

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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zolgensma 2×10^{13} génomes du vecteur/mL solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

L'onasemnogene abeparvovec est un produit de thérapie génique qui exprime la protéine de survie des motoneurons (SMN - *survival motor neuron*) humaine. C'est un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) recombinant non répliquatif contenant l'ADNc du gène SMN sous le contrôle du promoteur hybride d'un amplificateur du cytomégalovirus/promoteur du gène de l'actine β de poulet.

L'onasemnogene abeparvovec est produit dans des cellules embryonnaires humaines de rein par la technologie de l'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque mL contient de l'onasemnogene abeparvovec à une concentration nominale de 2×10^{13} génomes du vecteur (vg). Les flacons contiendront un volume extractible d'au moins 5,5 mL ou 8,3 mL. Le nombre total de flacons et la combinaison des volumes de remplissage dans chaque boîte de produit fini seront adaptés pour correspondre à la dose nécessaire pour le patient en fonction de son poids (voir rubriques 4.2 et 6.5).

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 0,2 mmol de sodium par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide à légèrement opaque, incolore à blanchâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zolgensma est indiqué dans le traitement :

- des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou
- des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et jusqu'à trois copies du gène *SMN2*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et administré dans un milieu hospitalier et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

Avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, un bilan biologique initial incluant ce qui suit doit être réalisé, mais sans y être limité :

- recherche d'anticorps anti-AAV9 à l'aide d'un dosage validé de façon appropriée ;
- fonction hépatique : alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT), bilirubine totale, albumine, temps de prothrombine, temps de céphaline activée (TCA) et rapport international normalisé (INR) ;
- dosage de la créatinine ;
- numération formule sanguine (comprenant le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire) ; et
- dosage de la troponine I.

La nécessité d'une surveillance étroite de la fonction hépatique et des taux de plaquettes et de troponine I après l'administration et la nécessité d'une corticothérapie doivent être prises en compte pour programmer le moment du traitement par l'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).

En raison d'un risque augmenté de réponse immunitaire systémique sévère, il est recommandé que l'état de santé général des patients soit cliniquement stable (par exemple hydratation et état nutritionnel, absence d'infection) avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. En cas d'infections actives aiguës ou chroniques non contrôlées, le traitement doit être différé jusqu'à ce que l'infection se soit résolue et que le patient soit cliniquement stable (voir sous-rubriques 4.2 « Traitement immunomodulateur » et 4.4 « Réponse immunitaire systémique »).

Posologie

Pour perfusion intraveineuse unique exclusivement.

Les patients doivent recevoir une dose nominale de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'onasemnogene abeparvovec. Le volume total est déterminé en fonction du poids du patient.

Le tableau 1 présente la dose recommandée chez les patients pesant de 2,6 kg à 21,0 kg.

Tableau 1 Dose recommandée en fonction du poids du patient

Intervalle de poids (kg)	Dose (vg)	Volume total de la dose^a (mL)
2,6 à 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 à 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 à 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 à 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 à 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 à 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 à 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 à 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 à 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 à 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 à 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 à 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 à 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 à 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 à 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 à 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 à 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 à 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 à 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 à 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 à 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 à 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 à 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 à 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 à 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 à 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 à 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 à 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 à 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 à 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 à 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 à 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 à 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 à 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 à 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 à 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 à 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^a REMARQUE : le nombre de flacons par kit et le nombre de kits nécessaires dépendent du poids.
Le volume de la dose est calculé en utilisant la limite supérieure de la fourchette de poids.

Traitement immunomodulateur

Une réponse immunitaire à la capsid de l'AAV9 se produira après l'administration d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4). Des augmentations des taux de transaminases hépatiques, de troponine I ou une diminution du taux de plaquettes peuvent être induites (voir rubriques 4.4 et 4.8). Une immunomodulation par corticoïdes est recommandée pour diminuer la réponse immunitaire. Si possible, le calendrier de vaccinations du patient doit être adapté par rapport à l'administration concomitante de corticoïdes avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.5).

Avant le début du traitement immunomodulateur et avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, le patient doit être évalué pour rechercher des signes et des symptômes de maladie infectieuse active de toute nature.

Il est recommandé d'instaurer un traitement immunomodulateur débutant 24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec, conformément au calendrier ci-dessous (voir tableau 2). A tout moment, si les patients ne répondent pas de façon adéquate à l'équivalent d'1 mg/kg par jour de prednisolone orale, selon l'évolution clinique, un hépato-gastroentérologue pédiatrique doit être consulté rapidement et un ajustement du traitement immunomodulateur doit être envisagé, par exemple en augmentant la dose de corticoïdes, en prolongeant la durée ou en réduisant plus progressivement les doses pendant la période d'arrêt progressif de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Si la corticothérapie orale n'est pas tolérée, la corticothérapie par voie intraveineuse peut être envisagée en fonction de la situation clinique.

Tableau 2 Traitement immunomodulateur avant et après la perfusion

Avant la perfusion	24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent si un autre corticoïde est utilisé) par voie orale
Après la perfusion	30 jours (incluant le jour d'administration de l'onasemnogene abeparvovec)	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent si un autre corticoïde est utilisé) par voie orale
	28 jours suivants : <i>Chez les patients dont les résultats ne montrent rien de significatif (examen clinique normal, taux de bilirubine totale normale, et chez les patients dont les taux d'ALAT et d'ASAT sont tous deux inférieurs à 2 × la limite supérieure de la normale [LSN]) à la fin de la période de 30 jours ;</i> ou <i>Chez les patients présentant des anomalies de la fonction hépatique à la fin de la période de 30 jours : poursuite de la corticothérapie jusqu'à ce que les taux d'ALAT et d'ASAT soient inférieurs à 2 × LSN et que tous les autres paramètres (par exemple bilirubine totale) soient normalisés, avec ensuite un arrêt progressif sur 28 jours ou plus si besoin.</i>	Les corticoïdes systémiques doivent être arrêtés progressivement. Arrêt progressif de la prednisolone orale (ou équivalent si un autre corticoïde est utilisé), par exemple 2 semaines à 0,5 mg/kg/jour puis 2 semaines à 0,25 mg/kg/jour Corticoïdes systémiques (dose équivalente à 1 mg/kg/jour de prednisolone orale) Les corticoïdes systémiques doivent être arrêtés progressivement.

La fonction hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine totale) doit être surveillée à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (chaque semaine le premier mois et pendant toute la période de diminution progressive de la corticothérapie, puis toutes les deux semaines pendant un mois supplémentaire), et à chaque fois que la situation clinique le nécessite. Les patients présentant une détérioration de la fonction hépatique et/ou des signes ou symptômes d'une atteinte hépatique aiguë doivent être rapidement examinés par un spécialiste et étroitement surveillés (voir rubrique 4.4).

Si le médecin utilise un autre corticoïde à la place de la prednisolone, les mêmes considérations s'appliquent et la même stratégie pour la diminution progressive de la dose après 30 jours doit être utilisée le cas échéant.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas été établies et le traitement par l'onasemnogene abeparvovec doit être envisagé avec précaution. Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé.

Insuffisance hépatique

Dans les études cliniques, l'onasemnogene abeparvovec n'a pas été étudié chez les patients présentant des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine totale (sauf en raison d'un ictère néonatal) $> 2 \times$ LSN ou une sérologie positive à l'hépatite B ou l'hépatite C. Le traitement par l'onasemnogene abeparvovec doit être envisagé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé.

Génotype 0SMN1/1SMN2

Aucun ajustement de la dose ne doit être envisagé chez les patients porteurs d'une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et d'une seule copie du gène *SMN2* (voir rubrique 5.1).

Anticorps antiAAV9

Aucun ajustement de la dose ne doit être envisagé chez les patients ayant un titre d'anticorps anti-AAV9 supérieur à 1:50 avant le traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez les nouveau-nés prématurés avant que l'âge gestationnel à terme soit atteint n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'administration d'onasemnogene abeparvovec doit être envisagée avec prudence car la corticothérapie concomitante peut avoir des effets délétères sur le développement neurologique.

L'expérience chez les patients âgés de 2 ans et plus ou pesant plus de 13,5 kg est limitée. La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez ces patients n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1. Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé (voir tableau 1).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

L'onasemnogene abeparvovec est administré en perfusion intraveineuse unique. Il doit être administré à l'aide d'un pousse-seringue en perfusion intraveineuse unique lente d'environ 60 minutes. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.

La pose d'un second cathéter (« de secours ») est recommandée en cas d'obstruction du cathéter principal. À la fin de la perfusion, la tubulure doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

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

Ce médicament contient un organisme génétiquement modifié. Les professionnels de santé doivent donc prendre les précautions appropriées (utilisation de gants, lunettes de sécurité, blouse et manchons) lors de la manipulation ou de l'administration du produit (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions détaillées concernant la préparation, la manipulation, les moyens d'éviter une exposition accidentelle et l'élimination (y compris le traitement approprié des déchets corporels) de l'onasemnogene abeparvovec, voir la rubrique 6.6.

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.

Immunité contre l'AAV9 préexistante

Un développement d'anticorps anti-AAV9 peut se produire après une exposition naturelle. Plusieurs études portant sur la prévalence d'anticorps anti-AAV9 dans la population générale montrent des taux faibles d'exposition antérieure à l'AAV9 dans la population pédiatrique. Une recherche d'anticorps anti-AAV9 doit être réalisée avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Une nouvelle analyse peut être effectuée si le titre d'anticorps anti-AAV9 rapporté est supérieur à 1:50. On ne sait pas encore si ou dans quelles conditions l'onasemnogene abeparvovec peut être administré de façon sûre et efficace en cas de titres d'anticorps anti-AAV9 supérieurs à 1:50 (voir rubriques 4.2 et 5.1).

SMA de forme avancée

Étant donné que la SMA entraîne une atteinte progressive et non réversible des motoneurones moteurs, le bénéfice de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients symptomatiques dépend du degré de la maladie au moment du traitement ; plus le traitement est précoce et plus le bénéfice potentiel est significatif. Même si les patients atteints de SMA symptomatique de forme avancée n'atteindront pas les mêmes étapes de développement de la motricité globale que leurs pairs en bonne santé, ils peuvent tirer un bénéfice clinique de la thérapie génique, en fonction du stade de la maladie au moment du traitement (voir rubrique 5.1).

Le médecin traitant doit prendre en compte le fait que le bénéfice est très réduit chez les patients présentant une faiblesse musculaire sévère et une insuffisance respiratoire, chez les patients sous ventilation permanente et chez les patients qui ne sont pas en mesure de déglutir.

Le rapport bénéfice/risque de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients atteints de SMA de forme avancée, maintenus en vie par la ventilation permanente et présentant une absence de croissance, n'est pas établi.

Immunogénicité

Une réponse immunitaire à la capside de l'AAV9 se produira après l'administration d'onasemnogene abeparvovec, incluant la formation d'anticorps contre la capside de l'AAV9 et une réponse immunitaire à médiation cellulaire, malgré le traitement immunomodulateur recommandé à la rubrique 4.2 (voir aussi la sous-rubrique « *Réponse immunitaire systémique* » ci-dessous).

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité d'origine immunitaire se manifeste généralement par des taux élevés d'ALAT et/ou d'ASAT. Une atteinte hépatique aiguë grave et une insuffisance hépatique aiguë, incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportées suite à l'administration d'onasemnogene abeparvovec, généralement dans les 2 mois suivant la perfusion et malgré la prise de corticoïdes avant et après la perfusion. L'hépatotoxicité d'origine immunitaire peut nécessiter un ajustement du traitement immunomodulateur, notamment une prolongation de la durée du traitement immunomodulateur, une augmentation de la dose ou une réduction plus progressive de la corticothérapie (voir rubrique 4.8).

