

▼ 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 « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  génomes du vecteur/mL solution pour perfusion.**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Description générale.** L'onasemnogene abeparvovec est un produit de thérapie génique qui exprime la protéine de survie des motoneurones (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  $\beta$  de poulet. L'onasemnogene abeparvovec est produit dans des cellules embryonnaires humaines de rein par la technologie de l'ADN recombinant. **Composition qualitative et quantitative.** Chaque mL contient de l'onasemnogene abeparvovec à une concentration nominale de  $2 \times 10^{13}$  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 notice complète). Excipient à effet notable. Ce médicament contient 0,2 mmol de sodium par mL. Pour la liste complète des excipients, voir la notice complète. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution pour perfusion. Solution limpide à légèrement opaque, incolore à blanchâtre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.**

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*.

**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 :

- recherche d'anticorps anti-AAV9 à l'aide d'un dosage validé de façon appropriée ;
- fonction hépatique : alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) et bilirubine totale ;
- 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 la notice complète). En cas d'infections actives aiguës ou chroniques non contrôlées, le traitement doit être différé jusqu'à ce que l'infection se soit résolue ou soit contrôlée (voir la notice complète). **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 <sup>a</sup> (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

<sup>a</sup> 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 capside de l'AAV9 se produira après l'administration d'onasemnogene abeparvovec (voir la notice complète). Des augmentations des taux de transaminases hépatiques, de troponine I ou une diminution du taux de plaquettes peuvent être induites (voir la notice complète). 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 la notice complète). Avant le début du traitement immunomodulateur et avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, le patient doit être évalué pour rechercher 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). Les déviations par rapport à ces recommandations sont à l'appréciation du médecin traitant (voir la notice complète).

**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 <math>2 \times</math> la</i>	Les corticoïdes systémiques doivent être arrêtés progressivement.  Arrêt progressif de la prednisolone orale (ou équivalent si un autre corticoïde est utilisé), par exemple

	<p><i>limite supérieure de la normale [LSN] à la fin de la période de 30 jours ;</i></p> <p><b>ou</b></p> <p><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 soient normalisés, avec ensuite un arrêt progressif sur 28 jours ou plus si besoin.</i></p>	<p>2 semaines à 0,5 mg/kg/jour puis 2 semaines à 0,25 mg/kg/jour</p> <p>Corticoïdes systémiques (dose équivalente à 1 mg/kg/jour de prednisolone orale)</p> <p>Les corticoïdes systémiques doivent être arrêtés progressivement.</p>
<p><b>La fonction hépatique doit être surveillée pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).</b></p>		

Un gastro-entérologue ou hépatologue pédiatrique doit être consulté si le patient ne présente pas de réponse adéquate à l'équivalent de 1 mg/kg par jour de prednisolone orale (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. 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 ou de bilirubine totale (sauf en raison d'un ictère néonatal) > 2 × LSN. 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 la notice complète). *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 la notice complète). *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 dans la notice complète. 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 la notice complète).

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 notice complète. **CONTRE-INDICATIONS.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la notice complète. **EFFETS**

**INDESIRABLES.** 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 x 10<sup>14</sup> 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 %) et une fièvre (5,1 %) (voir la notice complète). 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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 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**

<b>Effets indésirables présentés par SOC/PT MedDRA et fréquence</b>	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquent	Thrombopénie
Fréquence indéterminée	Microangiopathie thrombotique <sup>1)</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Vomissements
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Hépatotoxicité <sup>2)</sup>
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique aiguë <sup>1)</sup>
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatique aiguë <sup>1)</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	Fièvre
<b>Investigations</b>	
Très fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques <sup>3)</sup>
Fréquent	Augmentation de la troponine <sup>4)</sup>
Fréquent	Augmentation de la Troponine T
Fréquent	Diminution de la numération plaquettaire
<sup>1)</sup> Effets indésirables liés au traitement rapportés en dehors des études cliniques, y compris depuis la commercialisation. <sup>2)</sup> Le terme « hépatotoxicité » comprend : stéatose hépatique et augmentation des transaminases. <sup>3)</sup> 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. <sup>4)</sup> Le terme « augmentation de la troponine » comprend : augmentation de la troponine et de la troponine-I.	

Description de certains effets indésirables. Affections hépatobiliaires.

Au cours des études cliniques, des augmentations des transaminases > 2 × LSN (et parfois > 20 × 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 résolutes avec un traitement par prednisolone et les patients ont récupéré sans séquelles cliniques (voir la notice complète). En dehors des études cliniques, y compris 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) dans les 2 mois suivant le traitement par onasemnogene abeparvovec, malgré la prise de corticoïdes avant et après la perfusion. Dans les cas rapportés, une modification du schéma thérapeutique des corticoïdes a été effectuée lors du diagnostic d'insuffisance hépatique. Ces enfants se sont rétablis. *Thrombopénie transitoire.* Au cours des études cliniques, des diminutions transitoires du taux de plaquettes moyens par rapport à la valeur initiale (4,0 %) ont été observées à plusieurs temps de mesure après la perfusion ; elles se sont généralement résolues en deux semaines. Les diminutions du taux de

plaquettes étaient plus importantes au cours de la première semaine de traitement (voir la notice complète). *Augmentation du taux de troponine I.* Des augmentations du taux de troponine I cardiaque (3,0 %) allant jusqu'à 0,2 µg/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 la notice complète).

*Immunogénicité.* Les titres d'anticorps anti-AAV9 avant et après l'administration du produit de thérapie génique étaient mesurés dans les études cliniques (voir la notice complète). 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.

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

Novartis Gene Therapies EU Limited, Block B, The Crescent Building, Northwood, Santry, Dublin 9, D09 C6X8, Irlande. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.**

EU/1/20/1443/001-037. **MODE DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale.

**DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 18 mai 2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments

<http://www.ema.europa.eu>.