

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrZOLGENSMA^{MD}

onasemnogène abéparvovec

Solution pour perfusion intraveineuse, 2×10^{13} génomes de vecteur/mL

Autres médicaments pour le traitement des affections de l'appareil locomoteur

Code ATC : M09AX09

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Date d'approbation initiale :
15 décembre 2020

Date de révision :
9 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249683

ZOLGENSMA est une marque déposée.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N'est pas applicable.

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	18
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives	19
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	21
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mode d'action	21
10.2	Pharmacodynamie.....	21
10.3	Pharmacocinétique.....	22
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	24
14	ESSAIS CLINIQUES	24
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études	24
14.2	Résultats des études.....	25
15	MICROBIOLOGIE	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Zolgensma^{MD} (onasemnogène abéparvovec) est indiqué dans le traitement des enfants atteints d'amyotrophie spinale (AS) 5q qui sont porteurs de mutations bialléliques du gène de survie du motoneurone 1 (SMN1, de l'anglais *Survival Motor Neuron 1*) et :

- porteurs de 3 copies ou moins du gène SMN2; ou
- atteints d'AS infantile.

Les données d'efficacité et d'innocuité appuyant l'utilisation de Zolgensma dans le traitement des enfants atteints d'AS proviennent d'études cliniques ouvertes à groupe unique terminées ou actuellement menées chez des patients :

- atteints d'AS infantile et porteurs de 2 copies du gène SMN2;
- atteints d'une AS présymptomatique confirmée par diagnostic génétique et porteurs de 2 ou de 3 copies du gène SMN2 (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES).

Zolgensma est un vecteur de thérapie génique dérivé d'un virus adéno-associé (VAA). La connaissance de l'évolution naturelle de l'AS et l'application de stratégies visant à aider le patient à composer avec les manifestations de cette maladie, lesquelles peuvent comprendre le déclin de la fonction motrice, de graves complications respiratoires et des difficultés à s'alimenter, sont nécessaires à une prise en charge globale de la maladie. Zolgensma doit être administré uniquement par des professionnels de la santé qui s'y connaissent en matière de dépistage, de diagnostic et de prise en charge de l'AS, et qui ont reçu une formation sur l'administration d'une thérapie génique.

1.1 Enfants

Enfants (≥ 8 mois) : L'efficacité et l'innocuité de Zolgensma chez les enfants âgés de 8 mois ou plus au moment de la perfusion n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : L'utilisation de Zolgensma n'est pas autorisée dans la population gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

Zolgensma est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou constituants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Une hépatotoxicité (insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique aiguë et taux élevés d'aminotransférases hépatiques) peut survenir avec Zolgensma (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

- Le risque d'hépatotoxicité pourrait être accru chez les patients présentant une atteinte hépatique préexistante ou une infection hépatique d'origine virale.
- Avant la perfusion, évaluer la fonction hépatique en effectuant un examen clinique et en mesurant les taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) et de bilirubine totale ainsi que le temps de prothrombine chez tous les patients. Avant et après la perfusion, administrer de la prednisolone par voie orale (ou l'équivalent) à tous les patients. Continuer de surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois après la perfusion (voir la section 4.1 Considérations posologiques).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Zolgensma doit toujours être administré en perfusion par un professionnel de la santé ayant reçu une formation sur l'administration d'une thérapie génique.

Pour améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être consignés clairement.

Zolgensma est un traitement à dose unique. La capsid du vecteur viral adéno-associé de sérotype 9 (VAA9) déclenchera une réponse immunitaire suivant la perfusion de Zolgensma. Les patients ne doivent recevoir Zolgensma qu'une seule fois.

Compte tenu du risque accru d'une grave réponse immunitaire générale, l'administration de Zolgensma chez les patients présentant une infection concomitante doit être retardée jusqu'à ce que l'infection soit résolue ou maîtrisée. Aucun signe ou symptôme clinique d'infection ne doit être évident au moment de l'administration de Zolgensma (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

Épreuves et surveillance de laboratoire aux fins d'évaluation de l'innocuité

Fonction hépatique

Pour contrer de possibles lésions hépatiques, y compris des élévations des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de bilirubine totale, traiter tous les patients par un corticostéroïde (prednisolone prise par voie orale ou l'équivalent) avant et après la perfusion de Zolgensma (voir les sections 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique). Mesurer les taux d'ALT, d'AST et de bilirubine totale de même que le temps de prothrombine avant la perfusion de Zolgensma. Les valeurs de ces paramètres et les signes cliniques d'une atteinte hépatique doivent être surveillés toutes les semaines pendant les 30 jours suivant la perfusion de Zolgensma, puis toutes les 2 semaines pendant au moins 60 jours additionnels jusqu'à la fin de la période de réduction graduelle de la dose de corticostéroïde. Une corticothérapie de plus longue durée ou à plus forte dose pourrait être requise. Le retrait graduel de la corticothérapie ne doit pas être envisagé avant que les taux d'AST et d'ALT soient inférieurs à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

Corticothérapie à action générale avant la perfusion de Zolgensma

- La veille de la perfusion de Zolgensma, administrer de la prednisolone par voie orale en prémédication à une dose de 1 mg/kg de poids corporel par jour (ou l'équivalent, si un autre corticostéroïde est utilisé).

Poursuite de la corticothérapie à action générale après la perfusion de Zolgensma

- Poursuivre le traitement par la prednisolone à une dose de 1 mg/kg de poids corporel par jour (ou l'équivalent, si un autre corticostéroïde est utilisé) y compris le jour de la perfusion de Zolgensma, pendant 30 jours.
- Après 30 jours, évaluer la fonction hépatique en procédant à un examen clinique et à une mesure des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine totale.
- Pour les patients dont les résultats à l'évaluation de la fonction hépatique n'ont rien de particulier (c.-à-d., examen clinique normal, taux de bilirubine totale, d'ALT et d'AST inférieurs à 2 × LSN), réduire graduellement la dose de prednisolone pendant les 28 jours subséquents, ou comme il convient de le faire selon le corticostéroïde administré.
- Pour les patients qui présentent des anomalies nouvelles ou persistantes de la fonction hépatique, continuer la corticothérapie à action générale (équivalant à 1 mg/kg de poids corporel par jour de prednisolone par voie orale) jusqu'à ce que les taux d'AST et d'ALT soient tous deux inférieurs à 2 × LSN et que toutes les autres mesures reviennent dans les valeurs normales. Réduire graduellement la dose de prednisolone pendant les 28 jours subséquents, ou comme il convient de le faire selon le corticostéroïde administré.
- Il faut mettre fin à une corticothérapie à action générale en réduisant graduellement la dose et non pas soudainement.
- Chez tous les patients, surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois après la perfusion de Zolgensma.
- Si un patient ne répond pas adéquatement à l'équivalent d'une dose de 1 mg/kg de poids corporel par jour de prednisolone par voie orale, envisager de consulter un ou plusieurs spécialistes (p. ex., gastroentérologue/hépatologue pédiatrique) et/ou d'augmenter la dose quotidienne de prednisolone (ou de l'équivalent, si un autre corticostéroïde est utilisé). Si la corticothérapie par voie orale est mal tolérée ou inefficace, une corticothérapie par voie intraveineuse peut être envisagée selon la situation clinique.

