

Nom du médicament	SPINRAZA®
Nom de la substance active	nusinersen
Indications et conditions d'utilisation	Amyotrophie spinale (SMA – <i>Spinal Muscular Atrophy</i>) infantile. Spinraza (nusinersen) (2,4 mg/mL) sera administré par injection intrathécale avec ponction lombaire par un professionnel de santé expérimenté dans la procédure.
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Pour être éligibles, les patients doivent satisfaire tous les critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Documentation génétique de la délétion homozygote SMA-5q ou d'une mutation homozygote ou hétérozygote composite. 2. Apparition des signes et symptômes cliniques avant l'âge de 6 mois (180 jours), compatible avec la forme infantile, l'amyotrophie spinale de type 1. 3. Patient(e) dont la prise en charge, selon le médecin traitant, répond et devrait continuer à répondre aux recommandations définies dans le rapport de 2007 « <i>Consensus Statement for Standard of Care in SMA</i> ». 4. Patient(e) ne pouvant pas être traité(e) de manière satisfaisante par les autres traitements alternatifs, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes liés à l'efficacité et/ou l'innocuité. 5. Un consentement éclairé a été obtenu de la part des parents du patient/ou de ses tuteurs légaux. 6. Le médecin et les parents du patient/ou ses tuteurs légaux sont d'accord pour se conformer au programme du protocole. <p>Note : Il n'y a pas de limite d'âge spécifié pour le CUP</p> <p>Les patients présentant l'un des critères suivants ne sont pas éligibles au programme :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient(e) qualifié(e) pour participer à une étude clinique en cours du nusinersen et/ou une étude clinique dans l'indication

envisagée dans ce programme *.

2. Participation à une étude antérieure du nusinersen.
3. Traitement antérieur par le nusinersen.
4. Présence d'une atteinte cérébrale ou rachidienne susceptible d'interférer avec les ponctions lombaires ou la circulation du liquide céphalo-rachidien (LCR).
5. Présence d'une dérivation implantée pour le drainage du LCR ou d'un cathéter implanté dans le système nerveux central.
6. Participation antérieure ou en cours à une étude clinique d'une thérapie génique expérimentale pour l'amyotrophie spinale.
7. Participation à une étude d'un traitement expérimental de l'amyotrophie spinale au cours des 6 mois ou 5 demi-vies du médicament expérimental, selon la durée la plus longue, précédant l'administration de la première dose de nusinersen.

*Les médecins doivent se référer à la liste des études cliniques sur Spinraza (nusinersen) qui se déroulent en Belgique, comme indiqué dans le-protocole pour évaluer si un patient est éligible pour le programme d'usage compassionnel. De plus, les médecins doivent également déterminer si le(la) patient(e) est admissible à participer à d'autres études ouvertes portant sur l'atrophie musculaire spinale en Belgique. Si un(e) patient(e) est éligible pour être inclus dans une étude clinique, et si l'étude accepte des patients, ils devront être enrôlés dans l'étude clinique avant d'être considérés pour le programme d'accès élargi de Spinraza (nusinersen).

Les médecins peuvent consulter la liste des essais cliniques disponibles pour l'AMS à l'adresse www.clinicaltrials.gov et/ou www.clinicaltrialsregister.eu en cherchant "Spinal Muscular Atrophy Belgium".

Dès qu'une demande faite par un médecin requérant d'un centre éligible pour obtenir l'accès à Spinraza (nusinersen) via le programme d'usage compassionnel est obtenue, le Médecin Responsable va, dans les 3 jours ouvrables, revoir la demande et fournir un avis. Après réception du consentement éclairé et autres documents nécessaires complétés et signés, Spinraza (nusinersen) sera expédié vers la pharmacie du centre de traitement par un service de courrier express.

