

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RISDIPLAM 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 60 mg de risdiplam dans 2 g de poudre pour solution buvable.

Chaque mL de la solution reconstituée contient 0,75 mg de risdiplam.

Excipients à effet notoire:

Chaque mL contient 0,38 mg de benzoate de sodium (E 211) et 2,97 mg d'isomalt (E 953).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable. Poudre jaune clair, jaune, jaune grisâtre, jaune verdâtre ou vert clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Risdiplam est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus.

Les données d'efficacité d'un traitement par risdiplam utilisé chez les patients ayant reçu précédemment une thérapie génique *SMN1* ne sont pas disponibles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par risdiplam doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SMA.

Posologie

La dose quotidienne recommandée de risdiplam est déterminée en fonction de l'âge et du poids corporel (voir Tableau 1). Risdiplam est pris par voie orale une fois par jour après un repas, approximativement au même moment chaque jour.

Tableau 1 Schéma posologique en fonction de l'âge et du poids corporel

Âge et poids corporel	Dose quotidienne recommandée
2 mois à < 2 ans	0,20 mg/kg
≥ 2 ans (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 ans (≥ 20 kg)	5 mg

Une dose quotidienne du traitement supérieure à 5 mg n'a pas été étudiée.

Doses retardées ou oubliées

En cas d'oubli d'une dose prévue, celle-ci doit être administrée le plus tôt possible si toujours dans les 6 heures suivant la dose initialement prévue. Sinon, la dose oubliée doit être sautée et la dose suivante doit être administrée au moment habituellement programmé le jour suivant.

Si une dose n'est pas complètement avalée ou si des vomissements surviennent après la prise d'une dose de risdiplam, une autre dose ne doit pas être administrée pour compenser la dose incomplète. La dose suivante doit être administrée au moment habituellement programmé.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés sur la base de données limitées chez des sujets âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Risdiplam n'a pas été étudié dans cette population. Aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés et ils peuvent présenter une augmentation de l'exposition au risdiplam (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de risdiplam chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 mois n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Risdiplam doit être reconstitué par un professionnel de santé avant d'être dispensé. Il est recommandé qu'un professionnel de santé discute avec le patient ou l'aidant de la façon de préparer la dose quotidienne prescrite avant l'administration de la première dose.

Risdiplam est pris par voie orale une fois par jour après un repas, approximativement au même moment chaque jour, à l'aide de la seringue orale réutilisable fournie. Chez les nourrissons allaités, risdiplam doit être administré après l'allaitement. Risdiplam ne doit pas être mélangé avec du lait ou du lait maternisé.

Risdiplam doit être pris immédiatement après avoir été prélevé dans la seringue orale. S'il n'est pas pris dans les 5 minutes, le produit doit être jeté et une nouvelle dose doit être préparée. Si risdiplam se déverse ou va sur la peau, la zone doit être lavée avec du savon et de l'eau.

Le patient doit boire de l'eau après avoir pris risdiplam pour s'assurer que le médicament a été complètement avalé. Si le patient est incapable d'avaler et a une sonde nasogastrique ou de gastrostomie *in situ*, risdiplam peut être administré par la sonde. La sonde doit être rincée à l'eau après l'administration de risdiplam.

Choix de la seringue orale pour la dose quotidienne prescrite:

<i>Taille de la seringue</i>	<i>Volume correspondant à la dose</i>	<i>Incréments de seringue</i>
6 mL	1 mL à 6 mL	0,1 mL
12 mL	6,2 mL à 6,6 mL	0,2 mL

Pour le calcul du volume correspondant à la dose, il est nécessaire de tenir compte des incréments de la seringue. Le volume correspondant à la dose doit être arrondi à l'incrément le plus proche indiqué sur la seringue orale sélectionnée.

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

Toxicité embryofœtale potentielle

Une toxicité embryofœtale a été observée dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3). Les patients en âge ou en capacité de procréer doivent être informés des risques et doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 1 mois après la dernière dose chez les patients de sexe féminin et 4 mois après la dernière dose chez les patients de sexe masculin. L'état de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifié avant d'instaurer le traitement par risdiplam (voir rubrique 4.6).

Effets potentiels sur la fertilité masculine

D'après les observations des études chez l'animal, les patients de sexe masculin ne doivent pas faire de dons de sperme pendant le traitement et pendant 4 mois après la dernière dose de risdiplam. Avant d'instaurer le traitement, les stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées avec les patients de sexe masculin en capacité de procréer (voir rubriques 4.6 et 5.3). Les effets de risdiplam sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés chez l'Homme.

Toxicité rétinienne

Les effets de risdiplam sur la structure rétinienne observés dans les études de sécurité non-cliniques n'ont pas été observés dans les études cliniques avec des patients atteints de SMA. Cependant, les données à long terme restent limitées. La pertinence clinique à long terme de ces observations non cliniques n'a par conséquent pas été établie (voir rubrique 5.3).

Utilisation avec une thérapie génique pour la SMA

Les données d'efficacité d'un traitement par risdiplam utilisé chez les patients ayant reçu précédemment une thérapie génique *SMN1* ne sont pas disponibles.

Excipients

Isomalt

Risdiplam contient de l'isomalt (2,97 mg par mL). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient 0,375 mg de benzoate de sodium par mL. Le benzoate de sodium peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Risdiplam contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 5 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Risdiplam est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques flavine-monoxygénase 1 et 3 (FMO1 et 3), ainsi que par les enzymes cytochrome P450 (CYPs) 1A1, 2J2, 3A4 et 3A7. Risdiplam n'est pas un substrat de la protéine humaine de résistance multimédicamenteuse 1 (MRP1).

Effets d'autres médicaments sur risdiplam

L'administration concomitante de 200 mg d'itraconazole deux fois par jour, un inhibiteur puissant du CYP3A, avec une dose orale unique de 6 mg de risdiplam, n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur les paramètres PK de risdiplam (augmentation de 11 % de l'ASC, baisse de 9 % de la C_{max}). Aucun

ajustement posologique n'est nécessaire lorsque risdiplam est administré conjointement avec un inhibiteur du CYP3A.