Numération plaquettaire

Mesurer le nombre de plaquettes avant la perfusion de Zolgensma et le surveiller toutes les semaines pendant le premier mois, puis toutes les deux semaines pendant les deuxième et troisième mois. Continuer de surveiller jusqu'à ce que les résultats de la numération plaquettaire soient sans particularité (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

Troponine I

Mesurer le taux de troponine I avant la perfusion de Zolgensma et le surveiller pendant au moins les 3 mois suivants, jusqu'à ce qu'il soit normal (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire). Si les élévations du taux de troponine I persistent ou s'aggravent, envisager d'autres mesures de surveillance et de suivi de la fonction cardiaque, y compris la consultation d'un cardiologue pédiatrique.

Anticorps anti-VAA

Doser les anticorps anti-VAA9 avant la perfusion de Zolgensma. Les patients ayant des titres supérieurs à 1:50 ne doivent pas être traités par Zolgensma (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de Zolgensma est de $1,1 \times 10^{14}$ génomes de vecteur (vg)/kg de poids corporel du patient (Tableau 1).

Tableau 1. Dose recommandée de Zolgensma en fonction du poids corporel du patient

Éventail de poids corporel (kg)	Dose (vg)	Volume total de la dose ^a (mL)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0

Éventail de poids corporel (kg)	Dose (vg)	Volume total de la dose ^a (mL)
16,1 – 16,5	1,82 x 10 ¹⁵	90,8
16,6 – 17,0	1,87 x 10 ¹⁵	93,5
17,1 – 17,5	1,93 x 10 ¹⁵	96,3
17,6 – 18,0	1,98 x 10 ¹⁵	99,0
18,1 – 18,5	2,04 x 10 ¹⁵	101,8
18,6 – 19,0	2,09 x 10 ¹⁵	104,5
19,1 – 19,5	2,15 x 10 ¹⁵	107,3
19,6 – 20,0	2,20 x 10 ¹⁵	110,0
20,1 – 20,5	2,26 x 10 ¹⁵	112,8
20,6 – 21,0	2,31 x 10 ¹⁵	115,5

^a REMARQUE : Le volume de la dose est calculé à partir de la limite supérieure de l'éventail de poids corporel auquel appartient le patient.

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'efficacité et l'innocuité de Zolgensma n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'efficacité et l'innocuité de Zolgensma n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; toutefois, un risque d'hépatotoxicité a été décelé chez les patients après la perfusion de Zolgensma (voir les sections 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Enfants

L'efficacité et l'innocuité de Zolgensma chez des nouveau-nés prématurés n'ayant pas atteint l'âge gestationnel à terme n'ont pas été établies.

L'efficacité et l'innocuité de Zolgensma chez les enfants âgés de 8 mois ou plus au moment de la perfusion n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques.

4.4 Administration

Zolgensma doit être administré en une seule perfusion intraveineuse.

Préparation de Zolgensma :

- Zolgensma doit être préparé dans des conditions d'asepsie.
- Zolgensma doit être décongelé au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) pendant environ 16 heures ou à la température ambiante (de 20 à 25 °C) pendant environ 6 heures.
- Ne pas utiliser Zolgensma avant que la solution soit complètement décongelée.
- Une fois décongelé, Zolgensma est un liquide clair à légèrement opaque, incolore ou blanc très

pâle, exempt de particules. Avant de l'administrer, inspecter visuellement les flacons à la recherche de particules ou d'un changement de couleur. Ne pas utiliser les flacons s'il y a des particules et/ou un changement de couleur.

- NE PAS AGITER.
- Juste avant la préparation de la dose, prélever le volume de médicament prescrit de tous les flacons avec la seringue, éliminer les bulles d'air, recapuchonner l'aiguille et acheminer la seringue remplie à l'endroit prévu pour la perfusion.
- Une fois aspirée dans la seringue, la dose doit être administrée dans les 8 heures qui suivent.
- NE PAS RECONGELER.

Directives pour la perfusion intraveineuse

- Installer un cathéter principal dans une veine périphérique (habituellement du bras ou de la jambe).
- L'utilisation d'un cathéter secondaire est recommandée.
- Programmer le pousse-seringue pour la purge de la tubulure au moyen d'une solution physiologique ou réaliser une purge manuelle avec une solution physiologique.
- Administrer Zolgensma en perfusion lente sur une période de 60 minutes. Ne pas administrer par injection rapide ni par bolus intraveineux.
- À la fin de la perfusion, rincer la tubulure avec une solution physiologique.
- Placer les flacons de Zolgensma usagés dans un sac pour articles contaminés, sceller hermétiquement et mettre au rebut dans un contenant à déchets biologiques dangereux conformément aux lignes directrices de l'établissement sur les déchets biologiques dangereux (voir la section 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT).

4.5 Dose oubliée

Sans objet. Zolgensma ne doit être administré qu'une seule fois.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée provenant d'études cliniques sur le surdosage de Zolgensma. L'ajustement de la dose de prednisolone, une observation clinique attentive et la surveillance des paramètres de laboratoire (y compris des valeurs biologiques et hématologiques) visant à évaluer la réponse immunitaire générale sont recommandés (voir les sections 4.1 Considérations posologiques et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution pour perfusion / $2,0 \times 10^{13}$ génomes de vecteur (vg)/mL	Acide chlorhydrique (pour équilibrer le pH), chlorure de magnésium, chlorure de sodium, eau pour injection, poloxamère 188, trométhamine

Zolgensma est une solution pour perfusion intraveineuse offerte dans des flacons à usage unique. Une fois décongelé, Zolgensma est un liquide clair à légèrement opaque, incolore ou blanc très pâle.

Chaque mL de solution contient de l'onasemnogène abéparavec à une concentration nominale de 2×10^{13} génomes de vecteur (vg).

Zolgensma est offert dans un flacon de 10 mL en polymère Crystal Zenith® muni d'un bouchon de 20 mm en caoutchouc chlorobutyle, d'un sceau en aluminium rabattable et d'un capuchon en plastique de couleur. Les flacons sont offerts en deux volumes de remplissage, soit 5,5 mL et 8,3 mL.

Le nombre total de flacons et les combinaisons de volume de remplissage des flacons de chaque emballage complet seront personnalisés pour répondre aux besoins posologiques de chaque patient en fonction de son poids (Tableau 3).

