spécifique à la maladie (voir le Tableau 3) pour évaluer la progression de la maladie (appelée score ML de l'échelle d'évaluation clinique de la CLN2). 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 3 : Score de motricité et de langage : 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.

Domaine	Score	Classification
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, peut faire des phrases courtes 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 pivot 190-201, un total de 24 patients, âgés de 3 à 9 ans à l'inclusion, ont été traités par Brineura à la dose de 300 mg une semaine sur deux. Parmi ces patients, 23 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 ML moyen initial était de 3,5 (écart-type [ET] 1,20) avec des valeurs extrêmes de 1 à 6 ; aucun patient ayant une progression de la maladie à un stade avancé n'a été étudié (critère d'inclusion : progression légère à modérée de la CLN2).

Un total de 20 patients sur les 23 (87 %) recevant Brineura pendant 48 semaines n'ont pas obtenu la perte irréversible de 2 points, comparé aux 2 points de perte anticipés après 48 semaines au sein de la population de patients non traités ($p = 0,0002$, test binomial supposant $p_0 = 0,50$). Un total de 15 patients sur 23 (65 %) n'ont globalement pas perdu de points au score ML, 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.

L'ensemble des 23 patients a terminé l'étude 190-201 et a poursuivi l'étude d'extension 190-202 en cours dans laquelle ils ont été traités par Brineura une semaine sur deux à la dose de 300 mg pendant une durée totale de 288 semaines. Les résultats d'efficacité des études 190-201 et 190-202 ont été regroupés et comparés avec ceux d'un groupe témoin de l'histoire naturelle qui incluait patients ayant satisfait aux critères d'inclusion des études 190-201 et 190-202. La durée médiane jusqu'à une perte irréversible de 2 points ou à un score ML de 0 chez les patients traités par Brineura ($n = 23$) a été de 272 semaines, comparé à 49 semaines dans le groupe témoin de l'histoire naturelle ($n = 42$) (hazard ratio : 0,14 ; IC à 95 % : 0,06-0,33 ; $p < 0,0001$). La durée médiane jusqu'à obtention d'un score ML de 0, indiquant la perte de toutes les capacités à se déplacer et à communiquer, n'a pas été atteinte chez les patients traités par Brineura, et a été de 109 semaines dans le groupe témoin de l'histoire naturelle (hazard ratio : 0,01 ; IC à 95 % : 0,00-0,08 ; $p < 0,0001$).

Une analyse de la survie exploratoire a montré que l'âge médian estimé du décès dans le groupe témoin de l'histoire naturelle était de 10,4 ans ; IC à 95 % : 9,5-12,5 ans. Aucun décès ne s'est produit parmi les patients traités par Brineura pendant l'étude. L'âge médian (min, max) lors de la dernière évaluation était de 10,3 ans (7,8 ; 13,1) ($n = 23$).

Le taux moyen de déclin chez les patients traités par Brineura une semaine sur deux à 300 mg était de 0,38 point après 48 semaines. Les résultats de l'étude sont statistiquement significatifs ($p < 0,0001$) par comparaison au taux estimé de déclin de l'évolution naturelle (2,13 points après 48 semaines) (voir le Tableau 4). Les effets du traitement observés ont été considérés pertinents sur le plan clinique à la lumière de l'histoire naturelle de la CLN2 non traitée.

Tableau 4 : Échelle d'évaluation clinique de la CLN2 combinant motricité et langage de 0 à 6 points : Taux de déclin en 48 semaines (population en intention de traiter (IdT))

Taux de déclin (points/48 semaines) ^a	Nbre total de participants aux études 190-201 et 190-202 (n = 23)	Groupe témoin de l'histoire naturelle (n = 42)	Valeur p ^b
Moyenne (ET)	0,38 (0,499) ^c	2,13 (0,952) ^c	< 0,0001
Médiane	0,30	2,08	
Min, Max	0,00 ; 2,18	0,45 ; 4,27	
Limites de l'IC à 95 %	0,16 ; 0,59	1,84 ; 2,43	