Aucune interaction médicamenteuse n'est prévue par les voies FMO1 et FMO3.

Effets de risdiplam sur d'autres médicaments

Risdiplam est un inhibiteur faible du CYP3A. Chez des sujets adultes sains, l'administration quotidienne orale de risdiplam pendant 2 semaines a légèrement augmenté l'exposition au midazolam, un substrat sensible du CYP3A (ASC 11% ; C_{max} 16%). L'ampleur de l'interaction n'est pas considérée comme cliniquement pertinente, et par conséquent aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les substrats du CYP3A.

Des études *in vitro* ont montré que risdiplam et son principal métabolite humain M1 ne sont pas des inhibiteurs significatifs des transporteurs MDR1 humains, des polypeptides de transport d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, et des transporteurs d'anions organiques 1 et 3 (OAT 1 et 3). Toutefois, risdiplam et son métabolite sont des inhibiteurs *in vitro* du transporteur de cations organiques humains 2 (OCT2) et des transporteurs d'excrusion de multiples médicaments et toxines (MATE)1 et MATE2-K. Aux concentrations thérapeutiques du médicament, aucune interaction n'est attendue avec les substrats d'OCT2. Les effets de l'administration concomitante de risdiplam sur la pharmacocinétique des substrats des voies MATE1 ou MATE2-K est inconnue chez l'Homme. Sur la base des données *in vitro*, risdiplam peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments éliminés via MATE1 ou MATE2-K, tel que la metformine. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, les toxicités liées aux médicaments doivent être surveillées et une réduction posologique du médicament administré conjointement doit être envisagée si nécessaire.

Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité pour appuyer une utilisation concomitante de risdiplam et nusinersen.

Le potentiel effet synergique d'une administration concomitante de risdiplam avec des médicaments rétinotoxiques n'a pas été étudié. Par conséquent, la précaution est recommandée pour l'utilisation concomitante de médicaments avec un effet connu ou suspecté sur la toxicité rétinienne.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Patients en âge ou en capacité de procréer

Contraception chez les patients de sexe masculin et de sexe féminin

Les patients de sexe masculin et de sexe féminin en âge ou en capacité de procréer doivent respecter les exigences suivantes en matière de contraception :

- Les patients de sexe féminin en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.
- Les patients de sexe masculin, et leur partenaire de sexe féminin en âge ou en capacité de procréer, doivent tous les deux utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après leur dernière dose.

Tests de grossesse

L'état de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifié avant d'instaurer le traitement par risdiplam. Les femmes enceintes doivent être clairement informées du risque potentiel pour le fœtus.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de risdiplam chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Risdiplam n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Le passage éventuel de risdiplam dans le lait maternel humain n'est pas connu. Des études chez le rat montrent que risdiplam est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour le nourrisson allaité n'étant pas connu, il est recommandé de ne pas allaiter pendant le traitement.

Fertilité

Patients de sexe masculin

La fertilité masculine peut être compromise pendant le traitement sur la base des résultats non cliniques. Dans les organes reproducteurs du rat et du singe, on a observé une dégénérescence des spermatozoïdes et une diminution du nombre de spermatozoïdes (voir rubrique 5.3). D'après les observations des études chez l'animal, les effets sur les spermatozoïdes devraient être réversibles à l'arrêt de risdiplam.

Les patients de sexe masculin peuvent envisager la préservation du sperme, avant le début du traitement ou après une période sans traitement d'au moins 4 mois. Les patients de sexe masculin qui souhaitent avoir un enfant doivent arrêter le traitement pendant au moins 4 mois. Le traitement peut être repris après la conception.

Patients de sexe féminin

D'après les données non cliniques (voir rubrique 5.3), il n'est pas attendu d'impact de risdiplam sur la fertilité féminine.

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

Risdiplam 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

Chez les patients atteints de SMA d'apparition infantile, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec risdiplam étaient la fièvre (48,4%), les éruptions cutanées (27,4%) et de la diarrhée (16,1%).

Chez les patients atteints de SMA d'apparition tardive, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec risdiplam étaient la fièvre (21,7%), les maux de tête (20,0%), de la diarrhée (16,7%) et les éruptions cutanées (16,7%).

Les effets indésirables listés ci-dessus sont survenus sans profil clinique ou temporel identifiable et se sont généralement résolus malgré le traitement en cours chez les patients atteints de SMA d'apparition infantile et tardive.

Voir également rubrique 5.3 pour les effets de risdiplam observés dans les études non-cliniques.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : 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 ($< 1/10\ 000$). Les effets indésirables issus des études cliniques (Tableau 2) sont énumérés par classe de systèmes d'organes MedDRA.

Tableau 1 Effets indésirables survenant chez des patients atteints de SMA d'apparition infantile et tardive sur la base des études cliniques avec risdiplam

Classe de système d'organes	SMA d'apparition infantile (Type 1)	SMA d'apparition tardive (Type 2 et 3)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	Très fréquent	Très fréquent
Nausées	Non applicable	Fréquent

Ulcération buccale et ulcère aphteux	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Eruption cutanée*	Très fréquent	Très fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Non applicable	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre (incluant hyperpyrexie)	Très fréquent	Très fréquent
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires (incluant cystite)	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Arthralgie	Non applicable	Fréquent

* Inclut rash, rash maculo-papuleux, rash érythémateux, érythèmes, dermatites, dermatites allergiques, rash papuleux et folliculites.

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 selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des informations.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu contre le surdosage de risdiplam.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et de soins de support.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les troubles du système musculo-squelettique, code ATC : M09AX10

Mécanisme d'action

Risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm de la protéine de survie du motoneurone 2 (SMN2) conçu pour traiter la SMA causée par des mutations du gène *SMN1* du chromosome 5q qui entraînent un déficit de la protéine SMN. Le déficit fonctionnel en protéine SMN est directement lié à la physiopathologie de la SMA qui inclut une perte progressive des motoneurons et une faiblesse musculaire. Risdiplam corrige l'épissage de SMN2 pour modifier l'équilibre entre l'exclusion de l'exon 7 et son inclusion dans le transcrit ARNm conduisant à une augmentation de la production de protéine SMN fonctionnelle et stable. Ainsi, risdiplam traite la SMA en augmentant et en maintenant les niveaux de protéine SMN fonctionnelle.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, risdiplam a entraîné une augmentation de la protéine SMN dans le sang dans les 4 semaines suivant le début du traitement, avec un changement médian supérieur à deux fois la

valeur initiale. L'augmentation a été maintenue durant la période de traitement (d'au moins 12 mois) pour tous les types de SMA.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de risdiplam pour le traitement des patients atteints de SMA d'apparition infantile (SMA de Type 1) ou tardive (SMA de Type 2 et 3) a été évaluée dans deux études cliniques pivots, FIREFISH et SUNFISH. Les patients avec un diagnostic clinique de SMA de Type 4 n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques.