Tableau 3. Composition des troussees Zolgensma

Poids du patient (kg)	Flacon de 5,5 mL ^a	Flacon de 8,3 mL ^b	N ^{bre} total de flacons par trousse
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7

Poids du patient (kg)	Flacon de 5,5 mL ^a	Flacon de 8,3 mL ^b	N ^{bre} total de flacons par trousse
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9
13,6 – 14,0	2	8	10
14,1 – 14,5	1	9	10
14,6 – 15,0	0	10	10
15,1 – 15,5	2	9	11
15,6 – 16,0	1	10	11
16,1 – 16,5	0	11	11
16,6 – 17,0	2	10	12
17,1 – 17,5	1	11	12
17,6 – 18,0	0	12	12
18,1 – 18,5	2	11	13
18,6 – 19,0	1	12	13
19,1 – 19,5	0	13	13
19,6 – 20,0	2	12	14
20,1 – 20,5	1	13	14
20,6 – 21,0	0	14	14

^a Chaque flacon contient un volume extractible d'au moins 5,5 mL de solution à une concentration nominale de $2,0 \times 10^{13}$ vg/mL.

^b Chaque flacon contient un volume extractible d'au moins 8,3 mL de solution à une concentration nominale de $2,0 \times 10^{13}$ vg/mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

AS au stade avancé

Comme l'AS se traduit par une atteinte progressive et irréversible des motoneurones, les bienfaits de Zolgensma chez les patients symptomatiques dépendent de l'ampleur de la maladie au moment du traitement. Ainsi, plus le traitement est instauré tôt, meilleures sont les chances d'en tirer des bienfaits plus importants.

La déperdition progressive des motoneurones est irréversible. Le professionnel de la santé traitant doit tenir compte du fait que les bienfaits et risques du traitement n'ont pas été établis chez les patients qui présentent une faiblesse musculaire importante et une insuffisance respiratoire, de même que chez les patients sous ventilation mécanique prolongée ou qui sont incapables de déglutir.

Don de sang et de tissus

Les patients traités par Zolgensma ne doivent pas faire des dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules aux fins de greffe ou de transplantation.

Excrétion du vecteur

Une excrétion temporaire du vecteur de Zolgensma se produit principalement par les déchets corporels (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Les personnes qui s'occupent du patient doivent être informées de la façon prudente de manipuler ses selles (voir la section 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT, Précautions particulières d'élimination).

Cardiovasculaire

Élévation du taux de troponine I

Des élévations du taux de troponine I cardiaque après la perfusion de Zolgensma ont été observées au cours des essais cliniques (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Une toxicité cardiaque après le traitement par l'onasemnogène abéparvovec a été constatée lors des études chez l'animal (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Des taux élevés de troponine I pourraient témoigner d'une atteinte possible du tissu myocardique; toutefois, l'importance clinique de ces hausses n'a pas été établie. Mesurer le taux de troponine I avant la perfusion de Zolgensma puis le surveiller pendant au moins 3 mois après la perfusion jusqu'à ce qu'il soit normal. Si les élévations du taux de troponine I persistent ou s'aggravent, envisager d'autres mesures de surveillance et de suivi de la fonction cardiaque, y compris la consultation d'un cardiologue pédiatrique.

Hématologique

Thrombocytopénie

Des baisses transitoires du nombre de plaquettes, dont certaines satisfaisaient aux critères diagnostiques de thrombocytopénie, ont été observées dans le cadre des essais cliniques sur Zolgensma (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Une thrombocytopénie nécessitant une transfusion de plaquettes a été signalée dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients atteints ou non de microangiopathie thrombotique (voir la sous-section ci-après et la section 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Mesurer le nombre de plaquettes avant la perfusion de Zolgensma et le surveiller à intervalles réguliers par la suite, soit toutes les semaines durant le premier mois, puis toutes les deux semaines durant les deuxième et troisième mois. Continuer la surveillance

jusqu'à ce que le nombre de plaquettes revienne aux valeurs normales.

Microangiopathie thrombotique

Une microangiopathie thrombotique (MAT), aussi appelée syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), a été signalée environ 1 semaine après la perfusion de Zolgensma dans le cadre de la pharmacovigilance (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). La MAT se caractérise par une thrombocytopénie, une fièvre, une hypertension, une anémie hémolytique microangiopathique et une atteinte rénale aiguë. Comme la thrombocytopénie est l'une des principales caractéristiques de la MAT, la numération plaquettaire doit être surveillée (voir la sous-section Thrombocytopénie ci-dessus). Chez tous les patients, surveiller aussi l'apparition de signes et de symptômes de la MAT tels qu'hypertension, ecchymoses plus fréquentes, crises convulsives et diminution de la diurèse.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance/atteinte hépatique aiguë et taux élevés d'aminotransférases

Une hépatotoxicité (insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique aiguë et taux élevés d'aminotransférases) peut survenir avec Zolgensma (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Le risque d'insuffisance/atteinte hépatique aiguë pourrait être accru chez les patients qui présentent une atteinte hépatique préexistante ou une infection hépatique d'origine virale. L'efficacité et l'innocuité de Zolgensma en présence de taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine totale (sauf s'ils sont dus à un ictère néonatal) plus de 2 × LSN n'ont pas été établies. Avant la perfusion de Zolgensma, évaluer la fonction hépatique en effectuant un examen clinique et en mesurant les taux d'AST, d'ALT et de bilirubine totale, ainsi que le temps de prothrombine chez tous les patients. Continuer de surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois après la perfusion (voir la section 4.1 Considérations posologiques).

Avant et après la perfusion, administrer de la prednisolone par voie orale (ou l'équivalent) à tous les patients. Envisager de diriger vers un spécialiste (gastroentérologue/hépatologue pédiatrique) le patient qui ne répond pas adéquatement aux ajustements de la dose de prednisolone (voir la section 4.1 Considérations posologiques).

Immunitaire

Réponse immunitaire générale et infections concomitantes

La présence d'une infection concomitante (p. ex., des voies respiratoires) pourrait accroître le risque d'une grave réponse immunitaire générale après la perfusion de Zolgensma. L'administration de Zolgensma chez les patients présentant une infection concomitante doit être retardée jusqu'à ce que l'infection soit résolue ou maîtrisée (voir la section 4.1 Considérations posologiques). Une vigilance accrue est recommandée en matière de diagnostic et de prise en charge active d'une infection avant et après un traitement par Zolgensma.

Immunogénicité

La détection de la formation d'anticorps est fortement tributaire de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage utilisée. En outre, plusieurs facteurs peuvent influencer sur la fréquence observée de formation d'anticorps (y compris d'anticorps neutralisants), dont la méthode de dosage, la manipulation de l'échantillon, le moment où l'échantillon est prélevé, les médicaments pris en concomitance et la présence d'une maladie sous-jacente.