Durée du programme	<p>Le jour 0 du programme, les patients recevront l'injection intrathécale avec ponction lombaire de médicament du programme Spinraza (nusinersen). Les patients devront revenir au centre du programme les jours 14, 28, 63, et ensuite, tous les 4 mois et pour la durée du traitement afin de recevoir leurs doses d'entretien.</p> <p>L'intention de Biogen est de poursuivre le programme jusqu'au moment où le produit sera autorisé et commercialisé dans le cadre d'un système de remboursement établi.</p> <p>Biogen se réserve le droit de clôturer le programme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sur la base de toutes nouvelles données qui pourraient être obtenues et pourraient modifier le profil bénéfice/risque du médicament, et/ou • Pour de nouveaux patients une fois que l'autorisation réglementaire nationale aura été accordée, et/ou si le remboursement (ou le financement public) n'a pas été garanti dans un délai raisonnable après l'autorisation nationale. <p>Si pour les raisons citées plus haut, Biogen doit interrompre l'inclusion d'un nouveau patient dans le programme d'usage compassionnel, Biogen s'assurera que tous les patients déjà inclus dans le programme puissent continuer à recevoir Spinraza (nusinersen) via ce programme aussi longtemps que le médicament montre chez eux un bénéfice, conformément à l'Art. 106 §5 alinéa 8 du RD.</p>
Conditions de distribution	<p>Spinraza (nusinersen) sera fourni gratuitement au patient pendant toute la participation du patient au programme d'usage compassionnel.</p> <p>Spinraza (nusinersen) sera administré au patient par un professionnel de santé expérimenté dans la procédure de ponctions lombaires (PL) conformément aux directives institutionnelles locales.</p> <p>Spinraza (nusinersen) sera délivré directement à la pharmacie du centre de traitement pour être administré par le professionnel de santé impliqué dans le programme.</p> <p>Nusinersen sera livré aux centres de traitements par un service de courrier spécialisé dans la chaîne du froid. Le délai de livraison ne devrait pas dépasser 72 heures.</p> <p>Un consentement éclairé doit être obtenu de la part des parents du patient/ou de ses tuteurs légaux avant de pouvoir participer au CUP.</p> <p>Ci-dessous, la liste des centres éligibles pour participer au programme</p>

	<p>d'usage compassionnel</p> <p>L'Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola (HUDERF) Avenue Jean Joseph Crocq 15, 1020 Bruxelles, Belgium</p> <p>Universitair Ziekenhuis Gent (UZ Gent) De Pintelaan 185, 9000 Gent, Belgium</p> <p>UZ Leuven – Campus Gasthuisberg , Herestraat 49 , B - 3000 Leuven, Belgium</p> <p>CHR Citadelle- 1, Boulevard du Douzième de Ligne, 4000 Liège, Belgium</p>
Responsable	<p>Le responsable est :</p> <p>Biogen Idec Research Limited Innovation House, 70 Norden Road Maidenhead, Berkshire SL6 4AY Royaume-Uni</p> <p>Le référent est :</p> <p>Wendy Hope E-mail : wendy.hope@clinigengroup.com Téléphone : +44 1932 824029</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés sont traités	<p>Si Spinraza (nusinersen) n'est pas administré à un patient pour quelque raison que ce soit, le médecin traitant (ou le pharmacien) pourra, avec l'autorisation d'Idis, dispenser à nouveau le médicament non utilisé dont l'emballage n'a pas été ouvert, mais uniquement au patient désigné auquel le médicament a été attribué.</p> <p>Si un patient arrête le traitement, le médecin traitant informe Idis. Le médecin retournera tous les stocks de Spinraza (nusinersen) non utilisés à l'entrepôt d'Idis ou à son représentant ou assurera sa destruction dans le centre.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p><u>Cancérogenèse</u></p> <p>Il n'a pas été effectué d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène du nusinersen.</p> <p><u>Mutagenèse</u></p> <p>Il n'a pas été mis en évidence de génotoxicité du nusinersen.</p> <p><u>Toxicité sur la reproduction</u></p> <p>Des études de toxicité sur la reproduction ont été effectuées chez la</p>

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

Toxicologie

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

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

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité de Spinraza (nusinersen) est basée sur deux études cliniques de phase III réalisées chez des nourrissons (étude CS3B) et des enfants (étude CS4) atteints de SMA, ainsi que sur des études en ouvert incluant des nourrissons présymptomatiques ayant reçu un diagnostic génétique de SMA et des nourrissons et enfants atteints de SMA. Sur les 260 patients ayant reçu Spinraza (nusinersen) pendant une durée maximum de 4 ans, 154 patients ont été traités pendant au moins 1 an.

