

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

Enspryng 120 mg, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 120 mg de satralizumab dans 1 mL.

Le satralizumab est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est incolore à légèrement jaune. La solution a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 310 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Enspryng est indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de la neuromyéélite optique (NMO) ou des TSNMO.

Posologie

Enspryng peut être utilisé en monothérapie ou en association avec des corticoïdes oraux (CO), de l'azathioprine (AZA), ou du mycophénolate mofétil (MMF) (voir rubrique 5.1). La posologie chez les patients adolescents ≥ 12 ans avec un poids corporel ≥ 40 kg et chez les patients adultes est identique.

Doses de charge

La posologie recommandée pour la dose de charge est de 120 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les deux semaines pour les trois premières administrations (première dose à la Semaine 0, deuxième dose à la Semaine 2 et troisième dose à la Semaine 4).

Doses d'entretien

La posologie recommandée pour la dose d'entretien est de 120 mg par injection SC toutes les quatre semaines.

Durée du traitement

Enspryng est destiné à un traitement au long cours.

Doses retardées ou oubliées

En cas d'oubli d'une injection, pour toute autre raison que l'augmentation des enzymes hépatiques, celle-ci doit être administrée comme décrit dans le tableau 1.

Tableau 1 : Posologie recommandée en cas de doses retardées ou oubliées

Dernière dose administrée	Posologie recommandée en cas de doses retardées ou oubliées
Oubli d'une dose de charge ou dose retardée de moins de 8 semaines pendant la phase d'entretien	<p>La dose recommandée doit être administrée le plus tôt possible sans attendre la prochaine dose planifiée.</p> <p><u>Phase initiale</u></p> <p>Si la seconde dose de charge est retardée ou oubliée, cette dose doit être administrée le plus tôt possible et la troisième et dernière dose de charge 2 semaines plus tard.</p> <p>Si la troisième dose de charge est retardée ou oubliée, cette dose doit être administrée le plus tôt possible et la première dose d'entretien 4 semaines plus tard.</p> <p><u>Phase d'entretien</u></p> <p>Après avoir administré la dose retardée ou oubliée, le rythme d'administration doit être rétabli toutes les 4 semaines.</p>
De 8 semaines à moins de 12 semaines	La dose recommandée doit être administrée aux semaines 0*, 2 et toutes les 4 semaines par la suite.
12 semaines ou au-delà	La dose recommandée doit être administrée aux semaines 0*, 2, 4 et toutes les 4 semaines par la suite.

* « Semaine 0 » fait référence au moment de la première administration après la dose oubliée.

Recommandations de modification de la posologie en cas d'anomalies des enzymes hépatiques

En cas d'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate transaminase (ASAT) > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) associée à une augmentation du taux de bilirubine, le traitement doit être interrompu, et la réinstauration n'est pas recommandée.

En cas d'augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 x LSN non associée à une augmentation du taux de bilirubine, le traitement doit être interrompu. Le traitement peut être réinstauré à une dose de 120 mg par injection SC toutes les quatre semaines lorsque les taux d'ALAT et d'ASAT sont revenus dans l'intervalle des valeurs normales et sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement chez le patient. Si la décision est prise de reprendre le traitement, les paramètres hépatiques doivent être étroitement surveillés, et en cas de toute nouvelle augmentation des taux d'ALAT/ASAT

et/ou de la bilirubine, le traitement doit être interrompu, et la réinstauration n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 2 : Dose recommandée pour la réinstauration de traitement après une augmentation des transaminases hépatiques

Dernière dose administrée	Dose recommandée pour la réinstauration du traitement
Moins de 12 semaines	Le traitement doit être réinstauré à la dose recommandée, toutes les 4 semaines.
12 semaines ou au-delà	Le traitement doit être réinstauré à la dose recommandée, aux semaines 0*, 2, 4 et toutes les 4 semaines par la suite.

* « Semaine 0 » fait référence au moment de la première administration après la réinstauration du traitement.

Recommandations de modification de la posologie en cas de neutropénie

Si le nombre de neutrophiles est inférieur à $1,0 \times 10^9/L$ et est confirmé par des analyses répétées, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit $> 1,0 \times 10^9/L$.

Recommandation de modification de la posologie en cas de thrombopénie

Si le nombre de plaquettes est inférieur à $75 \times 10^9/L$ et est confirmé par des analyses répétées, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit $\geq 75 \times 10^9/L$.

Populations particulières

Population pédiatrique

La posologie chez les patients adolescents âgés de ≥ 12 ans avec un poids corporel ≥ 40 kg et chez les patients adultes est identique (voir rubriques 5.1 et 5.2). La sécurité et l'efficacité du satralizumab chez les enfants avec un poids corporel < 40 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La tolérance et l'efficacité du satralizumab n'ont pas été formellement étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La tolérance et l'efficacité du satralizumab n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.2).

Des augmentations des taux des enzymes hépatiques ont été observées au cours du traitement par le satralizumab (voir rubriques 4.4 et 4.8). Pour l'ajustement posologique, voir ci-dessus la rubrique Recommandations de modification de la dose en cas d'anomalies des enzymes hépatiques.