SMA d'apparition infantile

L'étude BP39056 (FIREFISH) est une étude en ouvert, en deux parties visant à étudier l'efficacité, la sécurité, la PK et la pharmacodynamie (PD) de risdiplam chez des patients symptomatiques atteints de SMA de Type 1 (tous les patients avaient une maladie génétiquement confirmée avec 2 copies du gène SMN2). La partie 1 de FIREFISH a été conçue comme étant la partie de détermination de dose de l'étude. La partie 2 confirmatoire de FIREFISH a évalué l'efficacité de risdiplam. Les patients de la partie 1 n'ont pas participé à la partie 2.

Le critère principal d'efficacité était la capacité de s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes, mesurée par l'item 22 de l'échelle de motricité globale Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III), après 12 mois de traitement.

Partie 2 de FIREFISH

Dans la partie 2 de FIREFISH, 41 patients atteints de SMA de Type 1 ont été inclus. L'âge médian d'apparition des signes et symptômes cliniques de la SMA de Type 1 était de 1,5 mois (intervalle : 1,0-3,0 mois), 54 % étaient des patients de sexe féminin, 54 % des caucasiens et 34 % des asiatiques. L'âge médian au moment de l'inclusion était de 5,3 mois (intervalle : 2,2-6,9 mois) et le délai médian entre l'apparition des symptômes et la première dose était de 3,4 mois (intervalle : 1,0–6,0 mois). A l'inclusion, le score médian de Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) était de 22,0 points (intervalle : 8,0–37,0) et le score médian de Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2) était de 1,0 (intervalle : 0,0–5,0).

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients avec la capacité de s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes après 12 mois de traitement (item 22 de l'échelle de motricité globale BSID-III). Les critères clés d'efficacité des patients traités par risdiplam sont montrés dans le Tableau 3.

Tableau 3 Résumé des résultats clés d'efficacité à 12 mois de traitement (partie 2 de FIREFISH)

Critères d'efficacité	Proportion de patients N=41 (IC à 90 %)
<u>Fonctions motrices et étapes de développement</u>	
BSID-III : s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes.	29,3 % (17,8 % - 43,1 %) p < 0,0001 ^a
CHOP-INTEND : score de 40 ou plus	56,1 % (42,1 % - 69,4 %)
CHOP-INTEND : augmentation de ≥4 points par rapport aux valeurs initiales	90,2 % (79,1 % - 96,6 %)
HINE-2 : répondent aux étapes motrices ^b	78,0 % (64,8 % - 88,0 %)
HINE-2 : s'asseoir sans soutien ^c	24,4 % (13,9 % - 37,9 %)
HINE-2 : porter son poids ou se tenir debout sans soutien ^d	22,0 % (12,0 % - 35,2 %)

Survie et survie sans évènement	
Survie sans évènement ^e	85,4 % (73,4 % - 92,2 %)
En vie	92,7 % (82,2 % - 97,1 %)
Alimentation	
Capacité à se nourrir par voie orale ^f	82,9 % (70,3 % - 91,7 %)

Abbreviations : CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 = Module 2 du Hammersmith Infant Neurological Examination.

^a La valeur de p est basée sur un test binomial exact. Le résultat est comparé à un seuil de 5 %.

^b Selon HINE-2 : une augmentation de ≥ 2 points (ou score maximal) de la capacité à donner un coup de pied, OU une augmentation de ≥ 1 point dans les étapes motrices : contrôle de la tête, rouler, s'asseoir, ramper, se tenir debout ou marcher, ET une amélioration dans plus de catégories d'étapes motrices qu'une aggravation, se définit comme répondeur pour cette analyse.

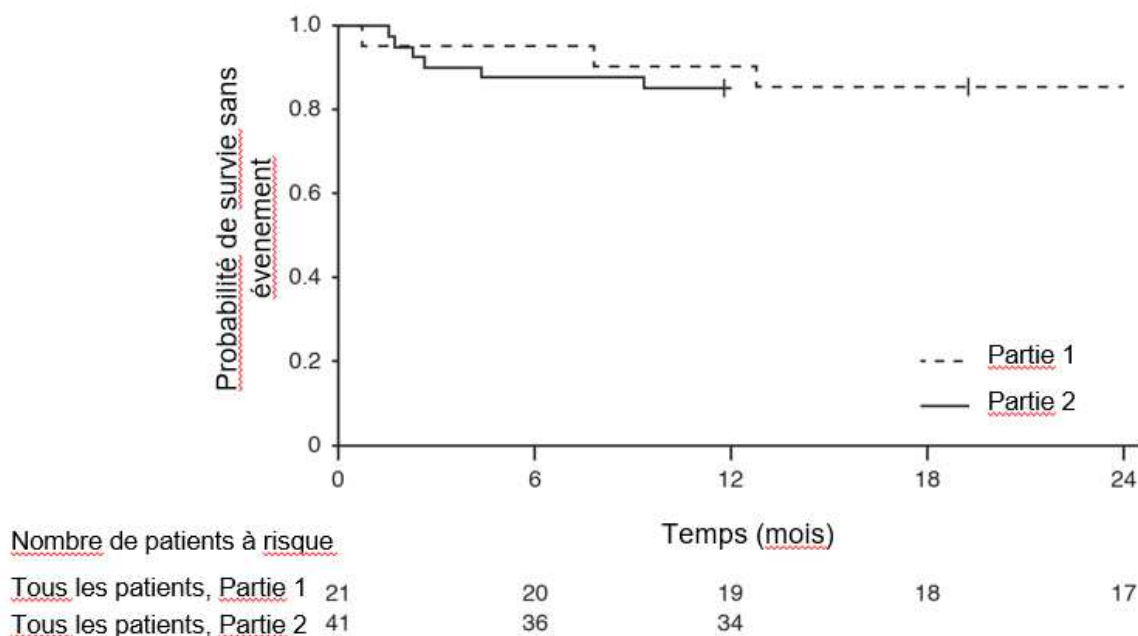
^c S'asseoir sans soutien inclut les patients qui ont atteint une position « assise stable » (15 %, 6/41) et une capacité à « pivoter (tourner) » (10 %, 4/41), tel qu'évalué par HINE-2. ^d Porter son poids ou se tenir debout sans soutien inclut les patients qui ont atteint la capacité à « porter son poids » (17 %, 7/41) et à « se tenir debout avec soutien » (5 %, 2/41), tel qu'évalué par HINE-2.