Dans le cadre des essais cliniques, les patients devaient avoir des titres d'anticorps anti-VAA9

équivalents ou inférieurs à 1:50, mesurés par dosage immunoenzymatique (ELISA), avant la perfusion de Zolgensma. Des augmentations moyennes des titres d'anticorps anti-VAA9 par rapport aux valeurs initiales ont été observées chez tous les patients. Les titres ont atteint au moins 1:102 400 chez tous les patients ayant subi le test (n = 15) et ont dépassé 1:819 200 chez la plupart des patients (73 %). L'efficacité et l'innocuité de Zolgensma n'ont pas été établies chez les patients dont les titres d'anticorps anti-VAA9 étaient supérieurs à 1:50 avant la perfusion. Effectuer un test de dépistage des anticorps anti-VAA9 avant la perfusion de Zolgensma (voir la section 4.1 Considérations posologiques). L'épreuve pourra être répétée si les titres d'anticorps anti-VAA9 s'élèvent au-dessus de 1:50.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de Zolgensma sur la fertilité. Les effets de l'onasemnogène abéparavec sur la fertilité des mâles et des femelles n'ont pas fait l'objet d'études chez les animaux (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

- **Intégration dans les lignées germinales**

Le risque d'une transmission ou d'une intégration du génome de vecteur de l'onasemnogène abéparavec aux lignées germinales n'a pas fait l'objet d'études chez les animaux (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de Zolgensma chez la femme enceinte. Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée avec l'onasemnogène abéparavec (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Allaitement

Il n'y a aucune donnée concernant la présence de Zolgensma dans le lait maternel humain ni sur les effets du médicament sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait.

7.1.3 Enfants

L'efficacité et l'innocuité de Zolgensma chez des nouveau-nés prématurés n'ayant pas atteint l'âge gestationnel à terme n'ont pas été établies.

L'efficacité et l'innocuité de Zolgensma chez les enfants âgés de 8 mois ou plus au moment de la perfusion n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques.

7.1.4 Personnes âgées

Il n'existe aucune donnée pour cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent rapportés après la perfusion de Zolgensma sont la fièvre ou la pyrexie (51 %), une hausse des enzymes hépatiques (33 %; 6,2 % de cas sérieux) et une diminution du nombre de plaquettes ou une thrombocytopenie (6,2 %) (voir les sections 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 4.1 Considérations posologiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Descriptions de certains effets indésirables).

Les effets indésirables répertoriés depuis que le médicament est commercialisé sont énumérés ci-après, à la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de Zolgensma a été évaluée chez 97 patients ayant reçu ce médicament à la dose recommandée ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) dans le cadre de 4 études cliniques menées en mode ouvert (CL-101, CL-303, CL-302 et CL-304). Les patients étaient âgés de 0,3 à 7,9 mois au moment de l'administration du traitement et ils ont été suivis pendant 1,8 à 24 mois par la suite.

Les effets indésirables survenus pendant le traitement (à une fréquence de 5 % ou plus) chez les patients ayant reçu Zolgensma par perfusion intraveineuse sont présentés au Tableau 4.

Table 4. Effets indésirables survenus pendant le traitement dans le cadre des études cliniques (études CL-101, CL-303, CL-302 et CL-304) (à une fréquence de 5 % ou plus)

Classification par discipline médicale (System Organ Class) Terme privilégié	Zolgensma à $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (N = 97) n (%)
Infections et infestations	
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	48 (49,5)
Infection des voies respiratoires inférieures ^b	28 (29,9)
Infection des voies respiratoires ^c	20 (20,6)
Gastro-entérite	16 (16,5)
Infection urinaire ^d	11 (11,3)
Otite moyenne ^e	9 (9,3)
Mycose ^f	8 (8,2)
Conjonctivite	8 (8,2)
Otite	7 (7,2)

Classification par discipline médicale (System Organ Class) Terme privilégié	Zolgensma à 1,1 x 10¹⁴ vg/kg (N = 97) n (%)
Troubles gastro-intestinaux	
Constipation	25 (25,8)
Vomissements	24 (24,7)
Reflux gastro-œsophagien	17 (17,5)
Diarrhée	15 (15,5)
Troubles de la dentition	10 (10,3)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	
Pyrexie ^g	49 (50,5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Toux ^h	21 (21,6)
Congestion nasale	12 (12,4)
Détresse respiratoire	9 (9,3)
Hypoxie ⁱ	7 (7,2)
Insuffisance respiratoire ^j	7 (7,2)
Utilisation des muscles respiratoires accessoires	6 (6,2)
Aspiration ^k	5 (5,2)
Atélectasie	5 (5,2)
Respiration anormale	5 (5,2)
Rhinorrhée	5 (5,2)
Tachypnée	5 (5,2)
Épreuves de laboratoire	
Hausse des résultats aux épreuves fonctionnelles hépatiques ^l	32 (33,0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée ^m	17 (17,5)
Dermatite ⁿ	12 (12,4)
Lésions, intoxications et complications d'intervention	
Contusion	6 (6,2)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	

Classification par discipline médicale (System Organ Class)	Zolgensma à 1,1 x 10¹⁴ vg/kg (N = 97)
Terme privilégié	n (%)
Scoliose ^o	13 (13,4)
Troubles du système nerveux	
Contractions musculaires involontaires	6 (6,2)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	
Anémie ^p	6 (6,2)
Thrombocytopénie ^q	6 (6,2)
Troubles cardiaques	
Tachycardie	5 (5,2)
Troubles psychiatriques	
Irritabilité	5 (5,2)
Troubles vasculaires	
Hypertension ^r	8 (8,2)

^a *Sont regroupées sous ce terme générique l'influenza, la rhinopharyngite, la pharyngite streptococcique, la trachéite d'origine bactérienne, la rhinite, la laryngite, l'infection des voies respiratoires supérieures d'origine virale, la pharyngite, la laryngotrachéite infectieuse aiguë et l'amygdalite.*

^b *Sont regroupées sous ce terme générique la pneumonie, la pneumonie d'origine virale, l'infection à métapneumovirus, la pneumonie d'origine bactérienne, la pneumonie causée par le virus parainfluenza, la pneumonie causée par le virus respiratoire syncytial, la bronchiolite, la bronchiolite causée par le virus respiratoire syncytial et la bronchite.*

^c *Sont regroupées sous ce terme générique l'infection par un rhinovirus, l'infection par le virus parainfluenza, l'infection des voies respiratoires d'origine virale et l'infection par le virus respiratoire syncytial.*

^d *Sont regroupées sous ce terme générique l'infection urinaire d'origine bactérienne, la bactériurie, la cystite et la pyélonéphrite.*

^e *Est regroupée sous ce terme générique l'otite moyenne aiguë.*

^f *Sont regroupés sous ce terme générique l'infection à Candida, l'érythème fessier du nourrisson à Candida, la dermatomycose et la candidose buccale.*

^g *Est regroupée sous ce terme générique l'augmentation de la température corporelle.*

^h *Est regroupée sous ce terme générique la toux grasse.*

ⁱ *Est regroupée sous ce terme générique la baisse de la saturation en oxygène.*

^j *Est regroupée sous ce terme générique l'insuffisance respiratoire aiguë.*

^k *Est regroupée sous ce terme générique la pneumonie par aspiration.*

^l *Sont regroupées sous ce terme générique l'hypertransaminasémie, l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques, la hausse des taux de transaminases, la hausse des taux d'aspartate aminotransférase, la hausse des taux d'alanine aminotransférase et la hausse des taux de gamma-glutamyltransférase.*

^m *Sont regroupées sous ce terme générique l'éruption cutanée maculaire, l'éruption cutanée généralisée et l'éruption cutanée des parties génitales.*

ⁿ *Une dermatite n'a pas été rapportée comme telle, mais ce mot a été choisi comme terme générique regroupant les effets indésirables suivants : érythème fessier du nourrisson, dermatite atopique, dermatite allergique, eczéma de contact, dermatite compliquée d'infection et dermatite au point d'insertion du cathéter.*

^o *Sont regroupées sous ce terme générique la difformité du thorax, la cyphose et la cypho-scoliose.*

^p *Sont regroupées sous ce terme générique la baisse de l'hémoglobine, l'anémie microcytaire et l'anémie ferriprive.*

^q *Est regroupée sous ce terme générique la baisse du nombre de plaquettes.*

^r *Sont regroupées sous ce terme générique la hausse de la pression artérielle systolique et l'hypertension artérielle diastolique.*

Description de certains effets indésirables

Insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique aiguë et hausse des taux d'aminotransférases

Lors des essais cliniques, une hausse des taux d'enzymes hépatiques a été rapportée en tant qu'effet indésirable chez 32 patients (33 %); elle a été qualifiée de grave chez 6 (6,2 %) d'entre eux. Ces derniers ont suivi un traitement par la prednisolone durant 51 à 181 jours.