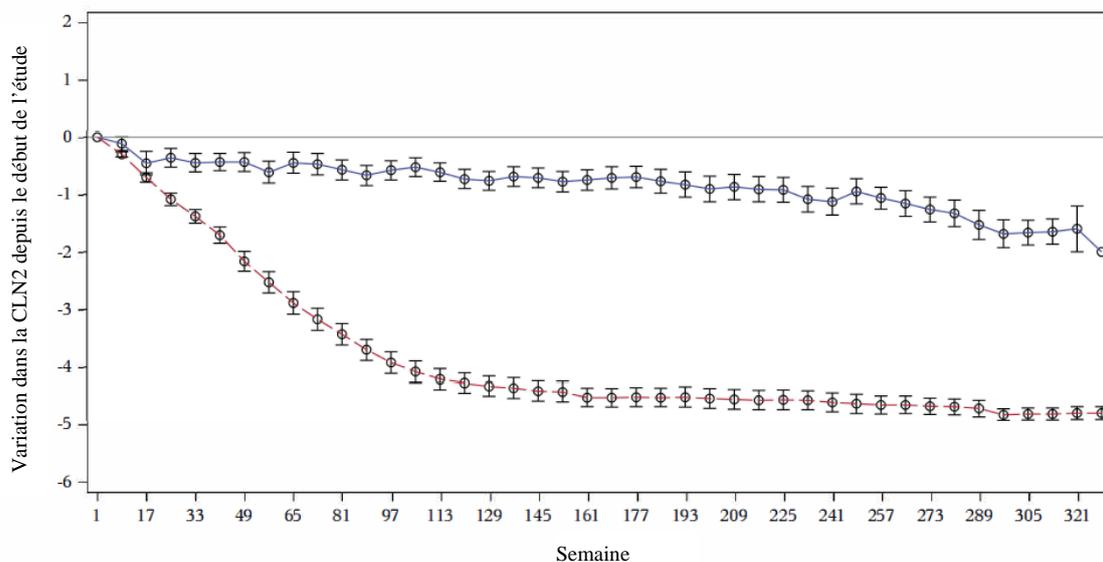
^aTaux de déclin chez le patient après 48 semaines : (score initial de la CLN2 - dernier score de la CLN2)/(temps écoulé en unités de 48 semaines)

^bLa valeur p est basée sur un test t à 1 échantillon comparant le taux de déclin à la valeur de 2.

^cUne estimation positive indique un déclin clinique ; une estimation négative indique une amélioration clinique.

La variation moyenne estimée depuis le début de l'étude chez les patients traités par Brineura par rapport au groupe témoin de l'histoire naturelle (n = 42 patients) a indiqué une diminution de la progression de la maladie et la durabilité des effets du traitement jusqu'à la dernière évaluation (semaine 321) (voir la Figure 2).

Figure 2: Variation moyenne depuis le début de l'étude du score motricité-langage (0 à 6 points) (groupe témoin de l'histoire naturelle versus patients traités par Brineura, 300 mg toutes les deux semaines)



190-201/202 N : 23 23 23 23 23 23 23 23 23 23 23 22 22 22 22 22 21 20 18 16 5 1
 Histoire naturelle N : 42 42 42 40 39 37 36 34 34 32 30 29 26 25 23 22 20 19 17 15 14 14

Les barres verticales représentent l'écart-type de la moyenne

Trait continu : études cliniques 190-201 et 190-202

Traits pointillés : groupe témoin de l'histoire naturelle de l'étude 190-901

Les mesures de volumétrie par IRM montrent une atténuation du taux de perte.

Dans l'étude 190-203, un total de 14 patients atteints de CLN2 et âgés de 1 à 6 ans à l'inclusion (8 patients avaient moins de 3 ans) ont été traités par Brineura pendant une période allant jusqu'à 142,6 semaines (1 patient a arrêté pour recevoir le traitement disponible dans le commerce) et ont fait l'objet d'un suivi de sécurité de 24 semaines. Le score ML moyen (ET) au début de l'étude était de 4,6 (1,69), allant de 1 à 6.