Liste tabulée des effets indésirables

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

Très fréquent ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Expérience de pharmacovigilance

Des réactions indésirables ont été identifiées lors de l'utilisation de Spinraza (nusinersen) après sa commercialisation. Des complications associées à la ponction lombaire, notamment des infections graves telles que méningite, ont été observées chez des patients traités par Spinraza (nusinersen). La fréquence de ces réactions indésirables est indéterminée, car elles ont été signalées dans le cadre de la pharmacovigilance.

Description de certaines réactions indésirables

Des réactions indésirables associées à l'administration de Spinraza (nusinersen) par ponction lombaire ont été observées. Dans la majorité des cas, elles ont été signalées dans les 72 heures suivant la procédure. L'incidence et la sévérité de ces événements sont conformes avec celles attendues lors d'une ponction lombaire. Aucune complication grave de ponction lombaire, telle que des infections graves, n'a été observée dans les études cliniques évaluant Spinraza (nusinersen).

Certains événements indésirables fréquemment associés à une ponction lombaire (par exemple maux de tête et maux de dos) n'ont pas pu être évalués dans la population de nourrissons exposés à Spinraza (nusinersen) en raison de la communication limitée dans cette tranche d'âge.

Immunogénicité

La réponse immunitaire à Spinraza (nusinersen) a été déterminée chez 229 patients dont les échantillons plasmatiques prélevés à l'inclusion et post-inclusion ont été analysés pour la recherche d'anticorps anti-médicament (AAM). L'incidence d'AAM était globalement faible, avec 13 patients (6 %) ayant développé des AAM sous traitement ; les AAM ont été transitoires chez 2 patients, considérés comme persistants chez 5 patients et non confirmés chez 6 patients. Aucun effet apparent de développement d'AAM n'a été observé sur la réponse clinique, les événements indésirables ou le profil pharmacocinétique de Spinraza (nusinersen).

Signalement des effets secondaires/événements indésirables

Tous les événements indésirables doivent être notifiés à Biogen et à l'AFMPS conformément aux exigences nationales (en utilisant la fiche de notification des événements indésirables fournie) et conformément au protocole thérapeutique du programme d'usage compassionnel. Un registre de notifications des événements indésirables (NEI) sera tenu à jour par le médecin responsable en Belgique et transmis à l'AFMPS conformément aux réglementations nationales.

Product Name	SPINRAZA®
Active substance	nusinersen
Indication and conditions of use	Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA). Spinraza (nusinersen) (2.4 mg/mL) will be administered as an intrathecal injection via LP by a Health Care Professional experienced in the procedure.
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Patients must meet all of the following criteria to be eligible:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Genetic documentation of 5q SMA homozygous gene deletion, homozygous mutation, or compound heterozygote 2. Onset of clinical signs and symptoms at ≤ 6 months (180 days) of age, consistent with infantile onset, Type I SMA 3. Patient whose care in the opinion of the treating physician meets, and is expected to continue to meet, the guidelines set out in the 2007 Consensus Statement for Standard of Care in SMA 4. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. 5. Appropriate Informed Consent has been gained from the patient's parents/legal guardians 6. The Physician and patient's parents/legal guardians agree to comply with the program protocol <p>Note: There is no specified age limit for this CUP.</p> <p>Patients meeting any of the following criteria are not eligible for the Program:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient is qualified to participate in an ongoing clinical trial with nusinersen and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.* 2. Participation in a prior nusinersen study 3. Previous exposure to nusinersen 4. History of brain or spinal cord disease that would interfere with the LP procedures or CSF circulation 5. Presence of implanted shunt for the drainage of CSF or implanted CNS catheter 6. Previous or current participation in a clinical trial with an investigational gene therapy for SMA 7. Participation in a study with an investigational therapy for SMA within 6 months or five half-lives of the investigational drug, whichever is the longer, prior to the first dose of nusinersen. <p>*Physicians should refer to the list of Spinraza (nusinersen) clinical trials running in Belgium, as provided in the Protocol when assessing if a patient is suitable for the CUP. Additionally, physicians should also</p>