Mode d'administration

Satralizumab 120 mg est administré par injection SC à l'aide d'une seringue préremplie à dose unique. La totalité du contenu (1 mL) de la seringue préremplie doit être administrée.

Les sites d'injection recommandés sont l'abdomen et la cuisse. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection et le médicament ne doit jamais être injecté dans des grains de beauté, des cicatrices, ou des zones où la peau est sensible, rouge, dure ou non intacte.

Des instructions détaillées concernant l'administration du satralizumab sont fournies à la fin de la notice.

Administration par le patient et/ou l'aidant

La première injection doit être effectuée sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié.

Après une formation appropriée sur la manière de préparer et de réaliser l'injection, un patient/aidant adulte peut administrer toutes les autres doses à domicile si le médecin traitant détermine que cela est approprié et que le patient/aidant adulte peut effectuer la technique d'injection.

Les patients/aidants doivent solliciter immédiatement un médecin si le patient développe des symptômes de réactions allergiques graves et doivent vérifier avec leur professionnel de santé si le traitement peut être poursuivi ou non.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Infections

L'administration du satralizumab doit être retardée chez les patients présentant une infection active jusqu'au contrôle de l'infection (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé de faire preuve de vigilance pour détecter et diagnostiquer à temps une infection chez les patients recevant un traitement par le satralizumab. Le traitement doit être retardé dans le cas où le patient développe une infection grave ou opportuniste et un traitement approprié doit être mis en place sous surveillance étroite. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas de signes et de symptômes d'infections afin de faciliter le diagnostic rapide des infections. Les patients doivent recevoir une carte d'alerte patient.

Vaccinations

Les vaccins vivants et vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément avec le satralizumab dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. L'intervalle entre l'administration de vaccins vivants et le début du traitement par le stralizumab doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les agents immunomodulateurs ou immunosuppresseurs.

Aucune donnée n'est disponible sur les effets d'une vaccination chez les patients recevant le satralizumab. Il est recommandé que tous les patients soient à jour de toutes leurs vaccinations

conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débiter un traitement par satralizumab.

Enzymes hépatiques

Des augmentations légères à modérées des taux de transaminases hépatiques ont été observées lors d'un traitement par le satralizumab, la plupart des augmentations étaient inférieures à 5 x LSN (voir rubrique 4.8).

Les taux d'ALAT et d'ASAT doivent être contrôlés toutes les quatre semaines pendant les trois premiers mois du traitement, puis tous les trois mois pendant un an, et par la suite si indiqué d'un point de vue clinique.

Le traitement par le satralizumab doit être interrompu chez les patients présentant un taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 x LSN (voir rubrique 4.2).

Nombre de neutrophiles

Des diminutions du nombre de neutrophiles sont apparues après un traitement par satralizumab (voir rubrique 4.8). Le nombre de neutrophiles doit être contrôlé 4 à 8 semaines après le début du traitement et par la suite si indiqué d'un point de vue clinique. Pour les recommandations d'interruption de traitement, voir rubrique 4.2.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les analyses de pharmacocinétique (PK) de population n'ont mis en évidence aucun effet de l'azathioprine (AZA), des corticoïdes oraux (CO) ou du mycophénolate mofetil (MMF) sur la clairance du satralizumab.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'expression des enzymes hépatiques spécifiques du CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, et CYP3A4) est supprimée par des cytokines telles que l'IL-6.

Par conséquent, toutes les précautions doivent être prises lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par le satralizumab chez des patients recevant également des substrats du CYP450 3A4, 1A2, 2C9 ou 2C19, en particulier ceux dont la marge thérapeutique est étroite (tels que la warfarine, la carbamazépine, la phénytoïne et la théophylline), et les posologies doivent être ajustées si nécessaire.

Compte tenu de la demi-vie terminale prolongée du satralizumab, l'effet du satralizumab peut persister pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du satralizumab chez la femme enceinte. Les études chez le singe n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Enspryng pendant la grossesse.

Allaitement

Il est inconnu si le satralizumab est excrété dans le lait maternel. Il est connu que les IgG chez l'homme sont excrétées dans le lait maternel pendant les premiers jours suivant la naissance mais leur taux diminue rapidement jusqu'à des concentrations faibles ; par conséquent, un risque pour les

nourrissons allaités au sein ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, l'utilisation d'Enspryng pourrait être envisagée pendant l'allaitement, uniquement si cela est nécessaire sur le plan clinique.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet du satralizumab sur la fertilité chez l'homme. Les études chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité chez l'homme ou chez la femme (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et observés étaient : céphalées (19,2 %), arthralgie (13,5 %), diminution du nombre de globules blancs (13,5 %), hyperlipidémie (13,5 %), et réactions liées à l'injection (12,5 %).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 3 résume les effets indésirables qui ont été rapportés en association avec l'utilisation du satralizumab en monothérapie ou associé à un TIS dans les essais cliniques.