- Les risques et les bénéfices du traitement par onasemnogene abeparvovec doivent être considérés avec attention chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante.
- Le risque d'atteinte hépatique aiguë grave pourrait être majoré chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante ou une hépatite virale aiguë (voir rubrique 4.2).
- Des données issues d'une étude menée chez un petit nombre d'enfants pesant $\geq 8,5$ kg à ≤ 21 kg (âgés d'environ 1,5 à 9 ans) indiquent une fréquence d'augmentation d'ASAT ou d'ALAT (chez 23 patients sur 24) plus élevée par rapport aux fréquences d'augmentation d'ASAT/ALAT observées dans d'autres études chez les patients $< 8,5$ kg (chez 31 patients sur 99) (voir rubrique 4.8).
- L'administration du vecteur AAV entraîne souvent des augmentations des transaminases.
- Des cas d'atteinte hépatique grave et d'insuffisance hépatique aiguë sont survenus avec l'onasemnogene abeparvovec. Des cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.8).
- Avant la perfusion, la fonction hépatique doit être évaluée chez tous les patients par un examen clinique et des bilans biologiques (voir rubrique 4.2).
- Pour atténuer les augmentations potentielles des transaminases, une corticothérapie systémique doit être administrée chez tous les patients avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.2).
- La fonction hépatique doit être surveillée à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois après la perfusion, et à chaque fois que la situation clinique le nécessite (voir rubrique 4.2).
- Les patients présentant une détérioration de leur fonction hépatique et/ou des signes ou symptômes d'une atteinte hépatique aiguë doivent rapidement consulter un spécialiste et être étroitement surveillés.
- En cas de suspicion d'une atteinte hépatique, une consultation rapide avec un hépatogastroentérologue pédiatrique, un ajustement du traitement immunomodulateur et des examens complémentaires (par exemple albumine, temps de prothrombine, TCA, et INR) sont recommandés.

Les taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine totale doivent être déterminés une fois par semaine pendant le premier mois suivant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec et pendant toute la période de diminution progressive de la corticothérapie. La diminution progressive de la prednisolone ne doit pas être envisagée avant que les taux d'ASAT/ALAT soient inférieurs à $2 \times$ LSN et que tous les autres paramètres (par exemple bilirubine totale) soient normalisés (voir rubrique 4.2). Si, à la fin de la période de diminution progressive de la corticothérapie le patient est cliniquement stable et sans anomalies remarquables, la surveillance de la fonction hépatique doit être poursuivie toutes les deux semaines pendant un mois supplémentaire.

Thrombopénie

Des diminutions transitoires du taux de plaquettes, dont certaines répondaient aux critères de thrombopénie, ont été rapportées dans les études cliniques avec l'onasemnogene abeparvovec. Dans la majorité des cas, le nadir plaquettaire était observé au cours de la première semaine suivant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec.

Depuis la commercialisation, des cas de numération plaquettaire $< 25 \times 10^9/L$ ont été rapportés, survenant au cours des trois semaines après l'administration.

Une numération plaquettaire doit être réalisée avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec et doit être étroitement contrôlée pendant les trois premières semaines suivant la perfusion et à intervalles réguliers par la suite, au moins une fois par semaine pendant le premier mois, puis toutes les deux semaines pendant le deuxième et le troisième mois, jusqu'à ce qu'il soit revenu à la valeur avant traitement.

Des données issues d'une étude menée chez un petit nombre d'enfants pesant $\geq 8,5$ kg à ≤ 21 kg (âgés d'environ 1,5 à 9 ans) indiquent une fréquence de thrombopénie (chez 20 patients sur 24) plus élevée par rapport aux fréquences de thrombopénies observées dans d'autres études chez les patients $< 8,5$ kg (chez 22 patients sur 99) (voir rubrique 4.8).

Microangiopathie thrombotique

Plusieurs cas de microangiopathies thrombotiques (MAT) ont été rapportés avec l'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.8). Ces cas sont généralement survenus pendant les deux premières semaines après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. La MAT est une maladie aiguë menaçant le pronostic vital caractérisée par une thrombopénie et une anémie hémolytique microangiopathique. Des cas d'issue fatale ont été rapportés. Une atteinte rénale aiguë a également été observée. Dans certains cas, une activation concomitante du système immunitaire (par exemple du fait d'une infection, vaccination) a été rapportée (voir rubriques 4.2 et 4.5 pour les informations concernant l'administration des vaccins).

La thrombopénie étant une caractéristique clé de la MAT, la numération plaquettaire doit être étroitement contrôlée pendant les trois premières semaines suivant la perfusion puis à intervalles réguliers (voir sous-rubrique « Thrombopénie »). En cas de thrombopénie, des analyses complémentaires pour rechercher une anémie hémolytique et un dysfonctionnement rénal doivent être réalisées rapidement. Si les patients présentent des signes cliniques, des symptômes ou des résultats de laboratoire évocateurs d'une MAT, une prise en charge clinique immédiate et spécialisée doit être mise en place. Les aidants doivent être informés des signes et des symptômes de la MAT et qu'ils doivent consulter en urgence en cas d'apparition de tels symptômes.

Élévation de la troponine I

Des augmentations du taux de troponine I cardiaque ont été rapportées après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.8). Les taux élevés de troponine I observés chez certains patients peuvent indiquer une éventuelle atteinte du tissu myocardique. Sur la base de ces observations et de la cardiotoxicité constatée chez la souris, le taux de troponine I doit être déterminé avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec et surveillé pendant au moins trois mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec ou jusqu'à ce qu'il soit revenu dans les valeurs normales pour les patients atteints de SMA. La consultation d'un cardiologue doit être envisagée si nécessaire.

Réponse immunitaire systémique

En raison d'un risque augmenté de réponse immunitaire systémique sévère, il est recommandé que l'état de santé général des patients soit cliniquement stable (par exemple hydratation et état nutritionnel, absence d'infection) avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections actives, qu'il s'agisse d'infections aiguës (telles qu'infections respiratoires aiguës ou hépatite aiguë) ou d'infections chroniques non contrôlées (telles qu'hépatite B chronique active), jusqu'à ce que l'infection se soit résolue et que le patient soit cliniquement stable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Le traitement immunomodulateur (voir rubrique 4.2) peut également diminuer la réponse immunitaire aux infections (par exemple, respiratoires), ce qui peut entraîner une évolution clinique plus sévère de l'infection. Les patients présentant une infection étaient exclus des essais cliniques avec l'onasemnogene abeparvovec. Une vigilance accrue pour la prévention, la surveillance et la prise en charge d'une infection est recommandée avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Les traitements prophylactiques saisonniers contre les infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) sont recommandés et doivent être à jour. Si possible, le calendrier de vaccinations du patient doit être adapté par rapport à l'administration concomitante de corticoïdes avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.5).

Si la durée de la corticothérapie est prolongée ou si la dose est augmentée, le médecin traitant doit être conscient de la possibilité d'une insuffisance surrénalienne.

Risque de tumorigénicité résultant de l'intégration du vecteur

Il existe un risque théorique de tumorigénicité dû à l'intégration de l'ADN du vecteur AAV dans le génome.

L'onasemnogene abeparvovec est composé d'un vecteur AAV9 non répliquatif dont l'ADN persiste majoritairement sous forme épisomale. De rares cas d'intégration aléatoire du vecteur dans l'ADN humain sont possibles avec l'AAV recombinant. La pertinence clinique d'évènements individuels d'intégration est inconnue, mais il est reconnu que ces évènements pourraient potentiellement contribuer à un risque de tumorigénicité.

Jusqu'à présent, aucun cas de tumeur maligne associée au traitement par onasemnogene abeparvovec n'a été rapporté. En cas de tumeur, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être contacté afin d'obtenir des conseils sur la collecte d'échantillons du patient à des fins d'analyse.

Excrétion

Une excrétion temporaire de l'onasemnogene abeparvovec se produit, essentiellement par l'intermédiaire des déchets corporels. Les familles des patients et les aidants doivent recevoir les instructions suivantes sur la manipulation correcte des selles du patient :

- Une hygiène des mains correcte est nécessaire en cas de contact direct avec les déchets corporels du patient pendant au moins un mois après le traitement par l'onasemnogene abeparvovec.
- Les couches jetables peuvent être placées dans des doubles sacs en plastique fermés et jetées avec les ordures ménagères.

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Zolgensma ne doivent pas effectuer de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour une greffe.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 4,6 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,23 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Chaque flacon de 5,5 mL contient 25,3 mg de sodium et chaque flacon de 8,3 mL contient 38,2 mg de sodium.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'expérience de l'utilisation de l'onasemnogene abeparvovec chez des patients recevant des médicaments hépatotoxiques ou utilisant des substances hépatotoxiques est limitée. La sécurité de l'onasemnogene abeparvovec chez ces patients n'a pas été établie.

L'expérience de l'utilisation concomitante d'agents ciblés pour le traitement de la SMA 5q est limitée.

Vaccinations

Si possible, le calendrier de vaccinations du patient doit être adapté par rapport à l'administration concomitante de corticoïdes avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une prophylaxie saisonnière contre les infections par le VRS est recommandée (voir rubrique 4.4). Les vaccins à virus vivant tels que le vaccin ROR et le vaccin contre la varicelle ne doivent pas être administrés chez les patients recevant une dose de corticoïde immunosuppressive (c'est-à-dire ≥ 2 semaines d'administration quotidienne de 20 mg ou de 2 mg/kg de poids corporel de prednisone ou équivalent).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données chez la femme concernant l'utilisation de l'onasemnogene abeparvovec pendant la grossesse ou l'allaitement.

Il n'y a pas eu d'études de fertilité ni d'étude de reproduction conduites avec l'onasemnogene abeparvovec chez l'animal.

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

L'onasemnogene abeparvovec 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

La sécurité de l'onasemnogene abeparvovec a été évaluée chez 99 patients qui ont reçu l'onasemnogene abeparvovec à la dose recommandée ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) au cours de 5 études cliniques conduites en ouvert. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration étaient une augmentation des enzymes hépatiques (24,2 %), une hépatotoxicité (9,1 %), des vomissements (8,1 %), une thrombopénie (6,1 %), une augmentation de la troponine (5,1 %) et une fièvre (5,1 %) (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés chez tous les patients traités par l'onasemnogene abeparvovec administré en perfusion intraveineuse à la dose recommandée et ayant une relation causale avec le traitement sont présentés dans le tableau 3. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon 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 ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Liste tabulée des effets indésirables de l'onasemnogene abeparvovec

Effets indésirables présentés par SOC/PT MedDRA et fréquence	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombopénie ¹⁾
Peu fréquent	Microangiopathie thrombotique ²⁾³⁾
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatotoxicité ⁴⁾
Peu fréquent	Insuffisance hépatique aiguë ²⁾³⁾
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre
Investigations	
Très fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques ⁵⁾
Fréquent	Augmentation de la troponine ⁶⁾
¹⁾ Le terme « thrombopénie » comprend : thrombopénie et diminution de la numération plaquettaire. ²⁾ Effets indésirables liés au traitement rapportés en dehors des études cliniques menées avant la commercialisation, y compris depuis la commercialisation. ³⁾ Comprenant des cas d'issue fatale. ⁴⁾ Le terme « hépatotoxicité » comprend : stéatose hépatique et augmentation des transaminases. ⁵⁾ Le terme « augmentation des enzymes hépatiques » comprend : augmentation de l'alanine aminotransférase, hyperammoniémie, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation du test de la fonction hépatique et augmentation des transaminases. ⁶⁾ Le terme « augmentation de la troponine » comprend : augmentation de la troponine, de la troponine T et de la troponine-I (rapportées en dehors des études cliniques, y compris depuis la commercialisation).	