	<p>research if the patient is eligible to participate in any other open clinical trials for Spinal Muscular Atrophy in Belgium. If a patient is eligible for inclusion in a clinical trial, and the trial is accepting patients, they should be enrolled in the clinical study before being considered for the Spinraza (nusinersen) EAP. Physicians can see currently available trials for SMA patients by going to www.clinicaltrials.gov and/or www.clinicaltrialsregister.eu and searching for “Spinal Muscular Atrophy Belgium”.</p> <p>Once a request to gain access to Spinraza (nusinersen) through the CUP is received from a requesting physician at an eligible treatment center, the Responsible Physician will review the request within 3 business days and provide a response within this timeframe. After Informed Consent and all other necessary paperwork is complete and returned, Spinraza (nusinersen) supplies will immediately be dispatched to the treatment center’s pharmacy via an express service courier.</p>
<p>Duration of the program</p>	<p>On Program Day 0, patients will receive the Intrathecal LP injection of Program drug Spinraza (nusinersen). Patients will return to the Program center on Days 14, 28, 63, and for maintenance doses every 4 months thereafter for the duration of treatment.</p> <p>It is Biogen’s intention to continue the CUP until such time that the product is approved and commercially available through an established reimbursement process.</p> <p>Biogen reserves the right to close the Program:</p> <ul style="list-style-type: none"> • based on any new data that could arise and might alter the benefit/risk of the product, and/or • to <i>new patients</i> once local regulatory approval has been granted, and/or if reimbursement (or public funding) has not been secured within a reasonable timeframe after local approval. <p>If for the reasons listed above, Biogen needs to stop new patient enrolment in the CUP, Biogen will ensure that all currently enrolled patients will continue to receive Spinraza (nusinersen) through the CUP for as long as they receive benefit from the drug, as per Art. 106 §5 alinea 8 of the RD.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Patients will receive Spinraza (nusinersen) at no cost during patients’ participation in the program. Spinraza (nusinersen) is to be administered by trained Health Care Professionals, experienced in Lumbar Puncture (LP) procedures, and in in line with local institutional guidelines. Nusinersen will be delivered direct to the treatment center’s pharmacy for administration by the nominated Health Care Professionals involved in the CUP.</p> <p>Spinraza (nusinersen) will be delivered to treatment centers using a specialist cold-chain courier service. Estimated delivery times are not expected to exceed 72hrs.</p> <p>Informed Consent must be gained from the patient/patient’s parents or legal guardians before being enrolled into the CUP.</p> <p>Listed below are the treatment centers eligible to participate in the CUP:</p> <p>L’Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola (HUDERF) Avenue Jean Joseph Crocq 15, 1020 Bruxelles, Belgium</p>

	<p>Universitair Ziekenhuis Gent (UZ Gent) De Pintelaan 185, 9000 Gent, Belgium</p> <p>UZ Leuven – Campus Gasthuisberg , Herestraat 49 , B - 3000 Leuven, Belgium</p> <p>CHR Citadelle- 1, Boulevard du Douzième de Ligne, 4000 Liège, Belgium</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>The responsible person is:</p> <p>Biogen Idec Research Limited Innovation House, 70 Norden Road Maidenhead, Berkshire SL6 4AY United Kingdom</p> <p>The contact person is:</p> <p>Wendy Hope Email: wendy.hope@clinigengroup.com Phone: +44 1932 824029</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>If Spinraza (nusinersen) is not administered to a patient, for whatever reason, the treating physician (or pharmacist) may upon permission from Idis, re-dispense unused, unopened medication, but only to the designated named patent to whom that product has been allocated.</p> <p>If a patient discontinues the treatment, the treating physician informs Idis. The physician will return all unused supplies of Spinraza (nusinersen) to Idis' warehouse or designee or ensure its destruction at the facility.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p><u>Carcinogenesis</u></p> <p>Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of nusinersen have not been performed.</p> <p><u>Mutagenesis</u></p> <p>Nusinersen demonstrated no evidence of genotoxicity.</p> <p><u>Reproductive toxicity</u></p> <p>Reproductive toxicology studies were conducted using subcutaneous administration of nusinersen in mice and rabbits. No impact on male or female fertility, or embryo-foetal development, or pre/post-natal development was observed.</p>