Les effets indésirables issus des essais cliniques (tableau 3) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Les effets indésirables sont présentés par nombre d'événements indésirables par 100 patients-années et par fréquence. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur les chiffres de la fréquence et la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquence	
	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Hypofibrinogénémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperlipidémie	
Affections psychiatriques		Insomnie
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine
Affections cardiaques		Bradycardie
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite allergique
Affections gastro-intestinales		Gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Raideur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à l'injection	Œdème périphérique
Investigations	Diminution du nombre de globules blancs	Diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux des transaminases, augmentation du taux sanguin de bilirubine, prise de poids

Description de certains effets indésirablesRéactions liées à l'injection (RLI)

Les RLI rapportées chez des patients traités par le satralizumab étaient principalement d'intensité légère à modérée, et la plupart sont survenues au cours des 24 heures suivant les injections. Les symptômes systémiques les plus fréquemment rapportés étaient des diarrhées et des céphalées. Les réactions locales au site d'injection les plus fréquemment rapportées étaient une rougeur, un érythème, un prurit, une éruption cutanée et une douleur.

Poids corporel

Durant la période de traitement en double aveugle, une augmentation du poids corporel ≥ 15 % par rapport au début de l'étude a été observée chez 3,8 % des patients traités par le satralizumab (en monothérapie ou en association avec un TIS) comparativement à 2,7 % des patients sous placebo (ou placebo plus TIS).

Anomalies biologiquesNeutrophiles

Durant la période de traitement en double aveugle, une diminution du taux de neutrophiles a été observée chez 31,7 % des patients traités par le satralizumab (en monothérapie ou en association avec un TIS) par rapport à 21,6 % des patients sous placebo (ou placebo plus TIS). La majorité des diminutions du nombre de neutrophiles étaient transitoires ou intermittentes.

9,6 % des patients recevant le satralizumab avaient un taux de neutrophiles inférieur à $1 \times 10^9/L$, par rapport à 5,4 % des patients sous placebo (ou placebo plus TIS).

Plaquettes

Durant la période de traitement en double aveugle, une diminution du nombre de plaquettes (inférieure à $150 \times 10^9/L$) est survenue chez 24,0 % des patients sous satralizumab (en monothérapie ou en association avec un TIS) par rapport à 9,5 % des patients sous placebo ou placebo plus TIS. La diminution du nombre de plaquettes n'a pas été associée à des événements hémorragiques.

La majorité des diminutions du nombre de plaquettes étaient transitoires et non inférieures à $75 \times 10^9/L$.

Enzymes hépatiques

Durant la période de traitement en double aveugle, des augmentations des taux d'ALAT ou d'ASAT sont survenues chez respectivement 27,9 % et 18,3 % des patients traités par le satralizumab (en monothérapie ou en association avec un TIS), par rapport à 12,2 % et 13,5 % des patients sous placebo ou placebo plus TIS. La majorité des augmentations étaient inférieures à 3 x LSN, étaient transitoires, et se sont résolues sans interruption du traitement par le satralizumab.

Des augmentations des taux d'ALAT ou d'ASAT $> 3 \times LSN$ sont survenues chez respectivement 2,9 % et 1,9 % des patients traités par le satralizumab (en monothérapie ou en association avec un TIS). Ces élévations n'étaient pas associées à des augmentations du taux de bilirubine totale.

Des augmentations des taux d'ALAT supérieures à 5 x LSN ont été observées 4 semaines après le début du traitement chez un (1 %) patient recevant le satralizumab en association avec un TIS ; ces taux sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement, et le satralizumab n'avait pas été réinstauré chez ce patient (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Paramètres lipidiques

Durant la période de traitement en double aveugle, 10,6 % des patients recevant le satralizumab (en monothérapie ou en association avec un TIS) ont présenté des augmentations du taux de cholestérol total au-dessus de 7,75 mmol/L par rapport à 1,4 % des patients sous placebo (ou placebo plus TIS) ; 20,2 % des patients recevant le satralizumab ont présenté des augmentations du taux de triglycérides au-dessus de 3,42 mmol/L par rapport à 10,8 % des patients sous placebo.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du satralizumab ont été étudiées chez 9 enfants âgés de 12 ans et plus. Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants à partir de 12 ans soient les mêmes que chez les adultes.

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

En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé, recevoir un traitement symptomatique, et une prise en charge doit être instaurée, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine, code ATC : L04AC19.

Mécanisme d'action

Le satralizumab est un anticorps monoclonal (AcM) recombinant humanisé de type immunoglobuline G2 (IgG2) qui se lie aux récepteurs solubles et transmembranaires de l'IL-6 (IL-6R) humaine, et empêche donc la voie de signalisation en aval de l'IL-6 grâce à ces récepteurs.