^e Un évènement d'atteinte du critère de ventilation permanente se définit comme étant une trachéostomie ou une ventilation non invasive ≥ 16 heures par jour ou une intubation > 21 jours consécutifs en l'absence ou après la résolution d'un évènement aigu réversible. Trois patients ont atteint le critère de ventilation permanente avant le mois 12. Les trois patients ont atteint une augmentation d'au moins 4 points dans leur score CHOP-INTEND par rapport au score initial.

^f Comprend les patients qui ont été nourris exclusivement par voie orale (28 patients au total) et ceux qui ont été nourris par voie orale en combinaison avec une sonde d'alimentation (6 patients au total) au mois 12.

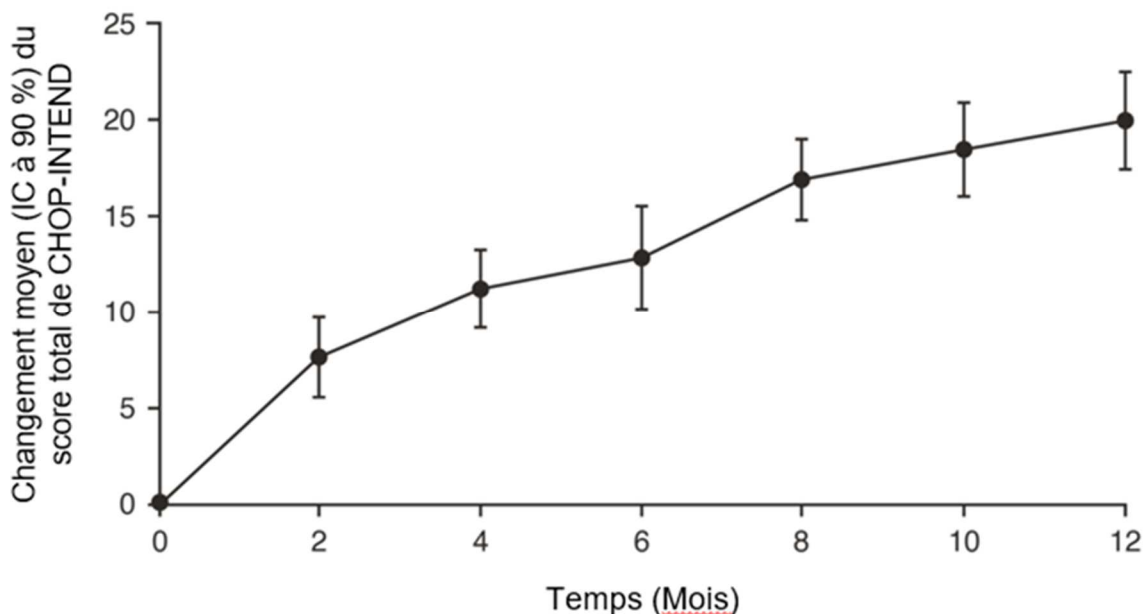
Les patients non traités atteints de SMA d'apparition infantile pourraient ne jamais s'asseoir sans soutien et il serait attendu que seuls 25 % de ces patients survivent sans ventilation permanente après 14 mois.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier sur la survie sans évènement (Parties 1 et 2 de FIREFISH)



+ Censures : un patient dans la partie 2 a été censuré car la visite du patient à 12 mois a été réalisée trop précocement, un patient dans la partie 1 a été censuré après avoir arrêté prématurément le traitement et est décédé 3 mois et demi après.

Figure 2. Changement moyen du score total de CHOP-INTEND par rapport à la valeur initiale (Partie 2 de FIREFISH)



Partie 1 de FIREFISH

L'efficacité de risdiplam chez les patients atteints de SMA de Type 1 est également appuyée par les résultats de la partie 1 de FIREFISH. Pour les 21 patients de la partie 1, les caractéristiques à l'inclusion étaient cohérentes avec celles des patients symptomatiques atteints de SMA de Type 1. L'âge médian à l'inclusion était de 6,7 mois (intervalle : 3,3–6,9 mois) et le délai médian entre l'apparition des symptômes et la première dose était de 4,0 mois (intervalle : 2,0 – 5,8 mois).

Au total, 17 patients ont reçu la dose thérapeutique de risdiplam (dose sélectionnée pour la partie 2). Après 12 mois de traitement, 41 % (7/17) des patients ont pu s'asseoir seuls pendant au moins 5 secondes (BSID-III, Item 22). Après 24 mois de traitement, 3 patients supplémentaires recevant la dose thérapeutique ont pu s'asseoir seuls pendant au moins 5 secondes, conduisant à un total de 10 patients (59 %) atteignant cette étape motrice.

Après 12 mois de traitement, 90 % (19/21) des patients étaient en vie et sans événement (sans ventilation permanente) et ont atteint un âge de 15 mois ou plus. Après un minimum de 24 mois de traitement, 81 % (17/21) des patients étaient en vie et sans événement et ont atteint un âge de 28 mois ou plus (médiane de 32 mois, de 28 à 45 mois), voir Figure 1. Trois patients sont décédés pendant le traitement et un patient est décédé 3 mois et demi après avoir arrêté le traitement.