Toxicology

In repeat-dose toxicity studies (14-weeks and 53-weeks) of intrathecal administration to juvenile cynomolgus monkeys, nusinersen was well tolerated. The exception was an acute, transient deficit in lower spinal reflexes which occurred at the highest dose levels in each study (3 or 4 mg per dose; equivalent to 30 or 40 mg per intrathecal dose in patients). These effects were observed within several hours post-dose and generally resolved within 48 hours.

In the 53-week intrathecal dosing study in cynomolgus monkeys no toxicity effects were seen at levels up to 14-fold the recommended annual clinical maintenance dose.

Summary of safety profile

The safety assessment of Spinraza (nusinersen) was based on two Phase 3 clinical studies in infants (CS3B) and children (CS4) with SMA, together with open-label studies including pre-symptomatic infants genetically diagnosed with SMA and infants and children with SMA. Of the 260 patients who received Spinraza (nusinersen) up to a maximum of 4 years, 154 patients received treatment for at least 1 year.

Tabulated list of adverse reactions

The assessment of undesirable effects is based on the following frequency data:

Very common (≥ 1/10)

Not known (cannot be estimated from the available data)

Table 1: Adverse reactions related to lumbar puncture procedure reported in CS4 (later onset SMA) with an incidence at least 5% higher in patients treated with Spinraza (nusinersen) than sham-control

MedDRA System Organ Class	MedDRA preferred term	Spinraza frequency category, n=84
Nervous system disorders	Headache*	Very common
Gastrointestinal disorders	Vomiting*	Very common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain*	Very common

*Adverse events considered related to the lumbar puncture procedure. These events can be considered manifestations of post-lumbar puncture syndrome.

Post-marketing experience

Adverse reactions have been identified during post-approval use of Spinraza (nusinersen). Among patients treated with Spinraza (nusinersen), complications associated with lumbar puncture including serious infection, such as meningitis, have been observed. The frequency of these reactions is not known as they have been reported from the post marketing setting.

Description of selected adverse reactions

Adverse reactions associated with the administration of Spinraza (nusinersen) by lumbar puncture have been observed. The majority of these are reported within 72 hours of the procedure. The incidence and severity of these events were consistent with events expected to occur with lumbar puncture. No serious complications of lumbar puncture, such as serious infections, have been observed in the clinical trials of Spinraza (nusinersen).

Some adverse events commonly associated with lumbar puncture (e.g. headache and back pain) could not be assessed in the infant population exposed to Spinraza (nusinersen) due to the limited communication appropriate for that age group.

Immunogenicity

The immunogenic response to Spinraza (nusinersen) was determined in 229 patients with baseline and post-baseline plasma samples evaluated for anti-drug antibodies (ADA). Overall, the incidence of ADAs was low, with 13 (6%) patients developing treatment-emergent ADAs, of which 2 were transient and 5 were considered to be persistent, and 6 were unconfirmed. There was no apparent effect of ADA development on clinical response, adverse events, or the pharmacokinetic profile of Spinraza (nusinersen).

Reporting of side effects/Adverse Events

All Adverse Events must be reported to Biogen and FAMHP as per local requirements (using provided Adverse Event Reporting Form) and according to the CUP Treatment Protocol. A registry of Adverse Event Reports (AERs) will be kept by the Responsible Physician in Belgium and reported to FAMHP as per local regulations.