Les patients traités par Brineura étaient comparés à un groupe témoin de l'histoire naturelle sur la base de l'âge, du score motricité-langage de la CLN2 et du génotype combiné. Le taux de déclin moyen (\pm ET) sur l'échelle ML était de 0,15 (0,243) point après 48 semaines pour les patients traités par Brineura comparés (n = 12) et de 1,30 (0,857) point après 48 semaines pour le groupe comparateur de l'histoire naturelle (n = 29). La différence moyenne du taux de déclin entre les deux groupes était de 1,15 point (ET 0,174), IC à 95 % : 0,80-1,5 point (p < 0,0001).

Le temps médian jusqu'à une perte irréversible de 2 points ou un score de 0 chez les patients traités par Brineura n'a pas été atteint lors de la dernière évaluation (semaine 169), alors qu'il était de 103 semaines dans le groupe comparateur de l'histoire naturelle (hazard ratio : 0,091 ; IC à 95 % : 0,021-0,393 ; p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à obtention d'un score ML de 0 n'a pas été atteint chez les patients traités par Brineura et a été de 163 semaines dans le groupe comparateur de l'histoire naturelle (hazard ratio : 0,00 ; IC à 95 % : 0,00-0,00 ; p = 0,0032). Au total, 10 patients traités sur 12 (83 %) ont eu une perte inférieure à 2 points sur l'échelle ML entre l'inclusion et la dernière évaluation. Huit patients (67 %) n'ont pas montré de progression clinique sur l'échelle ML ; 2 patients (17 %) ont perdu un seul point et 2 patients (17 %) ont perdu 2 points. Aucun patient traité n'a atteint un score ML de 0, alors que 10 patients sur 29 (34 %) l'ont atteint dans le groupe comparateur de l'histoire naturelle.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans, le taux de déclin moyen (ET) sur l'échelle ML était de 0,04 (0,101) point après 48 semaines chez les patients traités correspondants (n = 8), et de 1,09 (0,562) point après 48 semaines dans le groupe comparateur de l'histoire naturelle correspondant (n = 20) (différence de 1,05 point ; p < 0,0001). Sept patients traités âgés de moins de 3 ans ayant un score ML de 6 à l'inclusion ont conservé ce score ML de 6 lors de la dernière mesure, ce qui représente une démarche et un langage normaux. Trois de ces 7 patients n'ont pas développé d'autres symptômes de la CLN2 à la semaine 145 (évalués par l'échelle d'évaluation de la CLN2, une imagerie du cerveau et les événements indésirables), alors que tous les patients du groupe de comparaison ont développé des symptômes. Dans cette population, les patients traités par Brineura ont montré un retard dans l'apparition de la maladie.

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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 300 mg pendant environ 4,5 heures une semaine sur deux.

Tous les paramètres pharmacocinétiques étaient semblables après la perfusion initiale réalisée le jour 1 et les perfusions suivantes à la semaine 5 et à la semaine 13, ce qui indique qu'il n'y a eu aucune accumulation apparente ou fonction du temps pour la pharmacocinétique de la cerliponase alfa dans le LCR ou le plasma dans le cas d'une administration à la dose de 300 mg une semaine sur deux. Les paramètres pharmacocinétiques dans le LCR ont été évalués chez 17 patients et sont récapitulés dans le Tableau 5 ci-dessous. La pharmacocinétique plasmatique de la cerliponase alfa a été évaluée chez

13 patients, et un T_{max} médian de 12 heures (depuis le début de la perfusion), un C_{max} moyen de 1,39 $\mu\text{g/ml}$ et une ASC_{0-t} moyenne de 24,1 $\mu\text{g-heure/ml}$ ont été caractérisés. 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.

Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques après la première perfusion intracérébroventriculaire (d'une durée d'environ 4 heures) de 300 mg de cerliponase alfa dans le LCR

Paramètre	LCR (n = 17) Moyenne (ET)
T_{max}^* , hr	4,50 [4,25, 5,75]
C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	1 490 (942)
ASC_{0-t} , $\mu\text{g-hr/ml}$	9 510 (4 130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/hr	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, hr	7,35 (2,90)

* 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.

Distribution

Le volume de distribution de la cerliponase alfa estimé après perfusion intracérébroventriculaire de 300 mg ($V_z = 435$ 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 1 000 et 400, respectivement) suggèrent que la majorité de la cerliponase alfa administrée reste localisée dans le système nerveux central. L'administration intracérébroventriculaire de cerliponase alfa ne devrait pas entraîner des concentrations thérapeutiques dans les yeux en raison de l'accès limité entre le LCR et les cellules atteintes de la rétine et de la présence de la barrière hémato-rétinienne.

Élimination

La cerliponase alfa est une protéine et elle devrait être dégradée par l'hydrolyse des peptides du métabolisme. Par conséquent, l'altération de la fonction hépatique ne devrait pas avoir un effet sur la pharmacocinétique de la cerliponase alfa.

On estime que l'élimination rénale de la cerliponase alfa est une voie mineure de clairance.

Population pédiatrique de 0 à 3 ans

Des patients pédiatriques atteints de CLN2 âgés de 1 an à moins de 2 ans (n = 2) et de 2 ans à moins de 3 ans (n = 6) ont reçu de la cerliponase alpha aux doses pédiatriques recommandées pendant une période allant jusqu'à 144 semaines. L'exposition dans le LCR n'a pas dépassé la plage reconnue comme étant sûre et efficace dans l'étude pivot. L'exposition dans le plasma chez les patients plus jeunes a semblé être supérieure à la plage reconnue dans l'étude pivot. Cependant, l'exposition plus importante dans le plasma n'a pas été associée à des modifications claires du profil de sécurité. Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique pour les patients âgés de moins de 1 an.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des données limitées de sécurité préclinique de la cerliponase alfa ont été générées dans des études de toxicité à dose unique chez le singe et des études à doses répétées chez le chien teckel, un modèle de la forme classique infantile tardive de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2. Le modèle de la maladie visait principalement à déterminer les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la cerliponase alfa, mais a également permis d'évaluer la toxicité de la substance. Les résultats de ces études chez le chien teckel ne permettent toutefois pas de prédire de manière fiable la sécurité 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 très 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. Les études de génotoxicité, de cancérogenèse et des fonctions de reproduction n'ont pas été réalisées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Brineura solution pour perfusion et solution de rinçage

Phosphate disodique heptahydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Chlorure de sodium
Chlorure de potassium
Chlorure de magnésium hexahydraté
Chlorure de calcium dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Brineura et la solution de rinçage décongelées doivent être utilisées immédiatement. Le médicament doit être retiré uniquement à partir de 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 au réfrigérateur (entre 2 °C 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 médicament contenu dans la seringue doivent être utilisés immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

Transport des flacons

Transporter et distribuer congelé (entre -85 °C et -15 °C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Brineura solution pour perfusion et solution de rinçage

Flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (en caoutchouc butyle), avec couche de fluoropolymère, d'un capuchon amovible (polypropylène) et d'une capsule scellée (aluminium). Brineura est muni d'un capuchon vert amovible et la solution de rinçage d'un capuchon jaune amovible.

Présentation :

Chaque emballage contient deux flacons, contenant chacun 150 mg de cerliponase alfa dans 5 ml de solution pour perfusion et un flacon contenant 5 ml de solution de rinçage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Brineura doit être administré avec des composants de perfusion démontrés chimiquement et physiquement compatibles avec l'administration de Brineura et de la solution de rinçage. Les dispositifs d'accès intracérébroventriculaire marqués CE et les composants jetables marqués CE listés ci-dessous ou équivalents doivent être utilisés pour l'administration de Brineura.