Certains patients ont connu une élévation des taux d'AST et d'ALT plus de 20 fois supérieure à la LSN accompagnée de symptômes (p. ex, vomissements, ictère); ces manifestations ont été traitées avec succès par la prednisolone, qu'on a parfois dû administrer pendant une période prolongée et/ou à forte dose (voir les sections 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Thrombocytopénie

Lors des essais cliniques, des baisses transitoires de la numération plaquettaire moyenne par rapport aux valeurs de départ ont été observées à divers moments après l'administration de Zolgensma par perfusion. Une thrombocytopénie a été signalée chez 6 des 97 patients (6,2 %). Ces derniers n'ont montré aucun des symptômes cliniques reliés à la baisse du nombre de plaquettes (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Élévation du taux de troponine I

Durant les essais cliniques, des hausses des taux de troponine I cardiaque pouvant atteindre 0,2 µg/L ont été recensées chez 3 des 97 patients (3,1 %) après l'administration de Zolgensma par perfusion (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et 8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables sérieux ou graves survenus à une fréquence de moins de 5 % au cours des essais cliniques ont été les suivants :

Troubles cardiaques : bradycardie, cyanose

Troubles gastro-intestinaux : dysphagie, ulcère duodéal, hernie inguinale

Infections et infestations : infection à entérovirus, infection virale, infection à adénovirus, infection liée à l'utilisation de dispositifs, exanthème subit, infection post-opératoire d'une plaie, sepsis, bactériémie staphylococcique

Lésions, intoxications et complications d'intervention : fracture d'un membre inférieur^a, hémorragie consécutive à un geste médical

Épreuves de laboratoire : positivité au test de dépistage du rhinovirus humain, positivité au test de dépistage d'un entérovirus, hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines, anomalie des tests de coagulation, positivité au test de dépistage du métapneumovirus humain, positivité au test de dépistage d'un norovirus, positivité au test de dépistage du virus respiratoire syncytial, étude du sommeil

Troubles du métabolisme et de la nutrition : trouble alimentaire, déshydratation, gain pondéral anormal, retard staturo-pondéral, hypercalcémie, hypernatrémie, hyperphosphatasémie, hypokaliémie

Troubles du système nerveux : léthargie, hydrocéphalie, encéphalopathie hypoxique ischémique, évanouissement

Problèmes liés au produit : défaillance d'un dispositif

Troubles psychiatriques : anxiété^b

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome de l'apnée du sommeil, congestion des voies respiratoires supérieures^c, hypertrophie adénoïdienne, augmentation des sécrétions bronchiques, arrêt respiratoire, hypertrophie des amygdales

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : escarre de décubitus

Gestes médicaux et chirurgicaux : gastrostomie, hospitalisation

Troubles vasculaires : hypotension^d

^a Une fracture d'un membre inférieur n'a pas été rapportée en ces termes, mais cette expression a été choisie comme terme générique pour regrouper une fracture du fémur et une fracture du tibia.

^b Est regroupée sous ce terme générique la nervosité.

^c Sont regroupées sous ce terme générique l'influenza, la rhinopharyngite, la pharyngite streptococcique, la trachéite bactérienne, la rhinite, la laryngite, l'infection des voies respiratoires supérieures d'origine virale, la pharyngite, la laryngotrachéite infectieuse aiguë et l'amygdalite.

^d Est regroupée sous ce terme générique la baisse de la pression artérielle diastolique.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Les Tableaux 5 et 6 rendent compte des paramètres analytiques et autres données quantitatives évalués indépendamment des effets indésirables dans le cadre des essais cliniques.

Tableau 5. Nombre de patients satisfaisant aux critères définissant des valeurs hématologiques susceptibles d'avoir une certaine portée clinique*

Paramètre	n/N (%)
Plaquettes	7/96 (7,3)
Polynucléaires neutrophiles	37/96 (38,5)

*Critère définissant des valeurs susceptibles d'avoir une certaine portée clinique :

Plaquettes : < 75 x 10⁹/L

Polynucléaires neutrophiles : sujets âgés de 0 à 14 jours ou de plus de 180 jours : < 1,5 x 10⁹/L; sujets âgés de 15 à 179 jours : < 1 x 10⁹/L

Tableau 6. Nombre de patients satisfaisant aux critères définissant des valeurs chimiques susceptibles d'avoir une certaine portée clinique*

Paramètre	n/N (%)
Alanine aminotransférase (ALT)	15/97 (15,5)
Aspartate aminotransférase (AST)	15/97 (15,5)

Phosphatases alcalines	6/96 (6,3)
Bilirubine	13/97 (13,4)
Troponine I	5/32 (15,6)

*Critère définissant des valeurs susceptibles d'avoir une certaine portée clinique :

ALT : > 150 U/L

AST : > 180 U/L

Phosphatases alcalines : > 675 U/L

Bilirubine : >33,4 µmol/L

Troponine I : > 50 ng/L

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience acquise avec Zolgensma après sa mise en marché et ont été signalés spontanément ou rapportés dans la littérature. Comme ils ont été signalés de façon volontaire, il est impossible d'en estimer précisément la fréquence; ils sont donc considérés comme étant de fréquence inconnue.

Tableau 7. Effets indésirables signalés spontanément ou rapportés dans la littérature (fréquence inconnue)

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique
Microangiopathie thrombotique
Troubles hépatobiliaires
Insuffisance hépatique/atteinte hépatique aiguë

Insuffisance hépatique/atteinte hépatique aiguë

Des cas d'insuffisance hépatique ou d'atteinte hépatique aiguë ont été rapportés depuis que le médicament est commercialisé. Les patients ont parfois dû être hospitalisés, ont quelquefois montré des signes et des symptômes de dysfonctionnement hépatique (p. ex., ictère, coagulopathie, hyperammoniémie), mais se sont rétablis au terme d'un traitement par la prednisolone (voir la section 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Microangiopathie thrombotique

Depuis que Zolgensma est commercialisé, des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés après l'administration de ce médicament par perfusion (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique). La MAT se caractérise par une thrombocytopénie, une anémie hémolytique mécanique et une atteinte rénale aiguë. Les cas signalés se sont déclarés environ une semaine après l'administration de Zolgensma. Certains patients ont dû être hospitalisés et recevoir des transfusions de plaquettes.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

Vaccinations

Aucun vaccin vivant ne doit être administré aux patients prenant un corticostéroïde à une dose immunosuppressive. Dans la mesure du possible, adapter le calendrier de vaccination du patient de façon à permettre le traitement par la prednisolone (ou l'équivalent) avant et après la perfusion de Zolgensma (voir la section 4.1 Considérations posologiques). La vaccination prophylactique saisonnière contre le virus respiratoire syncytial (VRS) est autorisée.