Description de certains effets indésirables

Affections hépatobiliaires

Dans le programme de développement clinique (voir rubrique 5.1), des augmentations des transaminases $> 2 \times \text{LSN}$ (et parfois $> 20 \times \text{LSN}$) ont été observées chez près de 31 % des patients traités à la dose recommandée. Ces patients étaient cliniquement asymptomatiques et aucun d'entre eux ne présentait d'augmentation cliniquement significative de la bilirubine. Les augmentations des transaminases sériques ont été généralement résolutive avec un traitement par prednisolone et les patients ont récupéré sans séquelles cliniques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Depuis la commercialisation, il a été rapporté des cas d'enfants ayant développé des signes et des symptômes d'insuffisance hépatique aiguë (par exemple ictère, troubles de la coagulation, encéphalopathie) généralement dans les 2 mois suivant le traitement par onasemnogene abeparvovec, malgré la prise de corticoïdes avant et après la perfusion. Des cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale ont été rapportés.

Dans une étude (COAV101A12306) incluant 24 enfants pesant $\geq 8,5 \text{ kg}$ à $\leq 21 \text{ kg}$ (âgés d'environ 1,5 à 9 ans ; 21 ayant arrêté un traitement SMA antérieur), une augmentation des transaminases a été observée chez 23 patients sur 24. Les patients étaient asymptomatiques et il n'y a pas eu d'augmentation de la bilirubine. Les augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été traitées par l'utilisation de corticoïdes, généralement pour une durée prolongée (à la semaine 26, 17 patients continuaient à recevoir de la prednisolone, à la semaine 52, 6 patients recevaient toujours de la prednisolone) et/ou à une dose plus élevée.

Thrombopénie transitoire

Dans le programme de développement clinique (voir rubrique 5.1), une thrombopénie transitoire a été observée à plusieurs temps de mesure après la perfusion ; elle s'est généralement résolue en deux semaines. Les diminutions du taux de plaquettes étaient plus importantes au cours de la première semaine de traitement. Depuis la commercialisation, des cas de diminution transitoire du taux de plaquettes $<25 \times 10^9/L$ survenant au cours des trois semaines après l'administration ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Dans une étude (COAV101A12306) incluant 24 enfants pesant $\geq 8,5$ kg à ≤ 21 kg (âgés d'environ 1,5 à 9 ans), une thrombopénie a été observée chez 20 patients sur 24.

Augmentation du taux de troponine I

Des augmentations du taux de troponine I cardiaque allant jusqu'à $0,2 \mu g/L$ ont été observées après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Dans le programme d'études cliniques, il n'a pas été observé d'anomalies cardiaques cliniquement manifestes après l'administration d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Les titres d'anticorps anti-AAV9 avant et après l'administration du produit de thérapie génique étaient mesurés dans les études cliniques (voir rubrique 4.4). Tous les patients ayant reçu l'onasemnogene abeparvovec avaient des titres d'anticorps anti-AAV9 inférieurs ou égaux à 1:50 avant le traitement. Chez tous les patients, des augmentations du titre moyen d'anticorps anti-AAV9 ont été observées à tous les temps sauf un de dosage des anticorps dirigés contre le peptide de l'AAV9, ce qui reflète la réponse normale à un antigène viral du non-soi. Certains patients avaient des titres d'anticorps anti-AAV9 supérieurs au seuil de quantification ; cependant, la majorité de ces patients n'a pas présenté d'effets indésirables potentiellement cliniquement significatifs. Par conséquent, il n'a pas été établi de relation entre des titres élevés d'anticorps anti-AAV9 et le risque d'effets indésirables ou les paramètres d'efficacité.

Dans l'étude clinique AVXS-101-CL-101, une recherche d'anticorps anti-AAV9 a été effectuée chez 16 patients : 13 patients avaient un titre inférieur à 1:50 et ont été inclus dans l'étude. Trois patients avaient un titre supérieur à 1:50 ; un nouveau dosage a été réalisé chez deux patients après l'arrêt de l'allaitement, les titres étaient inférieurs à 1:50 et les deux patients ont été inclus dans l'étude. Il n'existe pas de données indiquant si l'allaitement doit ou non être limité chez les femmes susceptibles d'être séropositives pour les anticorps anti-AAV9. Tous les patients avaient un titre d'anticorps anti-AAV9 $\leq 1:50$ avant le traitement par l'onasemnogene abeparvovec et ont présenté ensuite une augmentation du titre d'anticorps à au moins 1:102 400 et allant jusqu'à plus de 1:819 200.

La détection de formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. De plus, plusieurs facteurs, incluant la méthode analytique, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente, peuvent influencer sur l'incidence de positivité pour les anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observée dans un dosage.

Aucun patient traité par l'onasemnogene abeparvovec n'a présenté de réponse immunitaire contre le transgène.

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

Il n'existe pas de données issues des études cliniques concernant un surdosage d'onasemnogene abeparvovec. Un ajustement de la dose de prednisolone, une observation clinique étroite et une surveillance des paramètres biologiques (biochimie clinique et hématologie) afin de détecter une réponse immunitaire sont recommandés (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments en cas de troubles du système musculosquelettique, Code ATC : M09AX09

Mécanisme d'action

L'onasemnogene abeparvovec est un produit de thérapie génique conçu pour introduire une copie fonctionnelle du gène codant pour la protéine de survie des motoneurons (*SMN1*) dans les cellules transduites pour traiter la cause principale monogénique de la maladie. Il est attendu qu'en fournissant une source alternative d'expression de la protéine SMN dans les motoneurons, il favorise la survie et la fonction des motoneurons transduits.

L'onasemnogene abeparvovec est un vecteur AAV recombinant non réplicatif qui utilise une capsid d'un AAV9 pour délivrer un transgène *SMN* humain stable et totalement fonctionnel. La capacité de la capsid de l'AAV9 à traverser la barrière hémato-encéphalique et à transduire les motoneurons a été démontrée. Le gène *SMN1* présent dans l'onasemnogene abeparvovec est destiné à résider dans un épisode de l'ADN dans le noyau des cellules transduites et il est attendu qu'il soit exprimé de façon stable pendant une longue période dans les cellules post-mitotiques. Le virus AAV9 n'est pas connu pour être pathogène chez l'homme. Le transgène est introduit dans les cellules cibles sous forme de molécule double brin autoccomplémentaire. L'expression du transgène est induite par un promoteur constitutif (amplificateur du cytomégalo virus/promoteur hybride du gène de l'actine β de poulet), ce qui entraîne l'expression continue et maintenue de la protéine SMN. La preuve du mécanisme d'action a été étayée par les études précliniques et par les données de distribution chez l'homme.

Efficacité et sécurité cliniques

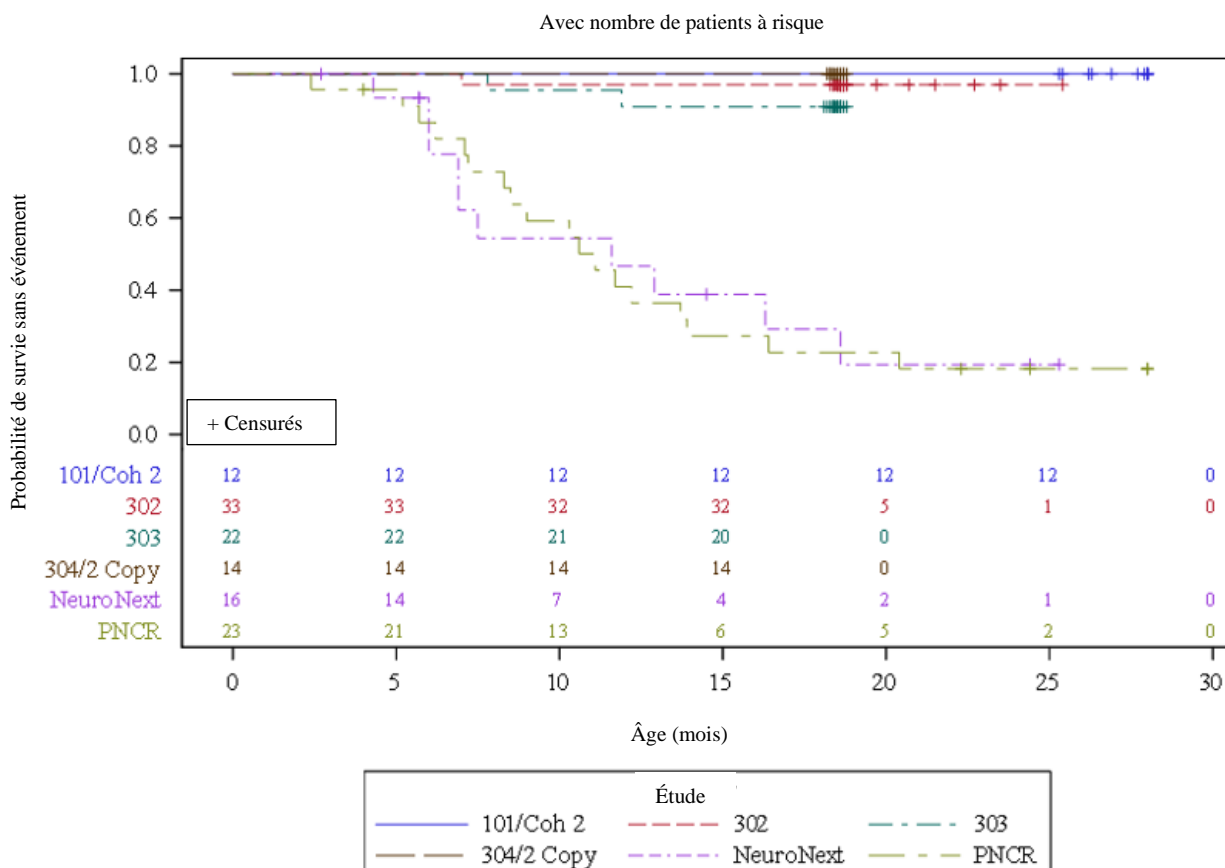
Étude de phase 3 AVXS-101-CL-303 menée chez des patients atteints de SMA de type 1

L'étude AVXS-101-CL-303 (étude CL-303) est une étude de phase III à dose unique en ouvert, à un seul bras, par administration intraveineuse d'onasemnogene abeparvovec à la dose thérapeutique ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Vingt-deux patients atteints de SMA de type 1 et porteurs de deux copies du gène *SMN2* ont été inclus. Avant le traitement par l'onasemnogene abeparvovec, aucun des 22 patients n'avait besoin d'une ventilation non invasive (VNI), et tous les patients pouvaient s'alimenter exclusivement par voie orale (c'est-à-dire qu'ils n'avaient pas besoin de nutrition non orale). Le score moyen CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*) au début de l'étude était de 32,0 (plage : 18 à 52). L'âge moyen des 22 patients au moment du traitement était de 3,7 mois (de 0,5 à 5,9 mois).

Sur les 22 patients inclus, 21 patients ont survécu sans ventilation permanente (c'est-à-dire une survie sans événement) jusqu'à un âge $\geq 10,5$ mois, 20 patients ont survécu jusqu'à un âge ≥ 14 mois (co-critère principal d'efficacité) et 20 patients ont survécu sans événement jusqu'à l'âge de 18 mois.

Trois patients n'ont pas terminé l'étude, dont 2 patients ayant présenté un événement (décès ou mise sous ventilation permanente), soit un taux de survie sans événement (patients en vie sans ventilation permanente) de 90,9 % (IC à 95 % : 79,7 % ; 100,0%) à l'âge de 14 mois, voir figure 1.

Figure 1 Délai (mois) jusqu'au décès ou jusqu'à la mise sous ventilation permanente - Données combinées des études de l'onasemnogene abeparvovec IV (CL-101, CL-302, CL-303, cohorte 2 copies de l'étude CL-304)



PNCR = cohorte de l'étude de l'histoire naturelle de la maladie : Pediatric Neuromuscular Clinical Research.
 NeuroNext = cohorte de l'histoire naturelle de la maladie du Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials.