Les taux d'IL-6 augmentent dans le liquide céphalorachidien et le sérum des patients atteints de NMO et de TSNMO pendant les périodes d'activité de la maladie. Les fonctions de l'IL-6 ont été impliquées dans la pathogenèse de la NMO et des TSNMO, incluant l'activation des lymphocytes B, la différenciation des lymphocytes B en plasmablastes et la production d'auto-anticorps spécifiques à la pathologie, par ex. dirigés contre l'AQP4, une protéine formant un canal pour l'eau, exprimée principalement par les astrocytes dans le SNC, l'activation et la différenciation des cellules Th17, l'inhibition de lymphocytes T régulateurs, et les modifications de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques avec le satralizumab dans la NMO et les TSNMO, des diminutions du taux de protéine C réactive (CRP), du fibrinogène et du complément (C3, C4 et CH50) ont été observées.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'emploi du satralizumab ont été évaluées dans deux essais cliniques pivots de phase III chez des patients atteints de TSNMO (diagnostiqués comme ayant une NMO séropositive ou séronégative pour les IgG anti-AQP4 [Critères de Wingerchuk 2006], ou comme ayant un TSNMO séropositif pour les IgG anti-AQP4 [Critères de Wingerchuk 2007]).

L'étude BN40898 incluait des patients adultes et adolescents atteints de TSNMO, âgés de 12 à 74 ans, recevant un TIS stable, ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années précédant la sélection (avec au moins une poussée au cours des 12 mois précédant la sélection) et un score sur l'échelle d'évaluation du handicap EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0 à 6,5,

tandis que l'étude BN40900 incluait des patients adultes, âgés de 18 à 74 ans, sans traitement de fond par des TIS, ayant présenté au moins 1 poussée ou un premier épisode au cours des 12 derniers mois avant la sélection et un score EDSS de 0 à 6,5.

Les deux études incluaient environ 30 % de patients atteints de NMO séronégatifs pour les IgG anti-AQP4.

L'efficacité dans les deux études a été évaluée en se basant sur le délai jusqu'à la première poussée confirmé par un comité d'adjudication (Clinical Endpoint Committee, CEC) indépendant, où la poussée est définie par une aggravation prédéfinie des critères du score EDSS et du score des systèmes fonctionnels (Functional System Score, FSS), évalués dans les 7 jours après que le patient ait signalé des symptômes (poussée confirmée).

Étude BN40898 (aussi appelée SA-307JG ou SAkuraSky)

L'étude BN40898 était un essai clinique randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo visant à évaluer l'effet du satralizumab en association avec un TIS stable (CO jusqu'à 15 mg/jour [d'équivalent prednisolone], AZA jusqu'à 3 mg/kg/jour ou MMF jusqu'à 3 000 mg/jour ; les adolescents recevaient une association d'AZA et de CO ou une association de MMF et de CO). Durant la période en double aveugle de l'étude, 83 patients séropositifs et séronégatifs pour les IgG anti-AQP4-IgG (76 adultes et 7 adolescents) ont été inclus. Les patients ont reçu les 3 premières doses uniques du satralizumab à 120 mg ou du placebo correspondant, par injection SC dans la région abdominale ou fémorale, toutes les 2 semaines pendant les 4 premières semaines, puis une fois toutes les 4 semaines par la suite.

La conception de l'étude et les caractéristiques initiales de la population de l'étude sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Conception de l'étude et caractéristiques initiales chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 pour l'étude BN40898

Nom de l'étude	Étude BN40898 (séropositifs pour les IgG anti-AQP4 : N=55 ; ITT* : N = 83)	
Conception de l'étude		
Population de l'étude	Patients adolescents et adultes atteints de NMO ou de TSNMO, sous TIS stable Âge de 12 à 74 ans, ≥ 2 poussées au cours des 2 dernières années précédant la sélection (avec au moins une poussée au cours des 12 mois précédant la sélection), score EDSS de 0 à 6,5	
Durée de l'étude pour l'évaluation de l'efficacité	Guidée par les événements** (26 poussées confirmées) Temps de suivi médian : satralizumab 139,4 semaines, placebo 40,2 semaines (respectivement en ITT : 115,1 semaines et 42,5 semaines)	
Groupes de traitement, randomisation selon un rapport 1:1	Groupe A : satralizumab 120 mg SC Groupe B : placebo	
Caractéristiques initiales chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4	Satralizumab + TIS (n = 27)	Placebo + TIS (n = 28)
Diagnostic, n (%) :		
NMO	19 (70,4)	14 (50,0)
TSNMO	8 (29,6)	14 (50,0)
Âge moyen en années (ET) (Min - Max)	44,4 (15,7) (13 - 73)	43,4 (12,9) (14 - 65)
Sujets âgés (≥ 65 ans), n (%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Adolescents (≥ 12 à < 18 ans), n (%)	1(3,7)	2 (7,1)
Distribution en fonction du sexe, Homme n (%) / Femme n (%)	0 / 27 (100)	0 / 28 (100)
Traitement immunosuppresseur (TIS), n (%) :		
Corticoïdes oraux (CO)	14 (51,9)	13 (46,4)
Azathioprine (AZA)	11 (40,7)	11 (39,3)
Mycophénolate mofétil (MMF)	1 (3,7)	3 (10,7)
AZA + CO***	0	0
MMF + CO***	1 (3,7)	1 (3,6)

* Intention de traiter (ITT)

** Les patients traités avec un traitement de secours sans poussée confirmée ont été autorisés à entrer dans la période d'extension de l'étude en ouvert et ont été censurés de l'analyse primaire d'efficacité.