Agents ciblant l'amyotrophie spinale 5q

L'efficacité et l'innocuité de l'emploi de Zolgensma avec d'autres agents ciblant l'AS 5q n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets de Zolgensma sur les résultats d'épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'onasemnogène abéparavec est un produit de thérapie génique destiné à introduire une copie fonctionnelle du gène de survie du motoneurone 1 (*SMN1*) dans les cellules transduites afin de s'attaquer à la principale cause monogénique de l'amyotrophie spinale (AS). Grâce à cette source de remplacement d'expression de la protéine SMN dans les motoneurones, ce médicament devrait favoriser la survie et la fonction des motoneurones transduits.

L'onasemnogène abéparavec est un vecteur VAA recombinant non répliquant qui utilise la capsid du VAA9 pour transmettre un transgène *SMN1* humain stable et pleinement fonctionnel. Le gène *SMN1* présent dans l'onasemnogène abéparavec est conçu pour résider sous forme d'ADN épisomal dans le noyau des cellules transduites et devrait être exprimé de manière stable pendant une période prolongée dans les cellules post-mitotiques. Le transgène est implanté dans les cellules cibles sous la forme d'une molécule à double brin auto-complémentaire. L'expression transgénique est régulée par un promoteur constitutif (hybride de l'activateur du cytomégalovirus et de l'actine β du poulet), qui devrait permettre une expression continue et soutenue de la protéine SMN.

10.2 Pharmacodynamie

Il n'existe aucune donnée d'importance clinique sur les propriétés pharmacodynamiques de l'onasemnogène abéparavec.

10.3 Pharmacocinétique

Excrétion du vecteur : Des études sur l'excrétion du vecteur contenu dans l'onasemnogène abéparavec, visant à évaluer la quantité de ce vecteur éliminée dans la salive, l'urine et les selles, ont été réalisées à partir d'échantillons prélevés chez 5 patients atteints d'AS de type 1 ayant participé à une étude de phase I.

Après sa perfusion, l'onasemnogène abéparavec a été excrété dans la salive, l'urine et les selles. L'onasemnogène abéparavec a été principalement éliminé dans les selles, et la majeure partie du médicament l'a été dans les 30 jours suivant l'administration de la dose. Les concentrations d'onasemnogène abéparavec retrouvées dans l'urine et la salive ont culminé le lendemain de la perfusion et ont diminué par la suite.

Biodistribution : La biodistribution du médicament a été évaluée chez 2 patients décédés 5,7 mois et 1,7 mois, respectivement, après avoir reçu par perfusion une dose de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'onasemnogène abéparavec. Dans l'un et l'autre de ces cas, la plus importante concentration de l'ADN du vecteur a été retrouvée dans le foie. La présence d'ADN du vecteur a également été détectée dans la rate, le cœur, le pancréas, les ganglions inguinaux, les muscles squelettiques, les nerfs périphériques, les reins, les poumons, les intestins, les gonades (masculines et féminines), la moelle spinale, le cerveau et le thymus. L'immunomarquage de la protéine SMN a permis de confirmer son expression généralisée dans les motoneurons spinaux, les cellules neuronales et gliales du cerveau, le cœur, le foie, les muscles squelettiques et d'autres tissus analysés.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

- Zolgensma est expédié et fourni à l'état congelé (≤ -60 °C) dans des flacons transparents.
- Placer immédiatement le produit au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) après sa réception.
- Zolgensma demeure stable pendant 14 jours après sa réception lorsqu'il est conservé à une température de 2 à 8 °C.
- NE PAS RECONGELER.
- Le produit doit être utilisé dans les 14 jours suivant sa réception.

Une fois que la dose prescrite est aspirée dans la seringue, Zolgensma doit être perfusé dans les 8 heures qui suivent (voir la section 4.4 Administration). Après la perfusion, ou après 8 heures si la dose préparée de Zolgensma n'a pas été perfusée, jeter la seringue renfermant le vecteur conformément aux lignes directrices de l'établissement sur les déchets biologiques dangereux (voir la section Précautions particulières d'élimination ci-après).

Zolgensma doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

Précautions particulières d'élimination

Toute quantité inutilisée de Zolgensma et les déchets qui contiennent Zolgensma ou qui y ont été exposés doivent être jetés conformément aux lignes directrices de l'établissement sur les déchets biologiques dangereux (voir la section 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Incompatibilités

Zolgensma ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux.

Directives d'utilisation et de manipulation

Chaque flacon est destiné à un usage unique.

Prendre les précautions appropriées pour la manipulation et la mise au rebut de Zolgensma :

- Manipuler Zolgensma dans des conditions d'asepsie.
- Porter un équipement de protection individuelle (c.-à-d., gants, lunettes de protection et blouse de laboratoire à manches longues) lors de la manipulation et de l'administration de Zolgensma. Les professionnels de la santé ne doivent pas manipuler ni administrer Zolgensma s'ils ont sur la peau des coupures ou des égratignures qui leur font courir un risque d'exposition.
- Éponger tout déversement de Zolgensma avec des compresses de gaze absorbante et désinfecter la surface souillée. Jeter tout le matériel de nettoyage conformément aux lignes directrices de l'établissement sur les déchets biologiques dangereux.
- Jeter tout le matériel qui a ou pourrait avoir été en contact avec Zolgensma (p. ex., flacons, seringues, aiguilles, gaze, tampons, gants et champs) conformément aux lignes directrices de l'établissement sur les déchets biologiques dangereux.

Manipulation des déchets corporels du patient

Une excrétion du vecteur de Zolgensma se produit principalement par les déchets corporels. Informer les personnes qui s'occupent du patient de la façon appropriée de manipuler ses selles. Le port de gants de protection et une hygiène des mains rigoureuse s'imposent en cas de contact direct avec les déchets corporels du patient pendant au moins 1 mois après la perfusion de Zolgensma. Les couches jetables doivent être mises dans un sac à déchets scellé et jetées dans les ordures ménagères. Les couches réutilisables sont à éviter dans le premier mois suivant la perfusion de Zolgensma.

Exposition accidentelle

Éviter l'exposition accidentelle à Zolgensma.