Chez les 14 patients de l'étude CL-303 qui avaient atteint l'étape de se tenir assis sans assistance pendant au moins 30 secondes à l'une ou l'autre des visites pendant l'étude, l'âge médian lors de l'atteinte de cette étape pour la première fois était de 12,6 mois (plage : 9,2 à 18,6 mois). Chez 13 patients (59,1 %), l'acquisition de la capacité à se tenir assis sans assistance pendant au moins 30 secondes a été confirmée lors de la visite à l'âge de 18 mois (co-critère principal, $p < 0,0001$). Un patient avait atteint l'étape de se tenir assis sans assistance pendant 30 secondes à l'âge de 16 mois, mais cela n'a pas été confirmé lors de la visite à l'âge de 18 mois. Le tableau 4 présente une synthèse de l'atteinte des grandes étapes du développement confirmée par vidéo chez les patients de l'étude CL-303. Trois patients (13,6 %) n'ont atteint aucune étape du développement moteur et 3 autres patients (13,6 %) avaient acquis le contrôle de la tête comme étape maximale du développement moteur avant la visite d'étude finale à l'âge de 18 mois.

Tableau 4 Délai médian documenté par vidéo pour obtention des étapes du développement moteur - Étude CL-303

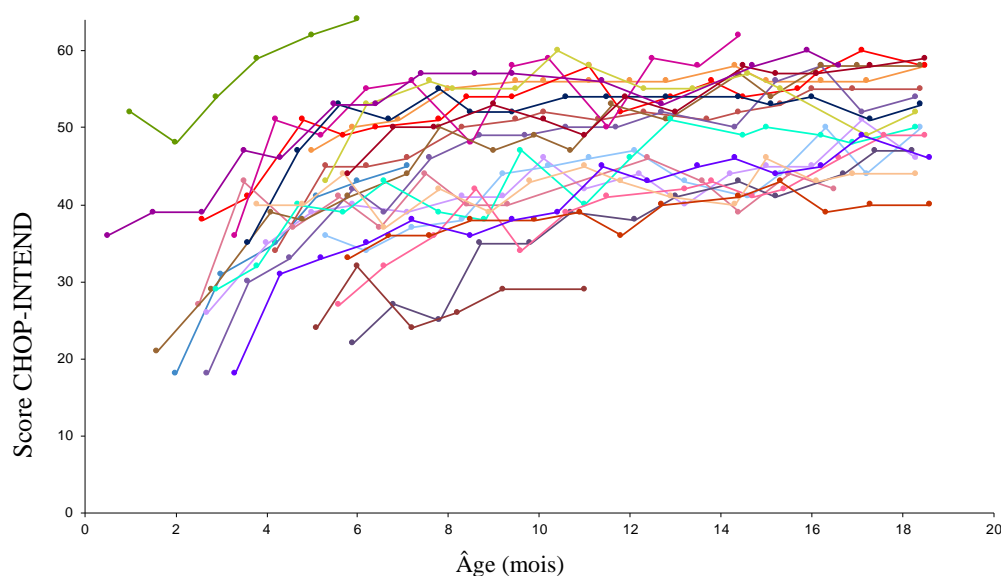
Grande étape documentée par vidéo	Nombre de patients ayant atteint l'étape n/N (%)	Âge médian lors de l'atteinte de l'étape (mois)	Intervalle de confiance à 95 %
Contrôle de la tête	17/20* (85,0)	6,8	(4,77 ; 7,57)
Rouler du dos sur le côté	13/22 (59,1)	11,5	(7,77 ; 14,53)
Se tenir assis sans soutien pendant 30 secondes (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17 ; 15,20)
Se tenir assis sans soutien pendant au moins 10 secondes (OMS)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00 ; 16,17)

* Deux patients avaient acquis le contrôle de la tête lors de l'évaluation effectuée par le clinicien au moment de l'inclusion.

Un patient (4,5 %) pouvait également marcher avec une aide à l'âge de 12,9 mois. Sur la base de l'histoire naturelle de la maladie, il n'aurait pas été attendu que les patients qui répondaient aux critères d'inclusion dans l'étude deviennent capables de s'asseoir sans assistance. De plus, 18 des 22 patients étaient autonomes d'assistance respiratoire à l'âge de 18 mois.

Des améliorations de la fonction motrice, mesurée par le score CHOP-INTEND, ont également été observées, voir figure 2. Vingt et un patients (95,5 %) avaient obtenu un score CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 patients (63,6 %) un score ≥ 50 et 9 patients (40,9 %) un score ≥ 58 . Les patients atteints de SMA de type 1 non traitée n'atteignent presque jamais un score CHOP-INTEND ≥ 40 . Une atteinte des grandes étapes du développement moteur a été observée chez certains patients malgré le plafonnement du score CHOP-INTEND. Il n'a pas été observé de corrélation claire entre les scores CHOP-INTEND et l'atteinte des grandes étapes du développement moteur.

Figure 2 Scores de fonction motrice CHOP-INTEND - Étude CL-303 (N=22)



Étude de phase 3 AVXS-101-CL-302 menée chez des patients atteints de SMA de type 1

L'étude AVXS-101-CL-302 (étude CL-302) est une étude de phase 3, à dose unique en ouvert, à un seul bras, par administration intraveineuse d'onasemnogene abeparvovec à la dose thérapeutique ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Trente-trois patients atteints de SMA de type 1 et porteurs de deux copies du gène *SMN2* ont été inclus. Avant le traitement par l'onasemnogene abeparvovec, 9 patients (27,3 %) avaient besoin d'une assistance respiratoire et 9 patients (27,3 %) avaient besoin d'une assistance à l'alimentation. Le score moyen CHOP INTEND des 33 patients au début de l'étude était de 27,9 (plage : 14 à 55). L'âge moyen des 33 patients au moment du traitement était de 4,1 mois (plage : 1,8 à 6,0 mois).

Sur les 33 patients inclus (population évaluable pour l'efficacité), un patient (3 %) a reçu le traitement en dehors de la tranche d'âge du protocole et n'a donc pas été inclus dans la population en intention de traiter (ITT). Sur les 32 patients inclus dans la population ITT, un patient (3 %) est décédé au cours de l'étude, en raison de la progression de la maladie.

Sur les 32 patients inclus dans la population ITT, 14 patients (43,8 %) ont atteint l'étape de se tenir assis sans assistance pendant au moins 10 secondes à l'une ou l'autre des visites, y compris lors de la visite à l'âge de 18 mois (critère principal d'efficacité). L'âge médian lors de l'atteinte de cette étape pour la première fois était de 15,9 mois (plage : 7,7 à 18,6 mois). Trente et un patients (96,9 %) inclus dans la population ITT ont survécu sans ventilation permanente (c'est-à-dire une survie sans événement) jusqu'à un âge ≥ 14 mois (critère secondaire d'efficacité).

Le tableau 5 résume les étapes du développement moteur confirmées par vidéo additionnelle chez les patients faisant partie de la population évaluable pour l'efficacité, ayant terminé l'étude CL-302 et observées lors des différentes visites jusqu'à la visite à l'âge de 18 mois.

Tableau 5 Délai médian documenté par vidéo pour obtention des étapes du développement moteur - Étude CL-302 (Population évaluable pour l'efficacité)

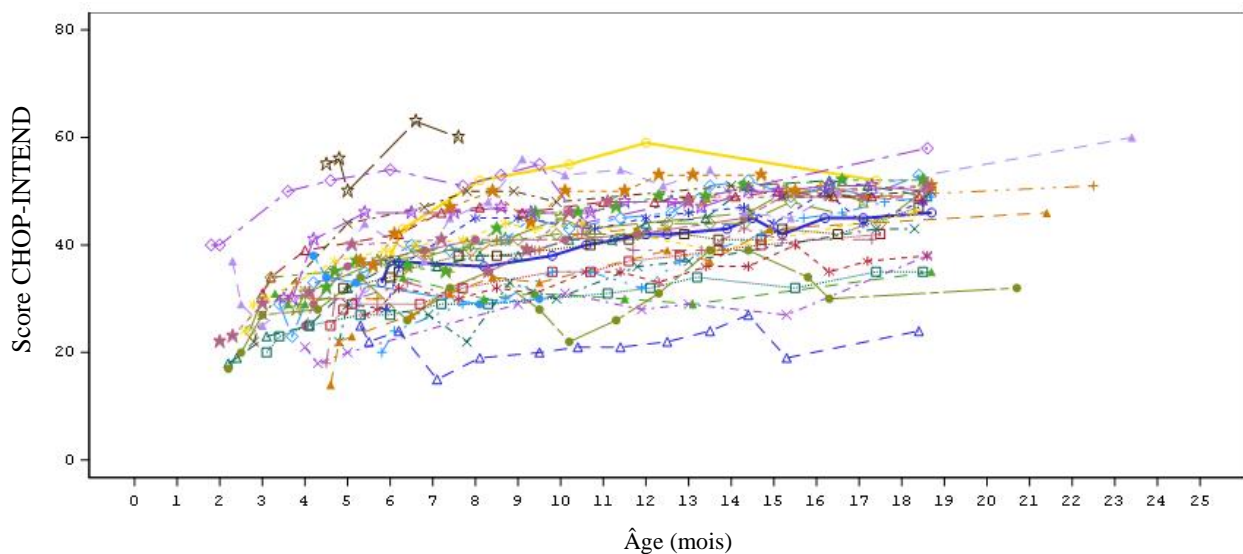
Grande étape documentée par vidéo	Nombre de patients ayant atteint l'étape n/N (%)	Âge médian lors de l'atteinte de l'étape (mois)	Intervalle de confiance à 95 %
Contrôle de la tête	23/30* (76,7)	8,0	(5,8 ; 9,2)
Rouler du dos sur le côté	19/33 (57,6)	15,3	(12,5 ; 17,4)
Se tenir assis sans soutien pendant au moins 30 secondes	16/33 (48,5)	14,3	(8,3 ; 18,3)

* Trois patients avaient acquis le contrôle de la tête lors de l'évaluation effectuée par le clinicien au moment de l'inclusion.

Un patient (3 %) a atteint toutes ces étapes de développement moteur à savoir la capacité à ramper, à se tenir debout avec un soutien, à se tenir debout seul, à marcher avec une aide et à marcher seul, avant l'âge de 18 mois inclus.

Sur les 33 patients inclus, 24 patients (72,7 %) ont obtenu un score CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 patients (42,4 %) un score ≥ 50 et 3 patients (9,1 %) un score ≥ 58 (voir figure 3). Les patients atteints de SMA de type 1 non traitée n'atteignent presque jamais un score CHOP-INTEND ≥ 40 .

Figure 3 Scores des fonctions motrices CHOP-INTEND - Étude CL-302 (Population évaluable pour l'efficacité ; N=33)*



*Remarque : Le score total calculé automatiquement pour un patient (---▲---) au Mois 7 (score total=3) est considéré comme invalide. Tous les items n'ont pas été évalués et le score total aurait dû être défini comme manquant (c'est-à-dire non calculé).

Étude de phase I AVXS-101-CL-101 menée chez des patients atteints de SMA de type 1

Les résultats observés dans l'étude CL-303 sont corroborés par ceux de l'étude AVXS-101-CL-101 (étude CL-101), étude de phase I menée chez les patients atteints de SMA de type 1, dans laquelle l'onasemnogene abeparvovec a été administré en perfusion intraveineuse unique chez 12 patients pesant de 3,6 kg à 8,4 kg (âgés de 0,9 à 7,9 mois). À l'âge de 14 mois, tous les patients traités étaient sans événement, c'est-à-dire qu'ils survivaient sans ventilation permanente, contre 25 % des patients de la cohorte de l'étude de l'histoire naturelle de la maladie. À la fin de l'étude (24 mois après le traitement), tous les patients étaient sans événement, par rapport à moins de 8 % dans l'étude de l'histoire naturelle de la maladie ; voir figure 1.