*** Association autorisée chez les patients adolescents

Étude BN40900 (aussi appelée SA-309JG ou SakuraStar)

L'étude BN40900 était un essai clinique randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo visant à évaluer l'effet du satralizumab en monothérapie en comparaison à un placebo. L'étude incluait 95 patients adultes séropositifs et séronégatifs pour les IgG anti-AQP4. Les patients ont reçu les 3 premières doses uniques du satralizumab à 120 mg ou du placebo correspondant, par injection SC dans la région abdominale ou fémorale, toutes les 2 semaines pendant les 4 premières semaines, puis une fois toutes les 4 semaines par la suite.

La conception de l'étude et les caractéristiques initiales de la population de l'étude sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Conception de l'étude et caractéristiques initiales chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 pour l'étude BN40900

Nom de l'étude	Étude BN40900 (Séropositifs pour les IgG anti-AQP4 : N=64; ITT*: N=95)	
Conception de l'étude		
Population de l'étude	Patients adultes atteints de NMO ou de TSNMO Âge de 18 à 74 ans, ≥ 1 poussée ou premier épisode au cours des 12 derniers mois avant la sélection, score EDSS de 0 à 6,5. Les patients avaient reçu un traitement préventif pour TSNMO avant la poussée ou étaient naïfs de traitement.	
Durée de l'étude pour l'évaluation de l'efficacité	Guidée par les événements (44 poussées confirmées, ou 1,5 an après la date de la randomisation du dernier patient inclus, selon la première éventualité) Temps de suivi médian : satralizumab 96,7 semaines, placebo 60,1 semaines (respectivement en ITT : 95,4 semaines et 60,5 semaines)	
Groupes de traitement, randomisation selon un rapport 2:1	Monothérapie : Groupe A : satralizumab 120 mg SC Groupe B : placebo	
Caractéristiques initiales chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4	Satralizumab (n = 41)	Placebo (n = 23)
Diagnostic, n (%) :		
NMO	26 (63,4)	15 (65,2)
TSNMO	15 (36,6)	8 (34,8)
Âge moyen en années (ET) (Min - Max)	46 (12,0) (22 - 70)	40,1 (11,5) (20 - 56)
Sujets âgés (≥ 65 ans), n (%)	1 (2,4)	0
Distribution en fonction du sexe, Homme n (%) / Femme n (%)	10 (24,4) / 31(75,6)	1 (4,3) / 22 (95,7)

* Intention de traiter (ITT)

Critère principal d'efficacité

Chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4, le risque relatif d'apparition d'une poussée confirmée dans l'étude BN40898 a été réduit de 79 % (Hazard Ratio, HR [IC à 95 %] : 0,21 [0,06 - 0,75]), et dans l'étude BN40900 de 74 % (HR [IC à 95 %] : 0,26 [0,11 - 0,63]) (voir et Figures 1 et 2). Lorsque les données des études BN40898 et BN40900 ont été regroupées, le traitement par le satralizumab avec ou sans TIS a conduit à une réduction globale du risque de 75 % (HR [IC à 95 %] ; 0,25 (0,12 - 0,50)) chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4. À 48 semaines, 85,7% des patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 traités par le satralizumab n'avaient présenté aucune poussée confirmée lorsqu'il était utilisé en association avec un TIS ou en monothérapie par rapport à 58,7% dans le groupe placebo. A 96 semaines, 81,4% des patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 traités par le satralizumab n'avaient présenté aucune poussée confirmée lorsqu'il était utilisé en

association avec un TIS ou en monothérapie par rapport à 47,2% dans le groupe placebo. L'efficacité n'était pas significative chez les patients séronégatifs pour les IgG anti-AQP4.

Figure 1 : Étude BN40898 - délai jusqu'à la première poussée confirmée au cours de la période en double aveugle chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4