Brineura est compatible avec les dispositifs d'accès intracérébroventriculaire composés d'un dôme en silicone et d'une base en acier inoxydable ou en polypropylène fixée à un cathéter en silicone.

Brineura est compatible avec les composants jetables de perfusion en PVC, PVC (non-DEHP) polyéthylène, polyéthersulfone (PES), polypropylène (PP) et PTFE.

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 (voir la Figure 1 à la rubrique 4.2). Tous les composants de la perfusion doivent être stériles. Brineura et la solution de rinçage sont fournis et conservés congelés (voir rubrique 6.4).

- Un pousse-seringue programmable pouvant délivrer les volumes requis, avec une précision correcte du débit et des alarmes en cas d'administration incorrecte ou d'occlusion. La pompe doit être programmable pour délivrer le médicament à un débit constant de 2,5 ml/hr.
- 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 cm 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 du raccord aiguille.
- Un raccord aiguille non biseauté 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 le raccord aiguille.
- Une seringue vide stérile à usage unique (pour le recueil du LCR en vue de vérifier la perméabilité).

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 (voir rubrique 6.3).

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. La solution de Brineura doit être claire à légèrement opalescente 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 se dissolvent lorsque le flacon est complètement décongelé. 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 (voir le Tableau 1 à la rubrique 4.2) 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.

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.

Élimination

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

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

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlande

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

EU/1/17/1192/001

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

Date de première autorisation : 30 mai 2017

Date du dernier renouvellement : 28 mars 2022

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. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE 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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949
États-Unis

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlande

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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.

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 bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Brineura dans chaque état membre (EM), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit définir le contenu et le format du matériel éducatif, notamment le support de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, en accord avec l'autorité nationale compétente (ANC).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque EM où Brineura est mis sur le marché, l'ensemble des professionnels de santé susceptibles de manipuler / administrer le médicament ont reçu le programme d'éducation (à savoir, un guide relatif à la posologie et l'administration), visant à prévenir et/ou minimiser le risque important identifié de problèmes liés au dispositif (infection/obstruction/déplacement), contenant des informations sur :

- Comment conserver Brineura ;
- Les complications liées au dispositif (à savoir, les infections, les fuites et/ou le dysfonctionnement du dispositif ; l'intégrité du dispositif doit être confirmée par un neurochirurgien) ;
- Comment préparer Brineura et la solution de rinçage ;
- Une description détaillée des étapes à suivre pour la perfusion intra-cérébro-ventriculaire de Brineura et l'administration de la solution de rinçage (fournie après la fin de la perfusion de Brineura)
- Comment assurer la surveillance des patients recevant Brineura.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Étude 190-504. Afin d'évaluer la sécurité à long terme de la cerliponase alfa, notamment la survenue de réactions d'hypersensibilité graves et de réactions anaphylactiques, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats d'une étude basée sur une source de données appropriée provenant d'un répertoire de patients atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2).	Rapports annuels à soumettre dans le cadre de la réévaluation annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brineura 150 mg solution pour perfusion.
cerliponase alpha

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de Brineura contient 150 mg de cerliponase alfa dans 5 ml de solution (30 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients de Brineura et de la solution de rinçage :
Phosphate disodique heptahydraté ;
Phosphate monosodique monohydraté ;
Chlorure de sodium ;
Chlorure de potassium ;
Chlorure de magnésium hexahydraté ;
Chlorure de calcium dihydraté ;
Eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

150 mg/5 ml

Deux flacons de 5 ml de Brineura solution pour perfusion

Un flacon de 5 ml de solution de rinçage

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.

Décongeler à température ambiante et utiliser immédiatement.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intracérébroventriculaire.

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

Les flacons ouverts ou le produit dans les seringues doivent être utilisés immédiatement. Les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Transporter et délivrer congelé (entre -85 °C et -15 °C).