À 24 mois de suivi après le traitement, 10 des 12 patients étaient capables de se tenir assis sans soutien pendant ≥ 10 secondes, 9 patients pouvaient se tenir assis sans soutien pendant ≥ 30 secondes et 2 patients étaient capables de se tenir debout seuls et de marcher sans assistance. Un des 12 patients n'avait pas acquis le contrôle de la tête avant l'âge de 24 mois comme étape maximale du développement moteur. Dix des 12 patients de l'étude CL-101 continuent à être suivis dans une étude à long terme (d'une durée allant jusqu'à 6,6 ans après le traitement) et l'ensemble des 10 patients étaient en vie et sans ventilation permanente à la date du 23 mai 2021. Ils ont tous conservé les acquisitions antérieures, voire atteint de nouvelles étapes, telles que la capacité à se tenir assis avec un soutien, à se tenir debout avec une assistance et à marcher seuls. Cinq des 10 patients ont reçu un traitement concomitant par le nusinersen ou le risdiplam à un certain moment pendant l'étude à long terme. Par conséquent, le maintien de l'efficacité et l'atteinte des étapes peuvent ne pas être imputés uniquement à l'onasemnogene abeparvovec chez tous les patients. La capacité à se tenir debout sans assistance a été acquise récemment par 2 patients qui n'avaient reçu le nusinersen ou le risdiplam à aucun moment avant que cette étape ne soit atteinte.

Étude de phase III AVXS-101-CL-304 menée chez des patients atteints de SMA pré-symptomatique

L'étude CL-304 est une étude de phase III, à dose unique, en ouvert, à un seul bras d'onasemnogene abeparvovec administré par voie intraveineuse chez des nouveau-nés pré-symptomatiques d'un âge allant jusqu'à 6 semaines porteurs de 2 (cohorte 1, n = 14) ou 3 (cohorte 2, n = 15) copies du gène *SMN2*.

Cohorte 1

Les 14 patients traités porteurs de 2 copies du gène *SMN2* ont été suivis jusqu'à l'âge de 18 mois. Tous les patients ont survécu sans événement jusqu'à un âge ≥ 14 mois sans ventilation permanente.

L'ensemble des 14 patients avaient atteint l'étape de se tenir assis sans soutien pendant au moins 30 secondes lors des différentes visites jusqu'à la visite à l'âge de 18 mois (critère principal d'efficacité), à un âge allant de 5,7 à 11,8 mois, avec 11 des 14 patients ayant atteint l'étape de se tenir assis sans soutien avant ou à l'âge de 279 jours, le 99^e percentile pour l'atteinte de cette étape. Neuf patients (64,3 %) avaient atteint l'étape de marcher seuls. L'ensemble des 14 patients avaient obtenu un score CHOP-INTEND ≥ 58 lors des différentes visites jusqu'à la visite à l'âge de 18 mois. Aucun patient n'avait besoin d'une assistance ventilatoire ou d'une assistance à l'alimentation pendant l'étude.

Cohorte 2

Les 15 patients traités porteurs de 3 copies du gène *SMN2* ont été suivis jusqu'à l'âge de 24 mois. Tous les patients ont survécu sans événement jusqu'à l'âge de 24 mois sans ventilation permanente.

L'ensemble des 15 patients étaient capables de se tenir debout sans soutien pendant au moins 3 secondes (critère principal d'efficacité), à un âge allant de 9,5 à 18,3 mois, avec 14 des 15 patients ayant atteint l'étape de se tenir debout sans soutien avant ou à l'âge de 514 jours, le 99^e percentile pour l'atteinte de cette étape. Quatorze patients (93,3 %) pouvaient marcher tout seul au moins cinq pas. L'ensemble des 15 patients ont tous obtenu un score ≥ 4 aux sous-tests de l'échelle de Bayley III évaluant la motricité globale et la motricité fine à moins de 2 écarts-types de la moyenne lors des différentes visites après le début de l'étude jusqu'à la visite à l'âge de 24 mois. Aucun patient n'avait besoin d'une assistance ventilatoire ou d'une assistance à l'alimentation pendant l'étude.

L'onasemnogene abeparvovec n'a pas été étudié dans des études cliniques chez des patients porteurs d'une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et d'une seule copie du gène *SMN2*.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'onasemnogene abeparvovec dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication octroyée d'amyotrophie spinale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études d'excrétion du vecteur onasemnogene abeparvovec visant à évaluer la quantité de vecteur éliminée de l'organisme dans la salive, les urines et les fèces ont été réalisées.

L'onasemnogene abeparvovec était détectable dans les échantillons d'excréta après la perfusion. Il était éliminé essentiellement dans les fèces, la majeure partie étant éliminée dans les 30 jours suivant l'administration de la dose.

La biodistribution a été évaluée chez 2 patients qui sont décédés respectivement à 5,7 mois et 1,7 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec à la dose de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Dans les deux cas, les taux les plus élevés d'ADN du vecteur ont été observés dans le foie. L'ADN du vecteur a également été détecté dans la rate, le cœur, le pancréas, le ganglion inguinal, les muscles squelettiques, les nerfs périphériques, les reins, les poumons, les intestins, les gonades, la moelle épinière, le cerveau et le thymus. L'immunomarquage de la protéine SMN a montré une expression généralisée de la protéine dans les motoneurons rachidiens, les neurones et les cellules gliales du cerveau et dans le cœur, le foie, les muscles squelettiques et les autres tissus analysés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Après administration par voie intraveineuse chez des souris nouveau-nées, il a été détecté que le vecteur était largement distribué de façon systémique ; les taux d'ADN du vecteur étant les plus élevés au niveau du cœur, du foie, des poumons et des muscles squelettiques. L'expression de l'ARNm du transgène a montré des résultats similaires. Après administration par voie intraveineuse chez des jeunes primates non humains, le vecteur était largement distribué de façon systémique, avec une expression ultérieure de l'ARNm du transgène ; les concentrations d'ADN du vecteur et de l'ARNm du transgène tendant à être les plus élevées au niveau du foie, des muscles et du cœur. Chez les deux espèces, l'ADN du vecteur et l'ARNm du transgène ont été détectés dans la moelle épinière, le cerveau et les gonades.

Dans les études pivots de toxicologie de 3 mois conduites chez la souris, les principaux organes cibles de toxicités identifiés ont été le cœur et le foie. Au niveau du cœur, des anomalies de type inflammation dose-dépendante, œdème et fibrose ont été observées dans les ventricules. Une inflammation, une thrombose, une dégénérescence/nécrose myocardique ainsi qu'une fibroplasie ont également été observées dans les oreillettes. Une NOAEL n'a pu être déterminée au cours de cette étude chez la souris car les observations de type inflammation, œdème et fibrose ventriculaires et inflammation auriculaire ont été constatées à la dose la plus faible testée ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Cette dose est considérée comme la dose maximale tolérée et représente environ 1,4 fois la dose d'onasemnogene abeparvovec recommandée chez l'homme. La mortalité observée chez les souris traitées à la dose de $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg a été considérée comme liée à des phénomènes de thrombose auriculaire. La cause de la mortalité chez les autres animaux n'a pas pu être établie, bien qu'un processus de dégénérescence/régénération ait été observé dans le cœur de ces animaux à l'histologie.

Au niveau hépatique, des anomalies de type hypertrophie hépatocellulaire, activation des cellules de Kupffer et nécrose hépatocellulaire disséminée ont été identifiées chez des souris. Dans des études de toxicologie à long terme avec une administration par voie intraveineuse ou intrathécale (non indiquée) d'onasemnogene abeparvovec chez les jeunes primates non humains, des anomalies hépatiques, y compris de type nécrose monocellulaire des hépatocytes et hyperplasie des cellules ovales, ont démontré une réversibilité partielle (IV) ou complète (IT).

Dans une étude de toxicologie de 6 mois menée chez de jeunes primates non humains, l'administration d'une dose unique d'onasemnogene abeparvovec cliniquement recommandée par voie intraveineuse, avec ou sans administration de corticoïdes, a entraîné une infiltration inflammatoire aigüe minime à légère de cellules mononuclées et une dégénérescence neuronale dans les ganglions de la racine dorsale (GRD) et dans le ganglion trigéminal (GT), ainsi qu'une dégénérescence axonale et/ou une gliose dans la moelle épinière. À 6 mois, ces anomalies non progressives ont été totalement résolutes au niveau du GT et partiellement résolutes (diminution de l'incidence et/ou de la gravité) au niveau des GRD et de la moelle épinière. À la suite de l'administration par voie intrathécale d'onasemnogene abeparvovec (non indiquée), ces signes aigus non évolutifs ont été observés avec une gravité faible à modérée chez les jeunes primates non humains avec une résolution partielle à complète à 12 mois. Ces résultats étaient sans traduction clinique chez les primates non humains, cependant la pertinence clinique chez les humains n'est pas connue.

Il n'a pas été réalisé d'études de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité de la reproduction avec l'onasemnogene abeparvovec.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométhamine
Chlorure de magnésium
Chlorure de sodium
Poloxamère 188
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
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

Après décongélation

Après avoir été décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé et peut être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 14 jours dans l'emballage d'origine.

Une fois le volume de la dose prélevé dans la seringue, le médicament doit être administré dans les 8 heures. Si le médicament n'est pas administré dans le délai de 8 heures, la seringue contenant le vecteur doit être éliminée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter congelé (≤ -60 °C).

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) immédiatement après réception.

À conserver dans l'emballage d'origine.

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

La date de réception doit être notée sur l'emballage d'origine avant que le produit soit placé au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'onasemnogene abeparvovec est présenté dans un flacon (flacon en polymère Crystal Zenith de 10 mL) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle de 20 mm) et d'une capsule (de type flip-off en aluminium) avec un opercule de couleur (en plastique), en deux volumes de remplissage différents, 5,5 mL ou 8,3 mL.

La dose d'onasemnogene abeparvovec et le nombre exact de flacons nécessaire pour chaque patient sont calculés en fonction du poids du patient (voir la rubrique 4.2 et le tableau 6 ci-dessous).

Tableau 6 Composition des boîtes/kits

Poids du patient (kg)	Flacon de 5,5 mL ^a	Flacon de 8,3 mL ^b	Nombre total de flacons par boîte
2,6 à 3,0	0	2	2
3,1 à 3,5	2	1	3
3,6 à 4,0	1	2	3
4,1 à 4,5	0	3	3
4,6 à 5,0	2	2	4
5,1 à 5,5	1	3	4
5,6 à 6,0	0	4	4
6,1 à 6,5	2	3	5
6,6 à 7,0	1	4	5
7,1 à 7,5	0	5	5
7,6 à 8,0	2	4	6
8,1 à 8,5	1	5	6
8,6 à 9,0	0	6	6
9,1 à 9,5	2	5	7
9,6 à 10,0	1	6	7
10,1 à 10,5	0	7	7
10,6 à 11,0	2	6	8
11,1 à 11,5	1	7	8
11,6 à 12,0	0	8	8
12,1 à 12,5	2	7	9
12,6 à 13,0	1	8	9
13,1 à 13,5	0	9	9
13,6 à 14,0	2	8	10
14,1 à 14,5	1	9	10
14,6 à 15,0	0	10	10
15,1 à 15,5	2	9	11
15,6 à 16,0	1	10	11
16,1 à 16,5	0	11	11
16,6 à 17,0	2	10	12
17,1 à 17,5	1	11	12
17,6 à 18,0	0	12	12
18,1 à 18,5	2	11	13
18,6 à 19,0	1	12	13
19,1 à 19,5	0	13	13
19,6 à 20,0	2	12	14
20,1 à 20,5	1	13	14
20,6 à 21,0	0	14	14

^a La concentration nominale est de 2×10^{13} génomes du vecteur/mL et le flacon contient un volume extractible d'au moins 5,5 mL.