SMA d'apparition tardive

L'étude BP39055 (SUNFISH) est une étude multicentrique, en deux parties, visant à étudier l'efficacité, la sécurité, la PK et la PD de risdiplam chez des patients atteints de SMA de type 2 ou 3 âgés de 2 à 25 ans. La partie 1 était la phase exploratoire de détermination de dose et la partie 2 était la partie confirmatoire randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Les patients de la partie 1 n'ont pas participé à la partie 2.

Le critère principal d'évaluation était le changement entre le score initial de l'échelle Motor Function Measure 32 (MFM32) et celui au mois 12. La MFM32 permet d'évaluer de façon large la fonction motrice pour une population étendue de patients atteints de SMA. Le score total de la MFM32 est exprimé en pourcentage (de 0 à 100) du score maximum possible, les scores les plus élevés indiquant une fonction motrice supérieure.

Partie 2 de SUNFISH

La partie 2 de SUNFISH est la partie randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo de l'étude SUNFISH menée chez 180 patients non ambulants atteints de SMA de Type 2 (71%) ou de Type 3 (29%). Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit risdiplam à la dose thérapeutique (voir rubrique 4.2) soit du placebo. La randomisation était stratifiée par groupe d'âge (2 à 5 ans, 6 à 11 ans, 12 à 17 ans, 18 à 25 ans).

L'âge médian des patients en début de traitement était de 9,0 ans (intervalle : 2-25 ans), le temps médian entre l'apparition des premiers symptômes de la SMA et le début de traitement était de 102,6 mois (1-275). Au total, 30 % avaient entre 2 et 5 ans, 32 % entre 6 et 11 ans, 26 % entre 12 et 17 ans et 12 % entre 18 et 25 ans à l'inclusion. Sur les 180 patients inclus dans l'étude, 51% étaient des femmes, 67% des caucasiens et 19% des asiatiques. A l'inclusion, 67 % des patients avaient une scoliose (32 % des patients présentant une scoliose sévère). Les patients avaient un score médian initial de 46,1 pour la MFM32 et un score de 20,1 pour la Revised Upper Limb Module (RULM). Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras risdiplam et placebo, à l'exception des scolioses (63 % des patients dans le bras risdiplam et 73 % des patients dans le bras contrôle avec placebo).

L'analyse principale de la partie 2 de SUNFISH, le changement du score total de la MFM32 au mois 12 par rapport au score initial, a montré une différence cliniquement pertinente et statistiquement significative entre les patients traités par risdiplam et par placebo. Les résultats de l'analyse principale et des critères clés d'évaluation secondaires sont montrés dans le Tableau 4, la Figure 3 et la Figure 4.

Tableau 4 Résumé d'efficacité chez les patients atteints de SMA d'apparition tardive au mois 12 de traitement (Partie 2 de SUNFISH)

Critère d'évaluation	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)
Critère d'évaluation principal :		
Changement par rapport à la valeur initiale du score total de la MFM32 ¹ au mois 12, moyenne des moindres carrés (MC) (IC à 95 %)	1,36 (0,61 - 2,11)	-0,19 (-1,22 - 0,84)
Différence par rapport à l'estimation placebo (IC à 95%) Valeur de p ²	1,55 (0,30 - 2,81) 0,0156	
Critères d'évaluation secondaires :		
Proportion de patients avec un changement par rapport à la valeur initiale du score total de la MFM32 de 3 ou plus, au mois 12 (IC à 95%) ¹	38,3 % (28,9 - 47,6)	23,7 % (12,0 - 35,4)
Odds ratio pour une réponse globale (IC à 95%) Valeur de p ajustée (non ajustée) ^{3,4}	2,35 (1,01 - 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Changement par rapport à la valeur initiale du score total de RULM5 au mois 12, moyenne des moindres carrés (MC) (IC à 95%)	1,61 (1,00 - 2,22)	0,02 (-0,83 - 0,87)
Différence par rapport à l'estimation placebo (IC à 95%) Valeur de p ajustée (non ajustée) ^{2,4}	1,59 (0,55 - 2,62) 0,0469 (0,0028)	

MC = Moindres carrés

¹. Sur la base de la règle des données manquantes pour la MFM32, 6 patients ont été exclus de l'analyse (risdiplam n=115 ; contrôle placebo n=59).

². Données analysées à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées : score total initial, traitement, visite, groupe d'âge, traitement par visite et référence par visite.

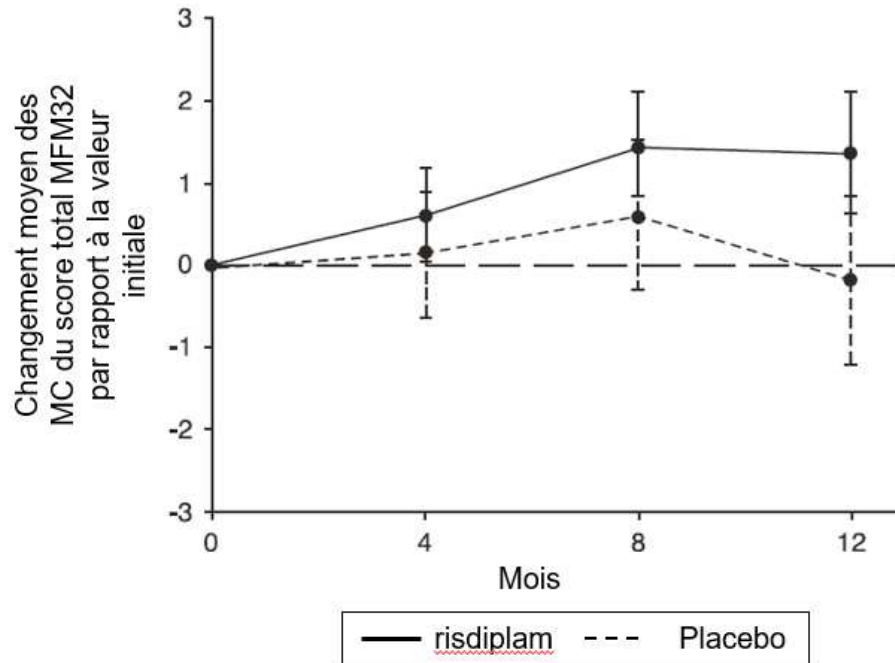
³. Données analysées à l'aide de la régression logistique avec le score total initial, le traitement et le groupe d'âge.