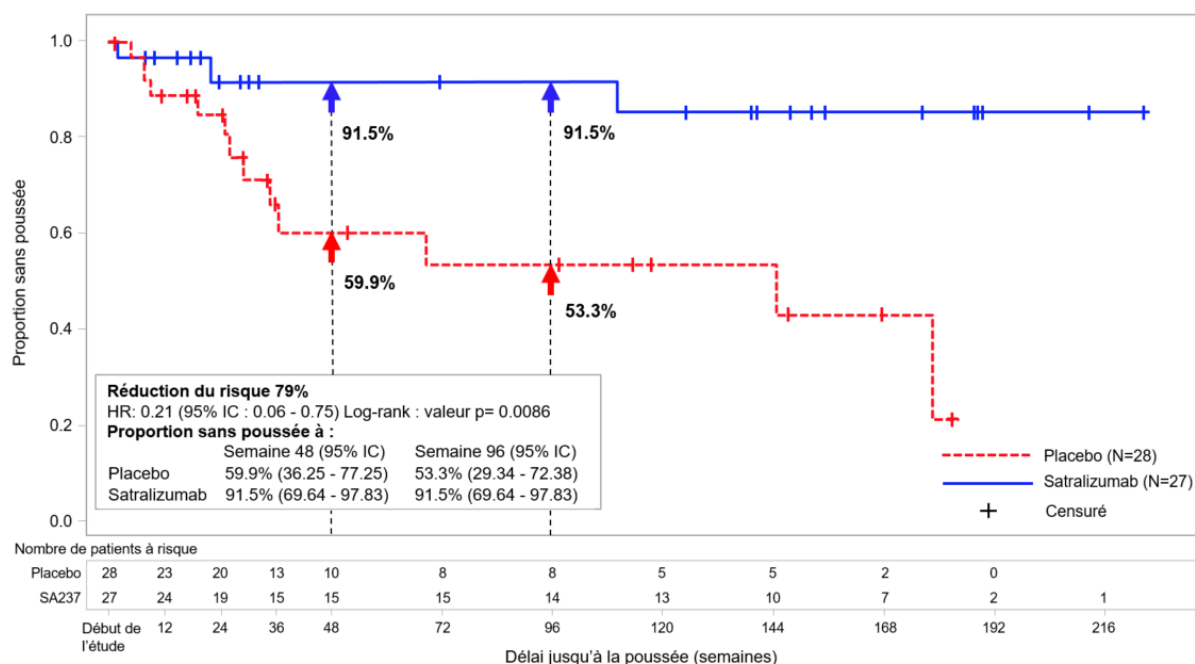
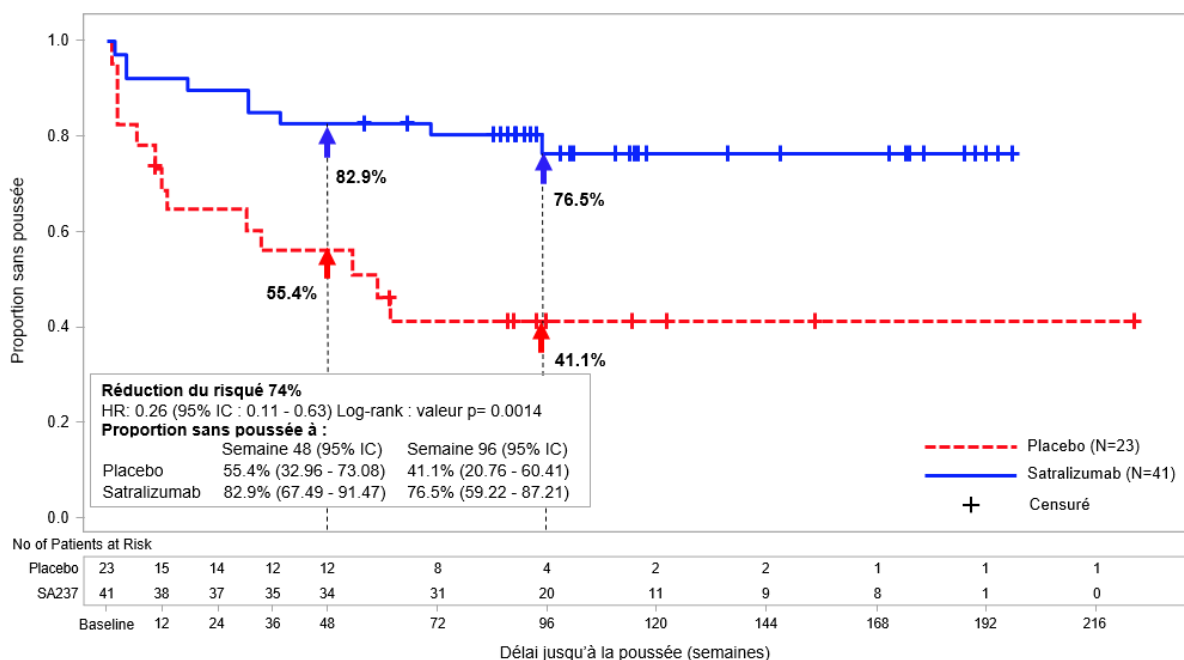


Figure 2 : Étude BN40900 - délai jusqu'à la première poussée confirmée au cours de la période en double aveugle chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4



Le traitement par le satralizumab chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 a réduit le taux annualisé de poussées (TAP) confirmées de 88 % (rapport de taux d'incidence [Rate Ratio]= 0,122, IC à 95 % : 0,027 – 0,546 ; p=0,0039) dans l'étude BN40898 et de 90 % ([Rate Ratio]= 0,096, IC à 95 % : 0,020 – 0,473 ; p=0,0086) dans l'étude BN40900 par rapport au traitement par placebo.

Par rapport aux patients sous placebo, la nécessité d'un traitement de secours (par exemple, corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, et/ou aphaérèse [notamment plasmaphérèse ou échange plasmatique]) a été réduite chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 traités par le satralizumab de 61 % (odds ratio [OR]=0,3930, IC à 95 % : 0,1343 – 1,1502 ; p=0,0883) dans l'étude BN40898 et de 74 % ([OR] = 0,2617, IC à 95 % : 0,0862 – 0,7943 ; p=0,0180) dans l'étude BN40900.