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**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1192/001

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 (Brineura solution pour perfusion)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Brineura 150 mg solution pour perfusion.
cerliponase alfa
Voie intracérébroventriculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

150 mg/5 ml

6. AUTRE

Décongeler avant l'emploi.
Administer Brineura avant la solution de rinçage.

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

FLACON (solution de rinçage)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solution de rinçage pour Brineura
Voie intracérébroventriculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRE

Décongeler avant l'emploi.
Administer la solution de rinçage après Brineura.

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Brineura 150 mg solution pour perfusion cerliponase alfa

▼ 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 de prendre ce médicament, ou de le donner à votre enfant, 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.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. 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 Brineura et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Brineura à vous ou votre enfant
3. Comment Brineura est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Brineura
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Brineura et dans quel cas 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.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Brineura à vous ou votre enfant

Ne prenez jamais Brineura

- Si vous ou votre enfant avez eu des réactions allergiques menaçant votre pronostic vital, à la cerliponase alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6), et que ces réactions ont continué à se produire lorsque la cerliponase alfa a de nouveau été administrée.
- Si vous ou votre enfant avez un dispositif implanté pour drainer l'excès de liquide dans le cerveau.

- Si vous ou votre enfant présentez actuellement des signes d'infection liée au dispositif ou avez des problèmes avec ce dispositif. Votre médecin peut décider de poursuivre le traitement lorsque l'infection ou les problèmes liés au dispositif sont résolus.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Brineura.

- Vous ou votre enfant pouvez avoir des problèmes avec le dispositif implanté utilisé pendant le traitement par Brineura (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels? »), notamment une infection ou un défaut du dispositif. Les signes d'infection que votre enfant ou vous pouvez présenter incluent : fièvre, maux de tête, raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, vomissements et modifications de l'état mental. Les signes d'un problème avec le dispositif incluent : gonflement, rougeur du cuir chevelu, fuite de liquides du dispositif et dilatation du cuir chevelu. Le traitement peut être interrompu si le dispositif doit être remplacé ou jusqu'à ce que l'infection disparaisse. Après 4 ans d'utilisation, le dispositif d'accès devra peut-être être remplacé, ce qui sera décidé par votre médecin. Veuillez vous adresser à votre médecin si vous avez des questions concernant votre dispositif.
- Des réactions allergiques menaçant votre pronostic vital (réactions anaphylactiques) sont possibles avec ce médicament. Votre médecin vous surveillera ou surveillera votre enfant pour détecter des symptômes de réactions allergiques pouvant menacer votre pronostic vital, tels qu'une urticaire, des démangeaisons ou des bouffées vasomotrices, un gonflement des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, des frissons, un rythme cardiaque accéléré, un essoufflement, un enrouement, une coloration bleue de l'extrémité des doigts ou des lèvres, une faible tonicité musculaire, un évanouissement, une diarrhée ou une incontinence. En cas d'apparition d'un de ces symptômes, consultez immédiatement un médecin.
- Votre médecin contrôlera votre fréquence cardiaque, tension artérielle, fréquence respiratoire et température ou ceux de votre enfant avant, pendant et après le traitement. Le médecin peut décider de réaliser une surveillance supplémentaire, s'il y a lieu.
- Votre médecin contrôlera l'absence d'anomalies de l'activité électrique du cœur (ECG) tous les 6 mois. Si vous ou votre enfant avez des antécédents de troubles cardiaques, votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera votre activité cardiaque pendant chaque perfusion.
- Votre médecin peut envoyer des échantillons de liquide cérébral pour détecter les signes d'infection.
- Ce médicament n'a pas été administré aux patients ayant une maladie à un stade avancé au début du traitement ou aux enfants de moins de 1 an. Votre médecin s'entretiendra avec vous pour déterminer si le traitement par Brineura vous convient ou convient à votre enfant.

Autres médicaments et Brineura

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

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre le traitement par ce médicament.

Vous ne devez pas recevoir ce médicament pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. On ne sait pas si ce médicament peut être nocif pour votre bébé à naître.