⁴. La valeur de p ajustée a été obtenue pour les critères d'évaluation inclus dans le test hiérarchique et a été dérivée sur la base de toutes les valeurs de p des critères d'évaluation dans l'ordre de la hiérarchie jusqu'au critère d'évaluation actuel.

⁵. Sur la base de la règle des données manquantes pour la RULM, 3 patients ont été exclus de l'analyse (risdiplam n=119 ; contrôle placebo n=58).

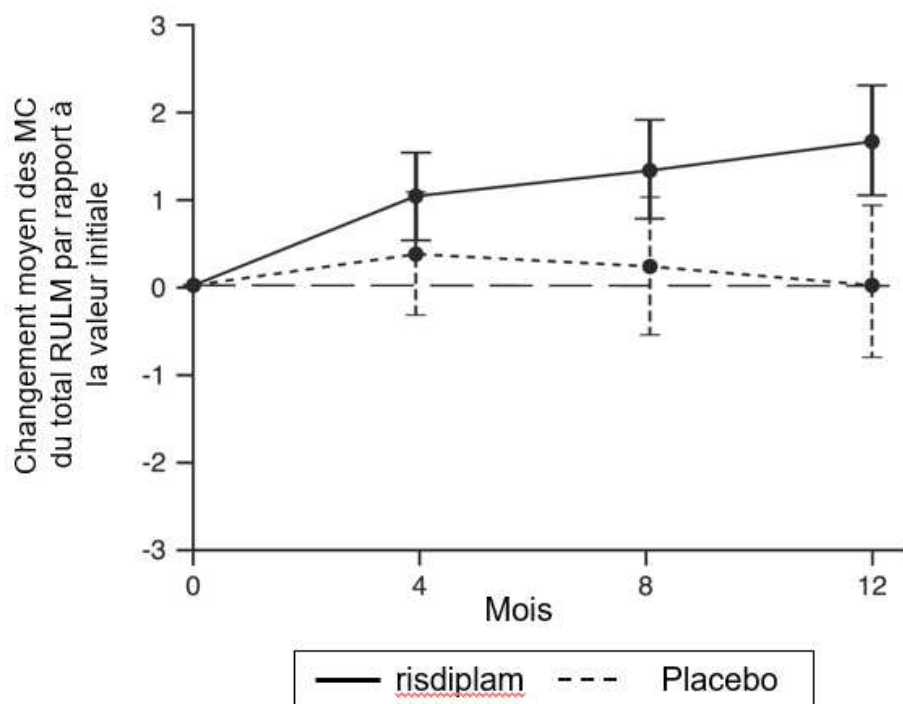
A la fin des 12 mois de traitement, 117 patients ont continué à recevoir risdiplam. Au moment de l'analyse à 24 mois, ces patients qui ont été traités par risdiplam pendant 24 mois ont eu globalement un maintien de l'amélioration de la fonction motrice entre le mois 12 et le mois 24. Le changement moyen du score MFM32 par rapport à la valeur initiale était de 1,83 (IC à 95 % : 0,74–2,92) et pour RULM de 2,79 (IC à 95 % : 1,94–3,64).

Figure 3 **Changement moyen du score total MFM32 par rapport à la valeur initiale sur 12 mois dans la partie 2 de SUNFISH¹**



¹ La différence moyenne des moindres carrés (MC) du score MFM32 par rapport à la valeur initiale avec l'intervalle de confiance à 95% associée

Figure 4 **Changement moyen du score total RULM par rapport à la valeur initiale sur 12 mois dans la partie 2 de SUNFISH¹**



¹ La différence moyenne des moindres carrés (MC) par rapport à la valeur initiale du score RULM avec l'intervalle de confiance à 95% associée

Partie 1 de SUNFISH

L'efficacité chez les patients atteints de SMA d'apparition tardive a également été appuyée par des résultats de la partie 1, phase de détermination de dose de SUNFISH. Dans la partie 1, 51 patients de 2 à 25 ans atteints de SMA de Type 2 ou 3 (incluant 7 patients ambulants) ont été inclus. Après un an de traitement, une amélioration cliniquement significative de la fonction motrice a été mesurée par la MFM32, avec une variation moyenne par rapport à la valeur initiale de 2,7 points (IC à 95 % : 1,5-3,8). L'amélioration de la MFM32 a été maintenue jusqu'à 2 ans de traitement (variation moyenne de 2,7 points [IC à 95 % : 1,2-4,2]).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques ont été caractérisés chez des sujets adultes sains et chez des patients atteints de SMA.

Après l'administration du traitement en solution buvable, la PK de risdiplam était approximativement linéaire entre 0,6 et 18 mg. La PK de risdiplam était mieux décrite par un modèle de PK de population avec une absorption à trois compartiments de transit, une distribution à deux compartiments et une élimination de premier ordre. Le poids corporel et l'âge ont montré un effet important sur la PK.

L'exposition estimée (ASC_{0-24h} moyenne) chez les patients atteints de SMA d'apparition infantile (âgés de 2 à 7 mois à l'inclusion) à la dose thérapeutique de 0,2 mg/kg une fois par jour était de 1 930 ng.h/mL. L'exposition estimée pour les patients atteints de SMA d'apparition tardive (2-25 ans à l'inclusion) dans l'étude SUNFISH (partie 2) à la dose thérapeutique (0,25 mg/kg une fois par jour pour les patients ayant un poids corporel < 20 kg ; 5 mg une fois par jour pour les patients ayant un poids corporel ≥ 20 kg) était de 2 070 ng.h/mL. La concentration maximale observée (C_{max} moyenne) était de 194 ng.h/mL à 0,2 mg/kg dans l'étude FIREFISH et de 120 ng.h/mL dans la partie 2 de SUNFISH.