^b La concentration nominale est de 2×10^{13} génomes du vecteur/mL et le flacon contient un volume extractible d'au moins 8,3 mL.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Réception et décongélation des flacons

- Les flacons seront transportés congelés (≤ -60 °C). À réception, les flacons doivent être mis immédiatement au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, dans la boîte d'origine. Le traitement par l'onasemnogene abeparvovec doit être administré dans les 14 jours suivant la réception des flacons.
- Les flacons doivent être décongelés avant utilisation. Ne pas utiliser l'onasemnogene abeparvovec si le produit n'est pas décongelé.
- Pour les boîtes contenant jusqu'à 9 flacons, le produit sera décongelé après environ 12 heures au réfrigérateur. Pour les boîtes contenant jusqu'à 14 flacons, le produit sera décongelé après environ 16 heures au réfrigérateur. Sinon, et pour une utilisation immédiate, la décongélation peut être effectuée à température ambiante.
- Pour les boîtes contenant jusqu'à 9 flacons, le produit sera décongelé après environ 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C°). Pour les boîtes contenant jusqu'à 14 flacons, le produit sera décongelé après environ 6 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C°)
- Avant de prélever le volume de la dose dans la seringue, faire tourner doucement le produit décongelé. NE PAS agiter.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou une coloration anormale après la décongélation du produit et avant l'administration.
- Après avoir été décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé.
- Après la décongélation, l'onasemnogene abeparvovec doit être administré le plus tôt possible. Une fois le volume de la dose prélevé dans la seringue, le médicament doit être administré dans les 8 heures. Si le médicament n'est pas administré dans le délai de 8 heures, la seringue contenant le vecteur doit être éliminée.

Administration de l'onasemnogene abeparvovec au patient

Pour administrer l'onasemnogene abeparvovec, prélever le volume total de la dose dans la seringue. Éliminer l'air pouvant être présent dans la seringue avant l'administration au patient en perfusion intraveineuse par un cathéter veineux.

Précautions à prendre pour la manipulation, l'élimination et les moyens d'éviter une exposition accidentelle à l'onasemnogene abeparvovec

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Des précautions appropriées pour la manipulation, l'élimination et pour éviter une exposition accidentelle à l'onasemnogene abeparvovec doivent être prises:

- La seringue de l'onasemnogene abeparvovec doit être manipulée de façon aseptique en conditions stériles.
- Un équipement de protection individuelle (incluant gants, lunettes de sécurité, blouse et manchons) doit être porté pendant la manipulation ou l'administration de l'onasemnogene abeparvovec. Le personnel ne doit pas travailler avec l'onasemnogene abeparvovec en cas de coupure ou d'éraflure de la peau. Tous les déversements d'onasemnogene abeparvovec doivent être essuyés avec des compresses de gaze absorbantes et la zone du déversement doit être désinfectée en utilisant une solution d'eau de Javel puis des lingettes imprégnées d'alcool. Tout le matériel de nettoyage doit être placé dans un double sac et éliminé conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques.
- Tous les éléments ayant pu être en contact avec l'onasemnogene abeparvovec (par exemple, le flacon, tous les matériels utilisés pour la perfusion, y compris les champs stériles et les aiguilles) doivent être éliminés conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques.
- Une exposition accidentelle à l'onasemnogene abeparvovec doit être évitée. En cas de contact avec la peau, la zone affectée doit être nettoyée soigneusement à l'eau et au savon pendant au moins 15 minutes. En cas de contact avec les yeux, la zone affectée doit être rincée abondamment avec de l'eau pendant au moins 15 minutes.

Excrétion

Une excrétion temporaire de l'onasemnogene abeparvovec peut se produire, essentiellement par l'intermédiaire des déchets corporels. Les familles des patients et les aidants doivent recevoir les instructions suivantes pour la manipulation correcte des liquides et des déchets corporels du patient :

- Une hygiène des mains correcte (port de gants de protection avec ensuite lavage soigneux des mains au savon et à l'eau tiède ou nettoyage avec un désinfectant pour les mains hydro-alcoolique) est nécessaire en cas de contact direct avec les liquides et déchets corporels du patient pendant au moins un mois après le traitement par l'onasemnogene abeparvovec.
- Les couches jetables doivent être placées dans des doubles sacs en plastique fermés et peuvent être jetées avec les ordures ménagères.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/20/1443/001
EU/1/20/1443/002
EU/1/20/1443/003
EU/1/20/1443/004
EU/1/20/1443/005
EU/1/20/1443/006
EU/1/20/1443/007
EU/1/20/1443/008
EU/1/20/1443/009
EU/1/20/1443/010
EU/1/20/1443/011
EU/1/20/1443/012
EU/1/20/1443/013
EU/1/20/1443/014
EU/1/20/1443/015
EU/1/20/1443/016
EU/1/20/1443/017
EU/1/20/1443/018
EU/1/20/1443/019
EU/1/20/1443/020
EU/1/20/1443/021
EU/1/20/1443/022
EU/1/20/1443/023
EU/1/20/1443/024
EU/1/20/1443/025
EU/1/20/1443/026
EU/1/20/1443/027
EU/1/20/1443/028
EU/1/20/1443/029
EU/1/20/1443/030
EU/1/20/1443/031
EU/1/20/1443/032
EU/1/20/1443/033
EU/1/20/1443/034
EU/1/20/1443/035
EU/1/20/1443/036
EU/1/20/1443/037

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

Date de première autorisation : 18 mai 2020
Date du dernier renouvellement : 17 mai 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Autriche

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant l'utilisation de Zolgensma dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit valider avec l'Autorité Nationale Compétente (ANC) le contenu et le format du programme éducatif, y compris les supports de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect de ce programme.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque Etat Membre (EM) où Zolgensma est commercialisé, les professionnels de santé pouvant prescrire, dispenser et administrer Zolgensma aient reçu le kit d'information médicale suivant :

- Le RCP
- Le guide à destination des professionnels de santé

Le guide à destination des professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- Avant le début du traitement :
 - Le professionnel de santé doit analyser le calendrier de vaccinations du patient ;
 - Informer le(s) aidant(s) des principaux risques avec Zolgensma et de leurs signes et symptômes, incluant la MAT, l'insuffisance hépatique et la thrombopénie ; sur la nécessité d'une prise de sang régulière ; de l'importance de la corticothérapie ; des conseils sur l'élimination des déchets corporels ;
 - Informer le(s) aidant(s) de la nécessité d'une vigilance accrue pour la prévention, la surveillance et la prise en charge d'une infection avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec ;
 - Une recherche d'anticorps anti-AAV9 doit être réalisée chez les patients ;
- Au moment de la perfusion
 - Vérifier si l'état de santé général du patient est compatible avec la perfusion (notamment résolution des infections) ou si un report est justifié ;
 - Vérifier que la corticothérapie a été débutée avant la perfusion de Zolgensma.
- Après la perfusion
 - La corticothérapie doit être poursuivie pendant au moins 2 mois et ne doit pas être diminuée avant que les taux d'ALAT/ASAT soient inférieurs à $2 \times \text{LSN}$ et que tous les autres paramètres, par exemple bilirubine totale, soient normalisés ;
 - Une surveillance étroite (clinique and biologique) et à intervalles réguliers de l'évolution du patient doit être effectuée pendant au moins 3 mois ;
 - Les patients présentant une détérioration de leur fonction hépatique et/ou des signes ou symptômes d'une atteinte hépatique aiguë doivent consulter rapidement un spécialiste ;
 - Si les patients ne répondent pas de façon adéquate à la corticothérapie, ou si une atteinte hépatique est suspectée, le professionnel de santé doit consulter un hépatogastroentérologue pédiatrique ;
 - Si une MAT est suspectée, un spécialiste doit être consulté.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque Etat Membre (EM) où Zolgensma est commercialisé, toutes les familles et les aidants des patients dont un traitement par Zolgensma est prévu ou déjà administré aient reçu l'ensemble des informations patients suivantes :

- La notice
- Le guide de traitement à destination des familles et aidants

L'ensemble des informations patients doit contenir les éléments clés suivants :

- Qu'est-ce que la SMA.
- Qu'est-ce que Zolgensma et quel est son mode d'action.
- Comprendre les risques de Zolgensma.
- Le traitement par Zolgensma : informations importantes avant, le jour de l'injection et après le traitement, y compris à quel moment consulter un médecin.
- Il est recommandé que l'état de santé général des patients soit stable (par exemple hydratation et état nutritionnel, absence d'infection) avant le traitement par Zolgensma. Dans le cas contraire, la perfusion devra être retardée.
- Zolgensma peut augmenter le risque de coagulation anormale du sang dans les petits vaisseaux sanguins (microangiopathie thrombotique). Des cas sont généralement survenus pendant les deux premières semaines après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. La microangiopathie thrombotique est grave et peut conduire au décès. Alerte immédiatement le médecin de votre enfant si vous remarquez des signes ou des symptômes tels que des ecchymoses (bleus), des convulsions ou une diminution de la production d'urine. Votre enfant aura des analyses de sang régulières afin de vérifier toute diminution du taux des plaquettes (responsables de la coagulation), pendant au moins 3 mois après le traitement. En fonction des résultats et des autres signes et symptômes, des examens supplémentaires pourraient être nécessaires.
- Zolgensma peut provoquer une diminution du taux des plaquettes (thrombopénie). Les cas surviennent généralement dans les trois semaines après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. La survenue d'ecchymoses (bleus) ou de saignements anormaux sont les principaux signes possibles d'un faible taux de plaquettes, que vous devrez surveiller après traitement de votre enfant par Zolgensma. Consultez votre médecin si vous observez des signes tels que des ecchymoses (bleus) ou des saignements qui durent plus longtemps que d'habitude après une blessure.
- Zolgensma peut entraîner une augmentation des enzymes (protéines présentes dans le corps) produites par le foie. Dans certains cas, Zolgensma peut altérer la fonction hépatique et entraîner une atteinte du foie. Une atteinte du foie peut mener à des évolutions graves, notamment à l'insuffisance hépatique et au décès. Les signes possibles à surveiller après l'administration de ce médicament à votre enfant comprennent des vomissements, une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) ou une diminution de la vivacité. Informez immédiatement le médecin qui prend en charge votre enfant si vous remarquez que votre enfant présente un symptôme évoquant une atteinte du foie. Une analyse de sang sera réalisée pour contrôler le fonctionnement du foie de votre enfant avant le traitement par Zolgensma. Des analyses de sang seront également effectuées à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois après le traitement pour détecter des augmentations des enzymes hépatiques. En fonction des résultats et des autres signes et symptômes, des examens supplémentaires pourraient être nécessaires.
- Votre enfant recevra un traitement par corticoïde tel que la prednisolone avant l'administration de Zolgensma et pendant environ 2 mois ou plus suivant l'administration de Zolgensma. Le traitement par corticoïdes aidera à réduire certains effets de Zolgensma tels qu'une augmentation des enzymes hépatiques qui pourraient survenir chez votre enfant après l'administration de Zolgensma.
- Signalez au médecin qui prend en charge votre enfant tout vomissement survenant avant ou après l'administration de Zolgensma afin d'être certain que votre enfant ne manque pas une prise de corticoïde.