Vous ne devez pas recevoir ce médicament si vous allaitez. On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain.

On ne sait pas si ce médicament a un effet sur la fertilité humaine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne sait pas si ce médicament aura une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Veuillez consulter votre médecin.

Brineura contient du sodium et du potassium

Ce médicament contient 17,4 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,87 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

3. Comment Brineura est-il administré

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

Ce médicament 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.

Ce médicament n'a pas été administré chez les patients de moins de 1 an ou de plus de 9 ans (au début de l'essai clinique).

La dose recommandée de ce médicament est fonction de votre âge ou de l'âge de votre enfant et elle est administrée une semaine sur deux 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)
- ≥ 2 ans: 300 mg

Votre médecin peut ajuster votre dose ou celle de votre enfant ou le temps d'administration du médicament si la perfusion n'est pas tolérée, en cas de réaction allergique ou d'une éventuelle augmentation de la pression dans le cerveau.

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 ce médicament, afin de réduire les effets indésirables qui pourraient survenir pendant ou peu de temps après le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations 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.

Parlez- à votre médecin ou à votre infirmier/ère immédiatement si vous ressentez l'un des effets suivants :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- convulsions (crises d'épilepsie)
- réactions pendant ou peu de temps après l'administration du médicament, comme une urticaire, des démangeaisons ou des bouffées vasomotrices, un gonflement des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, un essoufflement, un enrouement, une coloration bleue de l'extrémité des doigts ou des lèvres, une faible tonicité musculaire, un évanouissement ou une incontinence
- infections bactériennes liées au dispositif

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- réaction allergique sévère (réaction anaphylactique)

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

- inflammation du cerveau (méningite) due à une infection liée au dispositif

Ce médicament peut provoquer d'autres effets indésirables:

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- fièvre
- vomissements
- irritabilité
- maux de tête
- diminution ou augmentation de la quantité de protéines dans le liquide cérébral détectée dans le cadre de la surveillance biologique
- anomalies de l'activité électrique du cœur (ECG)
- augmentation du nombre de cellules dans le liquide céphalo-rachidien détectée dans le cadre de la surveillance biologique
- dispositif ne fonctionnant pas correctement en raison d'une obstruction constatée pendant la préparation de la perfusion
- fuite du dispositif
- problème d'aiguille (l'aiguille de perfusion se déconnecte du dispositif implanté)

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- rythme cardiaque plus lent
- éruption cutanée
- urticaire
- rupture de dispositif
- irritation au site d'injection
- sensation de nervosité
- troubles de l'estomac ou des intestins

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

- le dispositif est déplacé et ne fonctionne pas correctement lors de la préparation de la perfusion

Déclaration des effets secondaires

Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. 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 Brineura

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 les flacons et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Brineura et la solution de rinçage décongelées doivent être utilisées immédiatement. Ce médicament doit être retiré uniquement à partir de 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 au réfrigérateur (entre 2 °C 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.

Votre médecin ou votre pharmacien est responsable de la conservation de Brineura. Ils sont également responsables de l'élimination correcte de tout Brineura non utilisé.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Brineura

- La substance active est la cerliponase alfa. Chaque flacon de Brineura contient 150 mg de cerliponase alfa dans 5 ml de solution. Chaque ml de solution pour perfusion contient 30 mg de cerliponase alfa.
- Les autres composants de Brineura solution pour perfusion et de la solution de rinçage sont : phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique monohydraté, chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Brineura contient du sodium et du potassium »).

Comment se présente Brineura et contenu de l'emballage extérieur

Brineura et la solution de rinçage sont des solutions pour perfusion. La solution pour perfusion de Brineura est claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle et peut parfois contenir de fines fibres translucides ou des particules opaques. La solution de rinçage est claire et incolore.

Présentation : chaque emballage contient deux flacons de Brineura solution pour perfusion et un flacon de solution de rinçage, contenant chacun 5 ml de solution.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

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>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.