Le traitement par le satralizumab chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 a réduit le risque d'apparition de poussée sévère, définie comme une augmentation du score EDSS \geq 2 points depuis la précédente évaluation du score EDSS, de 85 % (délai jusqu'à la poussée sévère confirmée pendant la période de double aveugle ; HR=0,15, IC à 95% : 0,02 – 1,25 ; p=0,0441) dans l'étude BN40898 et de 79 % (HR=0,21, IC à 95% : 0,05 – 0,91 ; p=0,0231) dans l'étude BN40900 par rapport au traitement par placebo.

Critères d'évaluation secondaires importants

Les études BN40898 et BN40900 n'ont pas montré de changement au niveau de la douleur ou de la fatigue à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans l'étude.

Extension en ouvert

Les analyses des données à plus long terme, incluant la période de traitement en ouvert (basées sur une poussée traitée par un traitement de secours) ont montré que 58 % et 73 % des patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 traités par le satralizumab n'ont présenté aucune poussée après 120 semaines de traitement, lorsque le satralizumab était administré respectivement en traitement adjuvant ou en monothérapie.

Immunogénicité

Dans l'étude de phase III BN40898 (en association avec un TIS) et dans l'étude de phase III BN40900 (en monothérapie), des anticorps anti-médicament (ADA) ont été observés respectivement chez 41 % et 71 % des patients recevant le satralizumab dans la période en double aveugle. La capacité des ADA à neutraliser la liaison du satralizumab est inconnue.

L'exposition était plus faible chez les patients ADA-positifs, toutefois, il n'y a eu aucun impact des ADA sur la sécurité et aucun impact net sur l'efficacité ni sur les marqueurs pharmacodynamiques indiquant une implication de la cible.

Le traitement par satralizumab a entraîné une réduction similaire du risque d'apparition d'une poussée confirmée chez les patients dans les études de phase III malgré les différents taux d'ADA entre ces études.

Population pédiatrique

Dans l'étude BN40898, 7 patients adolescents étaient inclus pendant la période en double aveugle. Leur moyenne d'âge était de 15,4 ans et leur poids corporel médian était de 79,6 kg. La majorité étaient des femmes (n=6). Quatre patients étaient de type caucasien, 2 étaient de type afro-américain, et 1 était de type asiatique. Trois (42,9 %) patients adolescents étaient séropositifs pour les IgG anti-AQP4 au moment de la sélection (2 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe satralizumab). Pendant la période en double aveugle, 1 des 3 adolescents du groupe placebo et 1 des 4 adolescents du groupe satralizumab ont présenté une poussée confirmée. En raison de la petite taille de l'échantillon, le risque relatif pour le critère d'évaluation principal, à savoir le délai jusqu'à la première poussée confirmée, dans ce sous-groupe n'a pas été calculé. Deux adolescents supplémentaires ont été inclus dans la phase en ouvert de l'étude.

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Enspryng dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de la NMOSD (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du satralizumab a été caractérisée à la fois chez des volontaires sains japonais et caucasiens, et chez des patients atteints de NMO et de TSNMO. La pharmacocinétique chez les patients atteints de NMO et de TSNMO en utilisant la dose recommandée a été caractérisée à l'aide de méthodes d'analyse de la PK en population à partir d'une base de données de 154 patients.

L'évolution de la concentration en fonction du temps du satralizumab chez les patients atteints de NMO ou de TSNMO a été décrite de manière précise par un modèle de PK en population à deux compartiments avec une élimination parallèle linéaire et médiée par sa liaison avec sa cible (Michaelis-Menten) et une absorption SC de premier ordre. Les paramètres de clairance et de volume du satralizumab ont été pondérés de manière allométrique en fonction du poids corporel (par une fonction de puissance avec un coefficient de puissance fixe de 0,75 et 1 pour les paramètres de clairance et de volume, respectivement). Il a été démontré que le poids corporel était une covariable significative, avec une augmentation de la clairance et du Volume du Compartiment central (Vc) chez les patients pesant 123 kg (97,5e percentile de la distribution du poids) de 71,3 % et 105 % respectivement, par rapport à un patient pesant 60 kg.

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre a été obtenue après la période de charge (8 semaines) pour la C_{\min} , C_{\max} et l'Aire Sous la Courbe (ASC) comme suit (moyenne (\pm ET) : C_{\min} : 19,7 (12,2) $\mu\text{g/mL}$, C_{\max} : 31,5 (14,9) $\mu\text{g/mL}$ et ASC : 737 (386) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}/\text{jour}$.

Absorption

La constante de vitesse d'absorption du satralizumab était de 0,0104/h -équivalant à une demi-vie d'absorption d'environ 3 jours (66 heures) à la dose recommandée (voir rubrique 4.2). La biodisponibilité était élevée (85,4 %).

Distribution

La distribution du satralizumab est biphasique. Le volume de distribution du compartiment central était de 3,46 L le volume de distribution du compartiment périphérique était de 2,07 L. La clairance entre compartiments était de 14 mL/h.

Biotransformation

Le métabolisme du satralizumab n'a pas été directement étudié, car les anticorps monoclonaux sont principalement éliminés par catabolisme.