- Avant et après le traitement par Zolgensma, il est important de prévenir les infections en évitant les situations qui pourraient augmenter le risque de contamination pour votre enfant. Les aidants et les personnes proches du patient doivent suivre les recommandations de prévention des infections (par exemple lavage des mains, règles d'hygiène en cas de toux/éternuement, limiter les contacts potentiels). Informez immédiatement le médecin des signes ou des symptômes évoquant une infection, notamment respiratoire (tels qu'une toux, une respiration sifflante, des éternuements, un écoulement nasal, un mal de gorge ou une fièvre) se présentant avant la perfusion car celle-ci pourrait devoir être retardée jusqu'à la disparition de l'infection, ou se présentant après le traitement par Zolgensma étant donné que cela pourrait entraîner des complications médicales, nécessitant une consultation en urgence.
- Autres informations utiles (traitements symptomatiques, associations locales).
- Coordonnées du médecin/prescripteur.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Étude d'efficacité post-autorisation non interventionnelle (PAES) : Pour caractériser de façon plus approfondie et contextualiser les résultats chez des patients ayant un diagnostic de SMA, incluant l'efficacité et la sécurité à long terme de Zolgensma, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude observationnelle prospective (registre AVXS-101-RG-001) conformément à un protocole approuvé et en soumettre les résultats.</p>	<p>Rapport d'étude final : 2038.</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE - ÉTIQUETAGE GÉNÉRIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zolgensma 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL solution pour perfusion
onasemnogene abeparvovec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE(S)

Chaque flacon contient de l'onasemnogene abeparvovec en quantité équivalente à 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : trométhamine, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, poloxamère 188, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

2 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 1 flacon de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 2 flacons de 8,3 mL

3 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 2 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 3 flacons de 8,3 mL

4 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 3 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 4 flacons de 8,3 mL

5 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 4 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 5 flacons de 8,3 mL

6 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 5 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 6 flacons de 8,3 mL

7 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 6 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 7 flacons de 8,3 mL

8 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 7 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 8 flacons de 8,3 mL

9 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 8 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 9 flacons de 8,3 mL

10 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 9 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 10 flacons de 8,3 mL

11 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 10 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 11 flacons de 8,3 mL

12 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 11 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 12 flacons de 8,3 mL

13 flacons de 8,3 mL

2 flacons de 5,5 mL, 12 flacons de 8,3 mL

1 flacon de 5,5 mL, 13 flacons de 8,3 mL

14 flacons de 8,3 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse

À usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION**EXP :**

À utiliser dans les 14 jours suivant la réception

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé à $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

À conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C immédiatement après réception.

À conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales concernant la manipulation des déchets biologiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/20/1443/001 – 2 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/002 – 2 flacons de 5,5 mL, 1 flacon de 8,3 mL
EU/1/20/1443/003 – 1 flacon de 5,5 mL, 2 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/004 – 3 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/005 – 2 flacons de 5,5 mL, 2 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/006 – 1 flacon de 5,5 mL, 3 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/007 – 4 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/008 – 2 flacons de 5,5 mL, 3 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/009 – 1 flacon de 5,5 mL, 4 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/010 – 5 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/011 – 2 flacons de 5,5 mL, 4 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/012 – 1 flacon de 5,5 mL, 5 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/013 – 6 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/014 – 2 flacons de 5,5 mL, 5 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/015 – 1 flacon de 5,5 mL, 6 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/016 – 7 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/017 – 2 flacons de 5,5 mL, 6 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/018 – 1 flacon de 5,5 mL, 7 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/019 – 8 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/020 – 2 flacons de 5,5 mL, 7 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/021 – 1 flacon de 5,5 mL, 8 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/022 – 9 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/023 – 2 flacons de 5,5 mL, 8 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/024 – 1 flacon de 5,5 mL, 9 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/025 – 10 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/026 – 2 flacons de 5,5 mL, 9 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/027 – 1 flacon de 5,5 mL, 10 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/028 – 11 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/029 – 2 flacons de 5,5 mL, 10 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/030 – 1 flacon de 5,5 mL, 11 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/031 – 12 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/032 – 2 flacons de 5,5 mL, 11 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/033 – 1 flacon de 5,5 mL, 12 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/034 – 13 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/035 – 2 flacons de 5,5 mL, 12 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/036 – 1 flacon de 5,5 mL, 13 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/037 – 14 flacons de 8,3 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

**BOÎTE EXTÉRIEURE - DONNÉES VARIABLES (à imprimer directement sur la boîte
extérieure au moment du conditionnement)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zolgensma 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL solution pour perfusion
onasemnogene abeparvovec
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

EU/1/20/1443/001 – 2 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/002 – 2 flacons de 5,5 mL, 1 flacon de 8,3 mL
EU/1/20/1443/003 – 1 flacon de 5,5 mL, 2 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/004 – 3 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/005 – 2 flacons de 5,5 mL, 2 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/006 – 1 flacon de 5,5 mL, 3 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/007 – 4 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/008 – 2 flacons de 5,5 mL, 3 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/009 – 1 flacon de 5,5 mL, 4 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/010 – 5 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/011 – 2 flacons de 5,5 mL, 4 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/012 – 1 flacon de 5,5 mL, 5 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/013 – 6 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/014 – 2 flacons de 5,5 mL, 5 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/015 – 1 flacon de 5,5 mL, 6 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/016 – 7 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/017 – 2 flacons de 5,5 mL, 6 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/018 – 1 flacon de 5,5 mL, 7 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/019 – 8 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/020 – 2 flacons de 5,5 mL, 7 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/021 – 1 flacon de 5,5 mL, 8 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/022 – 9 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/023 – 2 flacons de 5,5 mL, 8 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/024 – 1 flacon de 5,5 mL, 9 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/025 – 10 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/026 – 2 flacons de 5,5 mL, 9 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/027 – 1 flacon de 5,5 mL, 10 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/028 – 11 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/029 – 2 flacons de 5,5 mL, 10 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/030 – 1 flacon de 5,5 mL, 11 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/031 – 12 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/032 – 2 flacons de 5,5 mL, 11 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/033 – 1 flacon de 5,5 mL, 12 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/034 – 13 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/035 – 2 flacons de 5,5 mL, 12 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/036 – 1 flacon de 5,5 mL, 13 flacons de 8,3 mL
EU/1/20/1443/037 – 14 flacons de 8,3 mL

6. AUTRE

Poids du patient

2,6 à 3,0 kg

3,1 à 3,5 kg

3,6 à 4,0 kg

4,1 à 4,5 kg

4,6 à 5,0 kg

5,1 à 5,5 kg

5,6 à 6,0 kg

6,1 à 6,5 kg

6,6 à 7,0 kg

7,1 à 7,5 kg

7,6 à 8,0 kg

8,1 à 8,5 kg

8,6 à 9,0 kg

9,1 à 9,5 kg

9,6 à 10,0 kg

10,1 à 10,5 kg

10,6 à 11,0 kg

11,1 à 11,5 kg

11,6 à 12,0 kg

12,1 à 12,5 kg

12,6 à 13,0 kg

13,1 à 13,5 kg

13,6 à 14,0 kg

14,1 à 14,5 kg

14,6 à 15,0 kg

15,1 à 15,5 kg

15,6 à 16,0 kg

16,1 à 16,5 kg

16,6 à 17,0 kg

17,1 à 17,5 kg

17,6 à 18,0 kg

18,1 à 18,5 kg

18,6 à 19,0 kg

19,1 à 19,5 kg

19,6 à 20,0 kg

20,1 à 20,5 kg

20,6 à 21,0 kg

Date de réception :

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

PC

SN

NN

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zolgensma 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL solution pour perfusion
onasemnogene abeparvovec
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5,5 mL
8,3 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Zolgensma 2×10^{13} génomes du vecteur/mL solution pour perfusion onasemnogene abeparvovec

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou son infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zolgensma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Zolgensma
3. Comment Zolgensma est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zolgensma
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zolgensma et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Zolgensma

Zolgensma est un type de médicament appelé « thérapie génique ». Il contient la substance active onasemnogene abeparvovec, qui contient du matériel génétique humain.

Dans quels cas Zolgensma est-il utilisé

Zolgensma est utilisé pour traiter l'amyotrophie spinale (SMA), une maladie génétique rare et grave.

Comment agit Zolgensma

La SMA survient lorsque le gène nécessaire pour la synthèse d'une protéine essentielle appelée SMN (*survival motor neuron* - protéine de survie des neurones moteurs) est manquant ou anormal. Le manque de protéines SMN entraîne la mort des cellules nerveuses qui contrôlent les muscles (les motoneurons). Cela provoque une faiblesse et une atrophie musculaires, avec finalement une perte de la mobilité.

Ce médicament agit en apportant une copie pleinement fonctionnelle du gène SMN, ce qui permet alors à l'organisme de produire suffisamment de protéines SMN. Le gène est délivré dans les cellules dans lesquelles il est nécessaire à l'aide d'un virus modifié qui ne provoque pas de maladies chez l'être humain.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Zolgensma

N'utilisez JAMAIS Zolgensma

- si votre enfant est allergique à l'onasemnogene abeparvovec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Le médecin de votre enfant vérifiera la présence d'anticorps avant le traitement afin de déterminer si ce médicament convient à votre enfant.

Troubles hépatiques

Si votre enfant a eu dans le passé des troubles du foie, parlez-en à son médecin ou à son infirmier/ère avant qu'il reçoive ce médicament. Ce médicament peut entraîner une augmentation des enzymes (protéines présentes dans le corps) produites par le foie ou une atteinte du foie. Une atteinte du foie peut mener à des complications graves, notamment à une insuffisance hépatique et au décès. Les signes possibles à surveiller après l'administration de ce médicament à votre enfant comprennent des vomissements, une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) ou une diminution de la vivacité (voir rubrique 4 pour plus d'informations). Informez immédiatement le médecin de votre enfant si vous remarquez que votre enfant présente un symptôme évoquant une atteinte du foie.

Une analyse de sang sera réalisée pour contrôler le fonctionnement du foie de votre enfant avant le traitement par Zolgensma. Des analyses de sang seront également effectuées à intervalles réguliers pendant au moins trois mois après le traitement pour détecter des augmentations des enzymes hépatiques.

Infection

Une infection (par exemple, rhume, grippe ou bronchiolite) avant ou après le traitement par Zolgensma pourrait entraîner des complications plus graves. Les aidants et les personnes proches du patient doivent suivre les recommandations de prévention des infections (par exemple lavage des mains, règles d'hygiène en cas de toux/éternuement, limiter les contacts potentiels). Vous devez surveiller les signes d'une infection tels qu'une toux, une respiration sifflante, des éternuements, un écoulement nasal, un mal de gorge ou une fièvre. Informez immédiatement le médecin de votre enfant si vous remarquez que votre enfant présente un symptôme évoquant une infection **avant** ou **après** le traitement par Zolgensma.

Analyses de sang régulières

Ce médicament peut provoquer une diminution du taux de plaquettes (thrombopénie). Vous devez surveiller les signes possibles d'un taux faible de plaquettes après que votre enfant aura reçu Zolgensma, tels que des ecchymoses (bleus) ou des saignements anormaux (voir rubrique 4 pour plus d'informations). La plupart des cas de diminution du taux de plaquettes rapportés sont survenus au cours des trois premières semaines suivant l'administration de Zolgensma.

Zolgensma peut provoquer une augmentation du taux d'une protéine cardiaque appelée troponine I, ce qui peut indiquer une atteinte cardiaque. Vous devez surveiller les signes possibles de problèmes cardiaques après que votre enfant aura reçu ce médicament, tels qu'une coloration gris pâle ou bleue de la peau, des difficultés pour respirer, un gonflement des bras et des jambes ou du ventre (voir rubrique 4 pour plus d'informations).

Avant le traitement par Zolgensma, une analyse de sang sera réalisée pour contrôler le nombre de cellules sanguines (notamment les globules rouges et les plaquettes), ainsi que le taux de troponine I dans l'organisme. Des analyses de sang seront également réalisées pour contrôler le taux de créatinine, qui est un marqueur du fonctionnement des reins. Des analyses de sang seront également effectuées à intervalles réguliers durant une certaine durée après le traitement pour détecter des modifications des taux de plaquettes et de troponine I.