Naam geneesmiddel	SPINRAZA®
Naam actieve substantie	nusinersen
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Infantiele spinale spieratrofie (SMA). Spinraza (nusinersen) (2,4 mg/ml) zal worden toegediend als een intrathecale injectie via LP door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met deze verrichting.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Om in aanmerking te komen, moeten patiënten aan elk van de volgende criteria voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Genetisch bewijs van 5q-SMA homozygote gendeletie, homozygote mutatie of compound heterozygoot 2. Ontstaan van klinische tekenen en symptomen op een leeftijd van ≤ 6 maanden (180 dagen), overeenkomend met infantiele SMA-type I 3. Patiënt waarbij de behandelende arts van mening is dat diens zorg voldoet, en naar verwachting zal blijven voldoen, aan de richtlijnen vastgesteld in de 'Consensusverklaring voor standaardzorg bij SMA' van 2007 4. De patiënt kan niet toereikend behandeld worden met de goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van werkzaamheid en/of veiligheidskwesties. 5. Passend geïnformeerde toestemming werd verkregen van de ouders/voogd van de patiënt. 6. De arts and de ouders/voogd van de patiënt zijn akkoord om het programma protocol te volgen. <p>Opmerking: Er is geen gespecificeerde leeftijdslimiet voor dit CUP.</p> <p>Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, komen niet in aanmerking voor het programma:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt is geschikt om deel te nemen aan een lopend klinisch onderzoek met nusinersen en/of een klinische studie in dezelfde indicatie als beschouwd in dit programma.* 2. Deelname aan een eerder onderzoek met nusinersen 3. Eerdere blootstelling aan nusinersen

	<ol style="list-style-type: none"> 4. Voorgeschiedenis van hersen- of beenmergziekte die een invloed zou hebben op de LP-verrichtingen of de circulatie van hersenvocht 5. Aanwezigheid van een geïmplanteerde shunt voor de drainage van hersenvocht of een geïmplanteerde katheter voor hersenvocht 6. Eerdere of huidige deelname aan een klinisch onderzoek met een experimentele gentherapie voor SMA 7. Deelname aan een onderzoek met een experimentele therapie voor SMA binnen 6 maanden of vijf halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, afhankelijk van wat het langst duurt, voorafgaand aan de eerste dosis nusinersen. <p>*Artsen moeten refereren naar de lijst met klinische studies met Spinraza (nusinersen) in België, toegevoegd in het Protocol, wanneer beoordeeld wordt of een patiënt in aanmerking komt voor het compassionate use programma (CUP). Bovendien zouden artsen ook moeten onderzoeken of de patiënt in aanmerking komt om deel te nemen aan eender welke andere open klinische studie voor SMA in België. Als een patiënt in aanmerking komt om in een klinische studie geïnccludeerd te worden, en als de studie patiënten aanvaardt, dan zouden ze in de studie geïnccludeerd moeten worden, alvorens het compassionate use programma (CUP) overwogen wordt. Artsen kunnen lopende klinische studies voor SMA patiënten bekijken op www.clinicaltrials.gov en /of www.clinicaltrialsregister.eu en zoeken naar “Spinal Muscular Atrophy Belgium”.</p> <p>Wanneer via het CUP een aanvraag komt van een aanvragende arts van een in aanmerking komend behandelingscentrum om Spinraza (nusinersen) beschikbaar te hebben, zal de verantwoordelijke arts de aanvraag beoordelen binnen 3 werkdagen en binnen deze periode een antwoord geven. Nadat geïnformeerde toestemming en andere nodige administratie volledig is, zal een levering Spinraza (nusinersen) onmiddellijk verzonden worden naar de apotheek van het behandelingscentrum via een express koerierdienst.</p>
<p>Looptijd van het programma</p>	<p>Op programmadag 0 zullen de patiënten de intrathecale LP-injectie van de programmamedicatie Spinraza (nusinersen) ontvangen. De patiënten zullen tijdens de periode van de behandeling op Dag 14, 28, 63, en voor onderhoudsdoses elke 4 maanden daarna terugkeren naar de kliniek.</p> <p>Biogen heeft de intentie om het CUP voort te zetten totdat het geneesmiddel goedgekeurd en commercieel verkrijgbaar is via een vastgesteld terugbetalingsproces.</p> <p>Biogen behoudt zich het recht voor om het programma stop te zetten:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • op basis van nieuwe gegevens die kunnen optreden en het voordeel/risico van het geneesmiddel kunnen wijzigen, en/of • voor nieuwe patiënten zodra lokale regelgevende goedkeuring is verleend, en/of als een vergoeding (of overheidsfinanciering) niet is vastgelegd binnen een redelijk tijdsbestek na de goedkeuring. <p>Als Biogen, omwille van een hierboven vermelde reden, de inschrijving van nieuwe patiënten in het CUP moet stopzetten, zal Biogen garanderen dat elke ingeschreven patiënt Spinraza (nusinersen) zal blijven krijgen via het CUP, zolang de patiënt hier voordeel van heeft, volgens Art. 106 §5 alinea 8 van het RD.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Spinraza (nusinersen) zal kosteloos worden verstrekt aan patiënten die deelnemen aan het programma.</p> <p>Spinraza (nusinersen) moet worden toegediend door getrainde zorgverstrekkers met ervaring in lumbaalpunctie procedures en in lijn met lokale institutionele richtlijnen. Nusinersen zal rechtstreeks aan de apotheek van het behandelingscentrum geleverd worden voor toediening door de voorgedragen zorgverstrekker betrokken in het CUP. Spinraza (nusinersen) zal geleverd worden aan het behandelingscentrum door een koerierdienst gespecialiseerd in koude keten. Er wordt verwacht dat de geschatte leveringstijd niet meer dan 72 uur bedraagt.</p> <p>Geïnformeerde toestemming moet verkregen worden van de patiënt/de ouders of de voogd van de patiënt voor opgenomen te worden in het CUP.</p> <p>Hieronder staat de lijst van behandelingscentra die mogen deelnemen aan het CUP:</p> <p>L'Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola (HUDERF) Avenue Jean Joseph Crocq 15, 1020 Bruxelles, Belgium</p> <p>Universitair Ziekenhuis Gent (UZ Gent) De Pintelaan 185, 9000 Gent, Belgium</p> <p>UZ Leuven – Campus Gasthuisberg , Herestraat 49 , B - 3000 Leuven, Belgium</p> <p>CHR Citadelle- 1, Boulevard du Douzième de Ligne, 4000 Liège, Belgium</p>
Verantwoordelijke van het programma	<p>De verantwoordelijke is:</p> <p>Biogen Idec Research Limited Innovation House, 70 Norden Road</p>