Élimination

La clairance totale du satralizumab est concentration-dépendante. La clairance linéaire (représentant environ la moitié de la clairance totale à l'état d'équilibre en utilisant la dose recommandée chez les patients atteints de NMO et de TSNMO) est estimée à 2,50 mL/h. La $t_{1/2}$ terminale associée est d'environ 30 jours (intervalle 22 à 37 jours) d'après les données groupées issues des études de phase 3.

Populations particulières

Des analyses de pharmacocinétique de population chez les patients adultes atteints de NMO ou de TSNMO ont montré que l'âge, le sexe, et l'origine ethnique n'avaient pas influencé de manière significative la pharmacocinétique du satralizumab. Bien que le poids corporel ait une influence sur la pharmacocinétique du satralizumab, aucun ajustement posologique n'est recommandé pour l'un de ces critères démographiques.

Population pédiatrique

Les données obtenues chez 8 patients adolescents [âgés de 13 à 17 ans] qui recevaient le schéma posologique « adulte » montrent que les paramètres de la PK en population pour le satralizumab ne sont pas significativement différents de ceux observés dans la population adulte. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis.

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour évaluer la PK du satralizumab chez les patients âgés de ≥ 65 ans, toutefois, des patients atteints de NMO ou de TSNMO, âgés de 65 à 74 ans ont été inclus dans les études cliniques BN40898 et BN40900.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle de l'effet de l'insuffisance rénale sur la PK du satralizumab n'a été réalisée. Cependant, des patients avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min et < 80 mL/min) ont été inclus dans les études de phase III. D'après les valeurs de l'analyse PK en population, il n'y a aucun impact de l'insuffisance rénale sur la PK du satralizumab ce qui est conforme aux mécanismes connus de clairance du satralizumab. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle de l'effet de l'insuffisance hépatique sur la PK du satralizumab n'a été réalisée (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée chez les rongeurs pour établir le pouvoir carcinogène du satralizumab. Aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'une étude de toxicité chronique de 6 mois menée chez le singe cynomolgus.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer le potentiel mutagène du satralizumab. Les anticorps ne sont pas supposés avoir un effet sur l'ADN.

Toxicité sur la reproduction

Un traitement prénatal et une exposition postnatale au satralizumab chez des singes gravides et leur descendance n'ont pas provoqué d'effets indésirables chez les mères, le développement foetal, l'issue de la gestation ou la survie et le développement des nouveaux-nés, y compris leur capacité d'apprentissage.

Les concentrations de satralizumab dans le lait maternel étaient très faibles ($< 0,9$ % des taux correspondants dans le plasma).

Fertilité

Aucun effet sur les organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observé avec un traitement chronique de satralizumab chez le singe.

Syndrome de relargage des cytokines

D'après des études *in vitro* réalisées avec du sang humain, le risque de relargage des cytokines pro-inflammatoires avec le satralizumab est considéré comme faible en termes d'incidence et d'augmentation du taux des cytokines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Acide aspartique
Arginine
Poloxamère 188
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

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas utiliser la seringue si elle a été congelée.
Conserver toujours la seringue au sec.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

A condition qu'elle ne soit pas ouverte et soit conservée dans l'emballage extérieur, la seringue peut être laissée hors du réfrigérateur à une température inférieure à 30°C pendant une période unique pouvant aller jusqu'à 8 jours. Après conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être utilisé ou jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 mL de solution dans une seringue préremplie (polymère) munie d'une aiguille en acier inoxydable, équipée d'un protecteur d'aiguille rigide en polypropylène-caoutchouc et hermétiquement fermée par un bouchon-piston en caoutchouc chlorobutylé. La seringue préremplie est étiquetée et assemblée avec un système de protection d'aiguille automatique, un piston, et des ailettes de préhension allongées.

Boîte de 1 seringue préremplie et emballage multiple de 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après l'avoir retiré du réfrigérateur, la boîte scellée doit être ouverte et la seringue préremplie sortie avec précaution de la boîte en la tenant par le corps. Il est important de laisser la seringue préremplie revenir à température ambiante pendant 30 minutes avant de commencer le processus d'administration.

Le médicament ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, a changé de couleur, contient des particules visibles ou si une partie quelconque de la seringue semble endommagée.

L'injection doit être effectuée juste après le retrait du capuchon et au plus tard dans les 5 minutes, afin d'éviter que le médicament se dessèche et bouche l'aiguille. Si la seringue préremplie n'est pas utilisée dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez la jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

EU/1/21/1559/001
EU/1/21/1559/002

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

Date de première autorisation : 24 Juin 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26 juillet 2021

N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE SPÉCIFIQUES A LA FRANCE

34009 302 344 3 3 : ENSPRYNG 120 mg, solution injectable en seringue préremplie - Seringue préremplie - 120 mg/1 mL - Boîte de 1 seringue préremplie

liste I
Uniquement sur ordonnance,
Respecter les doses prescrites.

Les conditions de prescription et de délivrance proposées par l'ANSM ont été acceptées (prescription hospitalière retenue en lieu et place de la prescription initiale hospitalière proposée) :

- Médicament soumis à une prescription hospitalière.

- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement.

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