Absorption

Risdiplam a été rapidement absorbé à jeun avec un t_{max} plasmatique variant de 1 à 4 heures après administration orale. Compte tenu des données limitées (n=3), l'alimentation (petit-déjeuner riche en

graisses et en calories) n'a eu aucun effet important sur l'exposition au risdiplam. Dans les essais cliniques, risdiplam était administré avec un repas du matin ou après l'allaitement.

Distribution

Risdiplam se distribue uniformément dans toutes les parties du corps, y compris le système nerveux central (SNC) en traversant la barrière hémato-encéphalique, ce qui entraîne une augmentation de la protéine SMN dans le SNC et dans tout l'organisme. Les concentrations de risdiplam dans le plasma et de la protéine SMN dans le sang reflètent sa distribution et ses effets pharmacodynamiques dans les tissus tels que le cerveau et les muscles.

Les estimations des paramètres pharmacocinétiques de population étaient de 98 L pour le volume central apparent de distribution, 93 L pour le volume périphérique et 0,68 L/heure pour la clairance inter-compartiments.

Risdiplam est principalement lié à l'albumine sérique, sans aucune liaison à la glycoprotéine acide alpha-1, avec une fraction libre de 11 %.

Biotransformation

Risdiplam est principalement métabolisé par FMO1 et FMO3, ainsi que par CYPs 1A1, 2J2, 3A4 et 3A7.

L'administration concomitante de 200 mg d'itraconazole deux fois par jour, un puissant inhibiteur du CYP3A, avec une dose orale unique de 6 mg de risdiplam, n'a montré aucun effet cliniquement pertinent sur la PK de risdiplam (augmentation de 11 % de l'ASC, diminution de 9 % de la C_{max}).

Élimination

Les analyses PK de population ont estimé une clairance apparente (CL/F) de 2,6 L/h pour risdiplam. La demi-vie effective de risdiplam était d'environ 50 heures chez les patients atteints de SMA.

Risdiplam n'est pas un substrat de la protéine humaine de résistance multimédicamenteuse 1 (MRP1).

Environ 53 % de la dose (14 % de risdiplam inchangé) a été excrétée dans les selles et 28 % dans l'urine (8 % de risdiplam inchangé). Le médicament mère était le principal composant présent dans le plasma, représentant 83 % du matériel lié au médicament en circulation. Le métabolite pharmacologiquement inactif M1 a été identifié comme étant le principal métabolite circulant.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Population pédiatrique

Le poids corporel et l'âge ont été identifiés comme des covariables dans l'analyse PK de population. La dose est donc ajustée en fonction de l'âge (inférieur et supérieur à 2 ans) et du poids corporel (jusqu'à 20 kg) pour obtenir une exposition similaire dans toute la gamme d'âge et de poids corporel. Aucune donnée n'est disponible chez les patients de moins de 2 mois.

Population âgée

Aucune étude dédiée n'a été conduite pour étudier la PK chez les patients atteints de SMA âgés de plus de 60 ans. Les sujets non atteints de SMA âgés jusqu'à 69 ans étaient inclus dans les études cliniques de PK, ce qui indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés jusqu'à 69 ans.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été conduite pour étudier la PK du risdiplam chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'élimination de risdiplam en tant qu'entité inchangée par excrétion rénale est mineure (8 %).

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique légère et modérée n'a eu aucun impact significatif sur la PK de risdiplam. Après une administration unique de 5 mg de risdiplam, le rapport moyen de C_{max} et l'ASC étaient de 0,95 et 0,80 chez les insuffisants hépatiques légers (n=8) et 1,20 et 1,08 chez les sujets insuffisants hépatiques

modérés (n=8) par rapport aux témoins sains appariés (n=10). La sécurité et la PK chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiées.

Ethnicité

La PK du risdiplam ne diffère pas chez les sujets japonais et caucasiens.

5.3. Données de sécurité préclinique

Altération de la fertilité

Le traitement par risdiplam était associé à l'arrêt des cellules germinales mâles chez le rat et le singe sans marge de sécurité basée sur des expositions systémiques à la dose sans effet nocif observable (NOAEL). Ces effets ont entraîné une dégénérescence des spermatoocytes, une dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère et une oligospermie/azoospermie dans l'épididyme. Les effets de risdiplam sur les spermatozoïdes sont probablement liés à une interférence de risdiplam avec le cycle cellulaire des cellules en division, ce qui est spécifique à un stade, et il est attendu que ceux-ci soient réversibles. Aucun effet n'a été observé sur les organes reproducteurs féminins des rats et des singes après un traitement par risdiplam.

Aucune étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce n'a été conduite avec une administration concomitante de risdiplam, car l'arrêt de spermatozoïdes et la potentielle embryotoxicité sous traitement avaient déjà été identifiés avec le traitement de rats et singes dans d'autres études de toxicité. Aucune altération de la fertilité masculine ou de la fertilité féminine n'avait été observée dans deux études dans lesquelles des rats ont été accouplés, soit après avoir terminé une période de traitement de 13 semaines débutant au sevrage, soit 8 semaines après une période de traitement de 4 semaines débutant à l'âge de 4 jours.

Effet sur la structure de la rétine

Le traitement chronique des singes par risdiplam a mis en évidence un effet sur la rétine en termes de dégénérescence des photorécepteurs à partir de la périphérie de la rétine. À l'arrêt du traitement, les effets sur le rétinogramme étaient partiellement réversibles, mais la dégénérescence des photorécepteurs ne s'est pas inversée. Les effets ont été surveillés par tomographie par cohérence optique (OCT) et par électro-rétinographie (ERG). Des effets ont été observés avec des expositions supérieures à deux fois l'exposition chez l'Homme à la dose thérapeutique sans marge de sécurité basée sur des expositions systémiques à la NOAEL. Aucun résultat semblable n'a été observé chez les rats albinos ou pigmentés ayant reçu de façon chronique du risdiplam à des expositions supérieures à celles administrées chez le singe.

Effet sur les tissus épithéliaux

Des effets sur l'histologie de la peau, du larynx et des paupières ainsi que sur le tractus gastro-intestinal ont été mis en évidence chez les rats et les singes traités par risdiplam. Des changements ont commencé à être observés à des doses élevées après un traitement de 2 semaines et plus. Avec un traitement chronique de 39 semaines chez le singe, la NOAEL a été observée à une exposition deux fois plus élevée que l'exposition moyenne chez l'Homme à la dose thérapeutique.