Coagulation anormale du sang dans les petits vaisseaux sanguins (microangiopathie thrombotique)

Des cas de microangiopathie thrombotique ont été rapportés chez des patients généralement dans les deux premières semaines après le traitement par Zolgensma. La microangiopathie thrombotique s'accompagne d'une diminution des globules rouges et des cellules impliquées dans la formation de caillots (plaquettes) et peut être fatale. Ces caillots sanguins pourraient affecter les reins de votre enfant. Le médecin pourra vérifier le sang de votre enfant (taux de plaquettes) et sa pression artérielle. Les signes possibles que vous devez surveiller chez votre enfant après l'administration de Zolgensma sont des ecchymoses (bleus) apparaissant facilement, des convulsions (crises d'épilepsie) ou une diminution de la production d'urine (voir rubrique 4 pour plus d'informations). Consultez un médecin en urgence si votre enfant développe l'un de ces signes.

Don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules

Après avoir été traité par Zolgensma, votre enfant ne pourra pas faire don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules. En effet, Zolgensma est un médicament de thérapie génique.

Autres médicaments et Zolgensma

Informez le médecin ou l'infirmier/ère de votre enfant si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Prednisolone

Votre enfant recevra également un traitement par corticoïde tel que la prednisolone pendant environ 2 mois ou plus (voir également rubrique 3) dans le cadre du traitement par Zolgensma. Le traitement par corticoïde aidera à gérer une augmentation des enzymes hépatiques qui pourrait survenir chez votre enfant après l'administration de Zolgensma.

Vaccinations

Les corticoïdes pouvant affaiblir le système immunitaire (de défense) de votre enfant, **son médecin pourra décider de différer certaines vaccinations** pendant le traitement par un corticoïde. Pour toutes questions, adressez-vous au médecin ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

Zolgensma contient du sodium

Ce médicament contient 4,6 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,23 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Chaque flacon de 5,5mL contient 25,3 mg de sodium et chaque flacon de 8,3mL contient 38,2 mg de sodium.

Informations supplémentaires pour les parents/aidants

SMA de forme avancée

Zolgensma peut sauver les neurones moteurs vivants, mais ne sauve pas ceux qui sont morts. Les enfants présentant des symptômes moins sévères de la SMA (tels qu'absence de réflexes ou diminution du tonus musculaire) peuvent avoir suffisamment de neurones moteurs vivants pour bénéficier de manière significative du traitement par Zolgensma. Zolgensma peut ne pas être aussi efficace chez les enfants qui présentent une faiblesse musculaire sévère ou une paralysie, des problèmes respiratoires ou qui ne sont pas capables d'avaler, ou chez les enfants présentant une malformation sévère (telle qu'une malformation cardiaque), y compris chez les patients atteints de SMA de type 0, car l'amélioration pourrait être limitée après le traitement par Zolgensma. Le médecin de votre enfant déterminera si votre enfant doit recevoir ce médicament.

Risque de tumeurs associé à une insertion potentielle dans l'ADN

Il est possible que les traitements comme Zolgensma puissent s'insérer dans l'ADN de cellules du corps humain. En conséquence, Zolgensma pourrait contribuer à un risque de tumeurs lié à la nature du médicament. Vous devrez en discuter avec le médecin de votre enfant. En cas de tumeur, le médecin de votre enfant pourra prélever des échantillons pour une évaluation plus approfondie.

Soins d'hygiène

La substance active contenue dans Zolgensma peut être excrétée temporairement dans les déchets corporels de l'enfant : c'est ce que l'on appelle « l'excrétion ». Les parents et les aidants doivent pratiquer une hygiène des mains correcte pendant une durée allant jusqu'à un mois après l'administration de Zolgensma à l'enfant. Vous devez porter des gants de protection lors du contact direct avec les liquides ou déchets corporels de l'enfant et vous laver ensuite soigneusement les mains au savon et à l'eau du robinet tiède ou les nettoyer avec un produit aseptisant hydro-alcoolique. Des doubles sacs doivent être utilisés pour jeter les couches sales et les autres déchets. Les couches jetables peuvent toujours être jetées avec les ordures ménagères.

Vous devrez continuer à suivre ces instructions pendant au moins un mois après le traitement de l'enfant par Zolgensma. Pour toutes questions, adressez-vous au médecin ou à l'infirmier/ère de l'enfant.

3. Comment Zolgensma est-il administré

Zolgensma sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère expérimentés dans la prise en charge de la maladie de votre enfant.

Le médecin calculera la dose de Zolgensma que recevra votre enfant en fonction du poids de votre enfant. Zolgensma est administré par voie intraveineuse (dans une veine) en perfusion (goutte-à-goutte) unique pendant environ une heure.

Zolgensma sera administré à votre enfant UNE FOIS seulement.

Votre enfant recevra également de la prednisolone (ou un autre corticoïde) par voie orale, débutant 24 heures avant la perfusion de Zolgensma. La dose de corticoïde dépendra également du poids de votre enfant. Le médecin de votre enfant calculera la dose totale à administrer.

Votre enfant recevra le traitement par corticoïde chaque jour pendant environ 2 mois après l'administration de Zolgensma ou jusqu'à ce que ses taux d'enzymes hépatiques aient diminué à une valeur acceptable. Le médecin réduira lentement la dose de corticoïde jusqu'à ce que le traitement puisse être arrêté totalement.

Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations au médecin ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez un médecin en urgence si votre enfant présente l'un des effets indésirables graves :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- ecchymoses ou saignements durant plus longtemps que d'habitude après une blessure – cela peut être des signes d'un taux faible de plaquettes ;
- peau de couleur gris pâle ou bleue, difficultés respiratoires (par exemple, respiration rapide, essoufflement), gonflement des bras et des jambes ou du ventre – cela peut être des signes d'un possible problème cardiaque.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- vomissements, jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) ou diminution de la vivacité – ces signes peuvent correspondre à une atteinte du foie (y compris une insuffisance hépatique).
- ecchymoses (bleus) qui apparaissent facilement, convulsions (crises d'épilepsie), diminution de la production d'urine – ces signes peuvent correspondre à une microangiopathie thrombotique.

Informez le médecin ou l'infirmier/ère de votre enfant si votre enfant présente d'autres effets indésirables. Ceux-ci peuvent être notamment :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10) :

- augmentations des enzymes hépatiques montrées par les analyses de sang.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- vomissements ;
- fièvre.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou son infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zolgensma

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé qui préparent et qui administrent le médicament.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Les flacons seront transportés congelés (≤ -60 °C).

À réception, les flacons doivent être mis immédiatement au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, dans la boîte d'origine. Le traitement par Zolgensma doit être administré dans les 14 jours suivant la réception des flacons.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques. Ce médicament étant administré par un médecin, ce dernier est responsable de la bonne élimination du produit. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zolgensma

- La substance active est l'onasemnogene abeparvovec. Chaque flacon contient de l'onasemnogene abeparvovec à une concentration nominale de 2×10^{13} génomes du vecteur/mL.
- Les autres composants sont : trométhamine, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, poloxamère 188, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Zolgensma et contenu de l'emballage extérieur

Zolgensma est une solution pour perfusion limpide à légèrement opaque incolore à blanchâtre.

Zolgensma peut être présenté en flacons contenant un volume de remplissage nominal de 5,5 mL ou de 8,3 mL. Chaque flacon est à usage unique.

Chaque boîte contiendra 2 à 14 flacons.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Almac Pharma Services Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Autriche

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Important : veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant utilisation.

Chaque flacon est à usage unique.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Les recommandations locales pour la manipulation des déchets biologiques doivent être suivies.

Manipulation

- Zolgensma doit être manipulé de façon aseptique en conditions stériles.
- Un équipement de protection individuelle (incluant gants, lunettes de sécurité, blouse et manchons) doit être porté pendant la manipulation ou l'administration de Zolgensma. Le personnel ne doit pas travailler avec Zolgensma en cas de coupure ou d'éraflure de la peau.
- Tous les déversements de Zolgensma doivent être essuyés avec des compresses de gaze absorbantes et la zone du déversement doit être désinfectée en utilisant une solution d'eau de Javel puis des lingettes imprégnées d'alcool. Tout le matériel de nettoyage doit être placé dans un double sac et éliminé conformément aux recommandations locales pour la manipulation des déchets biologiques.
- Tous les éléments ayant pu être en contact avec Zolgensma (par exemple, le flacon, tous les matériels utilisés pour la perfusion, y compris les champs stériles et les aiguilles) doivent être éliminés conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques.

Exposition accidentelle

Une exposition accidentelle à Zolgensma doit être évitée.

En cas de contact avec la peau, la zone affectée doit être nettoyée soigneusement à l'eau et au savon pendant au moins 15 minutes. En cas de contact avec les yeux, la zone affectée doit être rincée abondamment avec de l'eau pendant au moins 15 minutes.

Conservation

Les flacons seront transportés congelés (≤ -60 °C). À réception, les flacons doivent être mis immédiatement au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, dans la boîte d'origine. Le traitement par Zolgensma doit être administré dans les 14 jours suivant la réception des flacons. La date de réception doit être notée sur l'emballage extérieur avant que le produit soit placé au réfrigérateur.

Préparation

Les flacons doivent être décongelés avant utilisation :

- Boîtes contenant jusqu'à 9 flacons – décongeler pendant environ 12 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant environ 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).
- Boîtes contenant jusqu'à 14 flacons – décongeler pendant environ 16 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant environ 6 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

Ne pas utiliser Zolgensma si le produit n'est pas décongelé.

Après avoir été décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé.

Après décongélation, faire tourner doucement le flacon de Zolgensma. NE PAS agiter.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou une couleur anormale après la décongélation du produit et avant l'administration.

Après la décongélation, Zolgensma doit être administré le plus tôt possible.

Administration

Zolgensma doit être administré aux patients UNE FOIS seulement.

La dose de Zolgensma et le nombre exact de flacons nécessaire pour chaque patient sont calculés en fonction du poids du patient (voir les rubriques 4.2 et 6.5 du RCP).

Pour administrer Zolgensma, prélever le volume total de la dose dans la seringue. Une fois le volume de la dose prélevé dans la seringue, le médicament doit être administré dans les 8 heures. Éliminer l'air pouvant être présent dans la seringue avant l'administration au patient en perfusion intraveineuse par un cathéter veineux. La pose d'un second cathéter (« de secours ») est recommandée en cas d'obstruction du cathéter principal.

Zolgensma doit être administré à l'aide d'un pousse-seringue en perfusion intraveineuse unique lente d'environ 60 minutes. Il ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus. À la fin de la perfusion, la tubulure doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour la manipulation des déchets biologiques.

Une excrétion temporaire de Zolgensma peut se produire, essentiellement par l'intermédiaire des déchets corporels. Les familles des patients et les aidants doivent recevoir les instructions suivantes pour la manipulation correcte des liquides et déchets corporels du patient :

- Une hygiène des mains correcte (port de gants de protection avec ensuite lavage soigneux des mains au savon et à l'eau tiède ou nettoyage avec un produit aseptisant hydro-alcoolique) est nécessaire en cas de contact direct avec les liquides et déchets corporels du patient pendant au moins un mois après le traitement par Zolgensma.
- Les couches jetables doivent être placées dans des doubles sacs en plastique fermés et peuvent être jetées avec les ordures ménagères.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'onasemnogene abeparvovec, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes:

Considérant les données disponibles sur l'hépatotoxicité, la MAT et la thrombopénie issues des études cliniques, de la littérature et des notifications spontanées, le PRAC a conclu que le RCP du médicament contenant de l'onasemnogene abeparvovec devrait être mis à jour en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'onasemnogene abeparvovec, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'onasemnogene abeparvovec demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.