Si la peau est accidentellement exposée à Zolgensma, laver soigneusement la région touchée à l'eau savonneuse pendant au moins 15 minutes. En cas de contact oculaire, rincer à fond chaque œil touché avec de l'eau pendant au moins 15 minutes. En cas de piqûre accidentelle avec l'aiguille, consulter les lignes directrices de l'établissement en matière de biosécurité et communiquer avec le service de santé sur les lieux, au besoin.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Onasemnogène abéparavec

Nom chimique : ADN (vecteur viral adéno-associé de sérotype 9 synthétique [scAAV9.CB.hSMN] ciblant la protéine de survie du motoneurone humaine)

Formule de structure : L'onasemnogène abéparavec est un vecteur viral adéno-associé de sérotype 9 (VAA9) recombinant non répliquant contenant le gène de survie du motoneurone (SMN) humain sous le contrôle du promoteur hybride de l'activateur du cytomégalovirus (CMV) et de l'actine β du poulet (CB). L'une des 2 répétitions terminales inversées du vecteur VAA a été modifiée pour favoriser l'hybridation intramoléculaire du transgène, formant ainsi un transgène à double brin prêt pour la transcription.

Propriétés physicochimiques : Solution claire à légèrement opaque, incolore ou blanc très pâle
pH : de 7,7 à 8,3

Caractéristiques du produit :

L'onasemnogène abéparavec est un vecteur VAA recombinant non répliquant qui utilise la capsid du VAA9 pour transmettre un transgène *SMN* humain stable et pleinement fonctionnel.

14 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de Zolgensma chez les patients de moins de 8 mois atteints d'amyotrophie spinale (AS) été démontrée à partir des données de 3 études cliniques menées en mode ouvert, avec un seul groupe de sujets ayant reçu une seule dose de ce médicament.

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études

Tableau 8. Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'AS ayant participé aux essais cliniques

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
AVXS-101-CL-303 (terminée)	Essai multicentrique mené en mode ouvert auprès d'un seul groupe et portant sur l'administration d'une dose unique	$1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Dose unique administrée par voie intraveineuse Arrêt de l'étude à l'âge de 18 mois	n = 22	3,7 mois (de 0,5 à 5,9 mois)	Garçons : 45,5 % Filles : 54,5 %

AVXS-101-CL-101 (terminée)	Essai mené en mode ouvert dans un seul centre auprès d'un seul groupe et portant sur l'administration de doses croissantes	Cohorte 1 : $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg ^a Cohorte 2 : $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg ^b Dose unique administrée par voie intraveineuse Arrêt de l'étude 2 ans après l'administration de la dose	n = 15 Cohorte 1 : n = 3 Cohorte 2 : n = 12	4,0 mois (de 0,9 à 7,9 mois)	Garçons : 40,0 % Filles : 60,0 %
AVXS-101-CL-304 (en cours)	Essai multicentrique mené en mode ouvert auprès d'un seul groupe et portant sur l'administration d'une dose unique	$1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Dose unique administrée par voie intraveineuse Arrêt de l'étude à l'âge de 18 mois (patients ayant 2 copies du gène SMN2) ou de 24 mois (patients ayant 3 copies du gène SMN2)	n = 29 Cohorte 1 (2 copies du gène SMN2) : n = 14 Cohorte 2 (3 copies du gène SMN2) : n = 15	Sujets ayant 2 copies du gène SMN2 : 20,6 jours (de 8 à 34 jours) Sujets ayant 3 copies du gène SMN2 : 28,7 jours (de 9 à 43 jours)	Sujets ayant 2 copies du gène SMN2 Garçons : 28,6 % Filles : 71,4 % Sujets ayant 3 copies du gène SMN2 Garçons : 40 % Filles : 60 %

^a Dose faible telle qu'elle a été mesurée par PCR quantitative

^b Dose thérapeutique proposée telle qu'elle a été mesurée directement par une technique validée de PCR numérique par gouttelettes (droplet digital PCR [ddPCR])

14.2 Résultats des études

AVXS-101-CL-303 : étude de phase III menée chez des sujets atteints d'AS de type 1, porteurs de 2 copies du gène SMN2

L'étude CL-303 était un essai multicentrique de phase III, mené en mode ouvert auprès d'un seul groupe de sujets devant recevoir une seule dose de Zolgensma ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg), qui a servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce médicament administré par voie intraveineuse à des sujets (n = 22) atteints d'AS de type 1 symptomatiques et porteurs d'une délétion biallélique du gène de survie du motoneurone 1 (SMN1) et de 2 copies du gène SMN2, sans mutation du gène modificateur SMN2 (c.859G>C). Au moment de l'administration du médicament, les sujets étaient âgés de 0,5 à 5,9 mois et pesaient entre 3,9 et 7,5 kg.

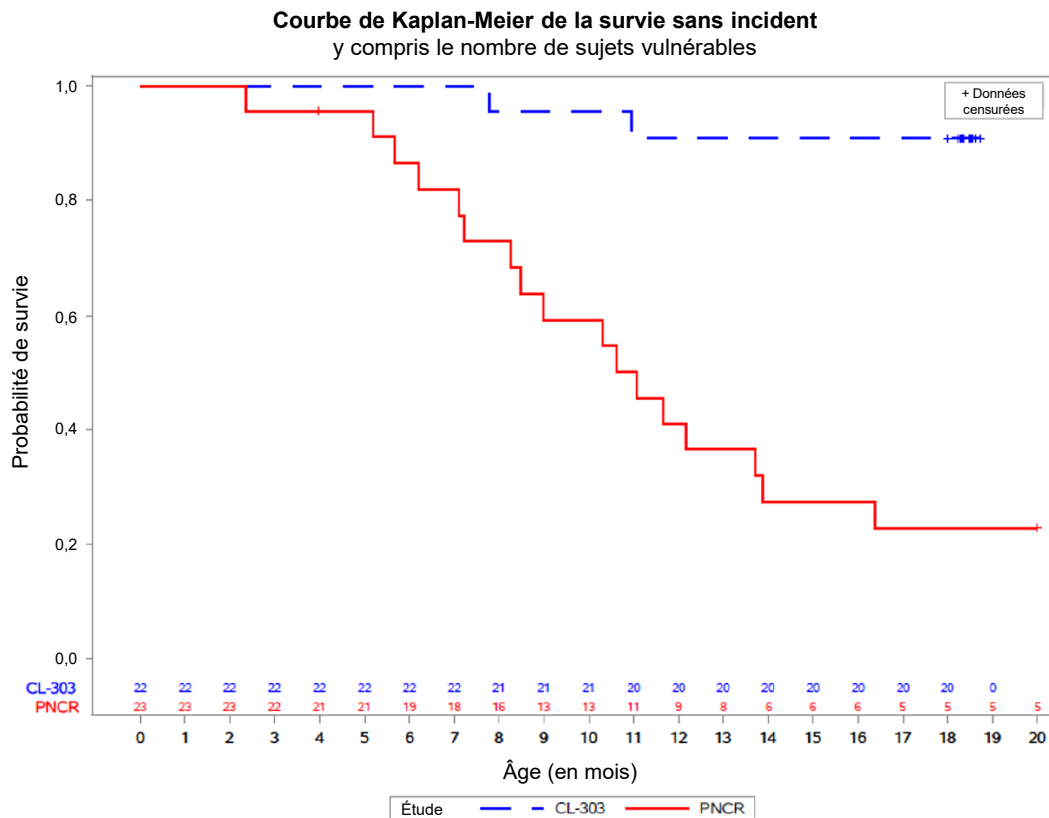
Les paramètres d'évaluation principaux de l'efficacité étaient les suivants : i) la proportion de sujets capables de rester assis sans soutien pendant 30 secondes au moins lors de la visite prévue à l'âge de 18 mois; et ii) le taux de survie à l'âge de 14 mois. Pour satisfaire le premier paramètre, le sujet devait être capable de rester assis, le dos droit et en tenant bien sa tête pendant au moins 30 secondes conformément aux échelles de développement du nourrisson et du bambin de Bayley (version 3), avec