	<p>Maidenhead, Berkshire SL6 4AY Verenigd Koninkrijk</p> <p>De contactpersoon is:</p> <p>Wendy Hope E-mail: wendy.hope@clinigengroup.com Telefoon: +44 1932 824029</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Als Spinraza (nusinersen), voor welke reden ook, niet aan een patiënt is toegediend, kan de behandelende arts (of apotheker) mits de toelating van Idis ongebruikte, ongeopende medicatie opnieuw verstrekken, maar alleen aan dezelfde patiënt voor wie dat product was bestemd.</p> <p>Als een patiënt de behandeling stopzet, brengt de behandelende arts Idis hiervan op de hoogte. De arts bezorgt alle ongebruikte voorraad van Spinraza (nusinersen) terug aan het magazijn of de hiervoor aangeduide persoon van Idis of zorgt voor de vernietiging ervan in diens instelling.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen</p>	<p><u>Carcinogenese</u></p> <p>Er zijn geen langetermijnonderzoeken bij dieren verricht om het carcinogeen potentieel van nusinersen te onderzoeken.</p> <p><u>Mutagenese</u></p> <p>Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor genotoxiciteit van nusinersen.</p> <p><u>Reproductietoxiciteit</u></p> <p>Er zijn onderzoeken gedaan naar de reproductietoxiciteit met subcutane toediening van nusinersen aan muizen en konijnen. Er werd geen effect gezien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, of op de embryonale/foetale ontwikkeling of pre-/postnatale ontwikkeling.</p> <p><u>Toxicologie</u></p> <p>In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde intrathecale toediening (gedurende 14 weken en 53 weken) aan juveniele cynomolgus-aper werd nusinersen goed verdragen. De uitzondering was een acuut uitblijven van de lage ruggenmergreflexen van voorbijgaande aard, wat zich voordeed bij de hoogste dosisconcentraties in elk onderzoek (3 of 4 mg per dosis; equivalent aan 30 of 40 mg per intrathecale dosis bij patiënten). Deze effecten</p>

werden waargenomen binnen enkele uren na toediening en verdwenen over het algemeen binnen 48 uur.