Effet sur les paramètres hématologiques

Dans l'épreuve aiguë sur les micronoyaux de moelle osseuse chez le rat, on a observé une réduction de plus de 50 % du rapport érythrocytes polychromatiques (jeunes) sur érythrocytes normochromatiques (adultes), ce qui indique une toxicité importante pour la moelle osseuse à la dose élevée, l'exposition dépassant 15 fois l'exposition moyenne chez l'Homme à la dose thérapeutique. Avec un traitement plus long chez le rat durant 26 semaines, les marges d'exposition de la NOAEL étaient approximativement 4 fois l'exposition moyenne chez l'Homme à la dose thérapeutique.

Génotoxicité

Risdiplam n'est pas mutagène dans un test de mutation bactérienne inverse. Dans les cellules de mammifères in vitro et dans la moelle osseuse de rats, risdiplam augmente la fréquence des cellules

micronucléées. L'induction du micronoyau dans la moelle osseuse a été observée dans plusieurs études de toxicité chez le rat (animaux adultes et juvéniles). La NOAEL pour l'ensemble des études est associée à une exposition d'environ 1,5 fois l'exposition chez l'Homme à la dose thérapeutique. Les données indiquent que cet effet est indirect et secondaire à une interférence de risdiplam avec le cycle cellulaire des cellules en division. Risdiplam n'est pas susceptible d'endommager directement l'ADN.

Toxicité pour la reproduction

Dans les études menées chez des rates gravides traitées par risdiplam, une toxicité embryofœtale a été mise en évidence avec un poids fœtal inférieur et un retard de développement. La NOAEL pour cet effet était environ deux fois supérieure aux niveaux d'exposition atteints à la dose thérapeutique de risdiplam chez les patients. Dans des études menées chez des lapines gravides, des effets dysmorphogènes ont été observés à des expositions également associées à une toxicité maternelle. Il s'agissait de quatre fœtus (4 %) de 4 portées (22 %) avec hydrocéphalie. La NOAEL était environ 4 fois supérieure aux niveaux d'exposition atteints à la dose thérapeutique de risdiplam chez les patients.

Dans une étude prénatale et postnatale de développement chez des rats traités quotidiennement par risdiplam, risdiplam a causé un léger retard dans la durée de la gestation. Des études menées chez des rates gravides et allaitantes ont montré que risdiplam traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Carcinogénicité

Une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat est en cours. Une étude menée sur des souris transgéniques rasH2 avec une durée de traitement de 6 mois n'a pas généré de preuve d'un potentiel tumorigène.

Études sur les animaux juvéniles

Les données sur les animaux juvéniles n'ont pas révélé de risque particulier chez l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

mannitol (E 421)
isomalt (E 953)
arôme fraise
acide tartrique (E 334)
benzoate de sodium (E 211)
macrogol / polyéthylène glycol 6 000
sucralose
acide ascorbique (E 300)
édétate disodique dihydraté

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Poudre pour solution buvable

2 ans

Solution buvable reconstituée

64 jours conservée au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C).

6.4. Précautions particulières de conservation

Poudre pour solution buvable

A conserver dans le flacon d'origine en verre ambré à l'abri de la lumière.

Solution buvable reconstituée

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

Conserver la solution buvable dans le flacon d'origine en verre ambré à l'abri de la lumière et garder le flacon toujours en position verticale avec le bouchon hermétiquement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré de type III avec un bouchon à vis avec système de sécurité enfant et bague d'inviolabilité. Chaque boîte contient un flacon. Un kit d'administration contenant 25 adaptateurs pour flacon, 15 seringues orales ambrées graduées réutilisables de 6 mL (+ bouchons) et/ou 15 seringues orales ambrées graduées réutilisables de 12 mL (+ bouchons) sera fourni en plus de la boîte contenant le flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre de risdiplam doit être reconstituée en solution buvable par un professionnel de santé (par exemple : pharmacien) avant d'être délivrée.

Préparation

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation de la poudre pour solution buvable de risdiplam (voir rubrique 4.4). Éviter l'inhalation et le contact direct de la peau ou des muqueuses avec la poudre sèche et la solution reconstituée.

Porter des gants jetables pendant la reconstitution et pendant l'essuyage de la surface externe du flacon/bouchon et le nettoyage de la surface de travail après la reconstitution. En cas de contact, rincer abondamment à l'eau et au savon ; rincer les yeux à l'eau.

Instructions pour la reconstitution

1. Tapoter doucement le fond du flacon en verre fermé pour détacher la poudre.
2. Retirer le bouchon. Ne pas jeter le bouchon.
3. Verser soigneusement 79 mL d'eau purifiée ou d'eau pour préparations injectables dans le flacon de risdiplam pour obtenir la solution buvable à 0,75 mg/mL.
4. Tenir le flacon du médicament sur la table avec une main. Insérer l'adaptateur pour flacon dans le goulot du flacon en l'enfonçant avec l'autre main. Vérifier que l'adaptateur est complètement fixé contre les bords du flacon.
5. Remettre le bouchon sur le flacon et fermer hermétiquement le flacon. Vérifier qu'il est complètement fermé et ensuite secouer vigoureusement pendant 15 secondes. Attendre 10 minutes. Une solution limpide devrait être obtenue. Ensuite, secouer vigoureusement de nouveau pendant 15 secondes.
6. Incrire la date « Ne plus utiliser après » de la solution sur l'étiquette du flacon et de la boîte. (La date « Ne plus utiliser après » est calculée comme 64 jours après la reconstitution, le jour de la reconstitution est compté comme jour 0).

Remettre le flacon dans sa boîte d'origine avec les seringues (dans des sachets), la notice et le document « Instructions d'utilisation destinées aux patients et aidants ».

Jeter toute portion inutilisée 64 jours après la reconstitution.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ROCHE
4 COURS DE L'ILE SEGUIN,
92650 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX, FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

34009 589 029 9 4 : 60 mg de risdiplam dans 2,0 g de poudre pour solution buvable, en flacon, boîte de 1

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

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou neuropédiatrie