In het onderzoek van 53 weken met intrathecale toediening aan cynomolgus-aperen werden geen toxiciteitseffecten waargenomen bij concentraties tot het 14-voudige van de aanbevolen jaarlijkse klinische onderhoudsdosis.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsbeoordeling van Spinraza (nusinersen) was gebaseerd op twee klinische fase 3-onderzoeken bij zuigelingen (CS3B) en kinderen (CS4) met SMA, in combinatie met open-label onderzoeken bij presymptomatische zuigelingen die genetisch gediagnosticeerd waren met SMA en bij zuigelingen en kinderen met SMA. Van de 260 patiënten die Spinraza (nusinersen) maximaal 4 jaar kregen, waren er 154 patiënten die ten minste 1 jaar behandeld werden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiegegevens:

Zeer vaak (≥ 1/10)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1: Bijwerkingen die worden gerelateerd aan de lumbaalpunctie gemeld in CS4 (eerste SMA-symptomen op latere leeftijd) met een incidentie die ten minste 5% hoger is bij patiënten die behandeld werden met Spinraza (nusinersen) ten opzichte van de controlegroep die een schijnbehandeling kreeg

MedDRA systeem/orgaanklasse	MedDRA voorkeursterm	Frequentie categorie voor Spinraza, n=84
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken*	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn*	Zeer vaak

*Bijwerkingen die beschouwd worden als gerelateerd aan de lumbaalpunctie. Deze bijwerkingen kunnen worden beschouwd als manifestaties van postlumbaalpunctiesyndroom.

Post-marketingervaring

Er zijn bijwerkingen vastgesteld tijdens gebruik van Spinraza (nusinersen) na goedkeuring. Bij patiënten die met Spinraza (nusinersen) werden behandeld zijn complicaties waargenomen die in verband werden gebracht met lumbaalpunctie, waaronder ernstige infectie zoals meningitis. De frequentie van deze reacties is niet bekend aangezien ze in

de post-marketingsetting werden gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn bijwerkingen waargenomen die in verband werden gebracht met de toediening van Spinraza (nusinersen) via lumbaalpunctie. De meeste van deze bijwerkingen worden gemeld binnen 72 uur na de procedure. De incidentie en ernst van deze bijwerkingen kwamen overeen met de bijwerkingen die te verwachten zijn bij lumbaalpunctie. Er zijn geen ernstige complicaties van lumbaalpunctie, zoals ernstige infecties, waargenomen in de klinische onderzoeken met Spinraza (nusinersen).

Een aantal bijwerkingen die vaak gepaard gaan met lumbaalpunctie (bijv. hoofdpijn en rugpijn) konden niet worden beoordeeld bij de zuigelingenpopulatie die aan Spinraza (nusinersen) werd blootgesteld wegens de beperkte communicatie die eigen is aan deze leeftijdscategorie.

Immunogeniciteit

De immunogene respons op Spinraza (nusinersen) is vastgesteld bij 229 patiënten door beoordeling van antigeneesmiddel-antilichamen (ADA's) in plasmamonsters na toediening ten opzichte van de uitgangswaarde. De algehele incidentie van ADA's was laag: 13 patiënten (6%) ontwikkelden behandelingsgerelateerde ADA's; bij 2 van hen was dit van voorbijgaande aard, bij 5 van hen was dit persistent, en bij 6 van hen werd dit niet bevestigd. De ontwikkeling van ADA's had geen merkbaar effect op de klinische respons, het optreden van bijwerkingen of het farmacokinetisch profiel van Spinraza (nusinersen).

Melding van bijwerkingen/ongewenste voorvallen

Alle ongewenste bijwerkingen moeten aan Biogen en het FAMHP worden gemeld overeenkomstig de lokale voorschriften (met behulp van het verstrekte formulier voor het melden van bijwerkingen) en volgens het CUP-behandelingsprotocol. Een register van de meldingen van bijwerkingen (AER's) zal worden bijgehouden door de verantwoordelijke arts in België en zal worden gerapporteerd aan het FAMHP overeenkomstig de lokale regelgeving.