enregistrement vidéo à l'appui. Par « survie » on entendait l'absence de décès ou de ventilation prolongée (c.-à-d., trachéotomie ou besoin d'assistance respiratoire pendant au moins 16 heures par jour [technique non effractive de ventilation assistée] durant 14 journées consécutives ou plus en l'absence de maladie réversible aiguë, exception faite de la ventilation périopératoire).

Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient les suivants : i) la proportion de sujets qui continuaient à se développer; et ii) la proportion de sujets de 18 mois qui pouvaient se passer de ventilation assistée. On considérait qu'un sujet continuait de se développer si, à l'âge de 18 mois, il pouvait supporter l'ingestion de liquides clairs et maintenir son poids (au-delà du troisième centile selon les normes de croissance de l'enfant établies par l'Organisation mondiale de la Santé en fonction de son âge et de son sexe) sans avoir besoin d'une gastrostomie ni de soutien nutritionnel par un moyen mécanique ou par une voie autre qu'orale.

Vingt sujets (90,9 %) avaient survécu sans incident (vivants et n'ayant pas besoin de ventilation prolongée) à l'âge de 14 mois (Figure 1). Trois sujets ont été retirés de l'étude; l'un d'eux est mort à l'âge de 7,8 mois des suites de l'évolution de sa maladie, un autre a dû être mis sous ventilation mécanique prolongée avant d'être retiré de l'étude à l'âge de 11,9 mois, alors que le troisième en a été retiré à l'âge de 18 mois pour cause d'effet indésirable.

Figure 1. Délai écoulé avant le décès ou la mise sous ventilation mécanique prolongée durant l'étude CL-303



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research (cohorte soumise à l'évolution naturelle de la maladie)

À la visite prévue à 18 mois, 13 sujets (59,1 %) réussissaient à demeurer assis sans soutien pendant au moins 30 secondes; un autre sujet y est parvenu à l'âge de 16 mois, mais cela ne s'est pas confirmé à la

visite prévue à 18 mois. Ces 14 patients (64 %) avaient 12,6 mois (âge médian; extrêmes : 9,2 et 18,6 mois) la première fois qu'ils ont réussi à demeurer assis sans soutien pendant au moins 30 secondes.

Le Tableau 9 rend compte de l'atteinte des étapes du développement moteur filmée sur vidéo chez les sujets de l'étude CL-303.

Tableau 9. Temps médian écoulé avant l'atteinte des autres étapes du développement moteur durant l'étude CL-303

Étape documentée sur vidéo	N ^{bre} de patients ayant franchi l'étape n/N (%)	Âge médian à l'atteinte de l'étape (en mois)
Maîtrise de la tête	17/20* (85)	6,8
Roulement dos-côté	13/22 (59)	11,5
Position assise sans soutien pendant au moins 10 secondes [‡]	14/22 (64)	13,9

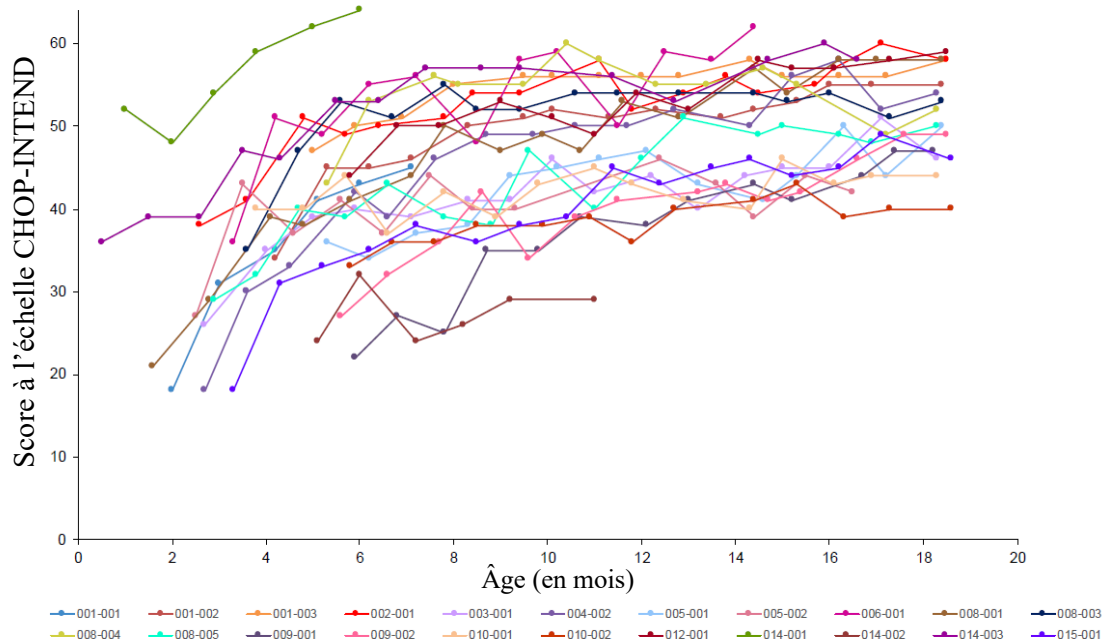
* Deux enfants pouvaient déjà maîtriser les mouvements de leur tête au début de l'étude selon l'évaluation du clinicien.

[‡] Définition de l'Organisation mondiale de la Santé.

Un sujet (4,5 %) était capable de marcher avec de l'aide à l'âge de 12,9 mois. Compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie, il n'était pas prévu que les sujets répondant aux critères d'admissibilité à l'étude parviennent à s'asseoir sans soutien. En outre, on s'attendait à ce que seulement quelque 25 % d'entre eux survivent (c.-à-d. restent en vie sans recours à une ventilation prolongée) au-delà de l'âge de 14 mois.

Une amélioration des fonctions motrices par rapport aux valeurs de départ a également été mesurée au moyen de l'échelle CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) (Figure 2). Au total, 21 sujets (95,5 %) ont obtenu un score ≥ 40 à l'échelle CHOP-INTEND. De ce nombre, 14 (64 %) ont enregistré un score ≥ 50 et 5 (23 %), un score ≥ 60 . En comparaison, les sujets atteints d'AS de type 1 qui ne reçoivent pas de traitement n'obtiennent généralement pas un score ≥ 40 .

Figure 2. Scores de développement moteur obtenus à l'échelle CHOP-INTEND durant l'étude CL-303



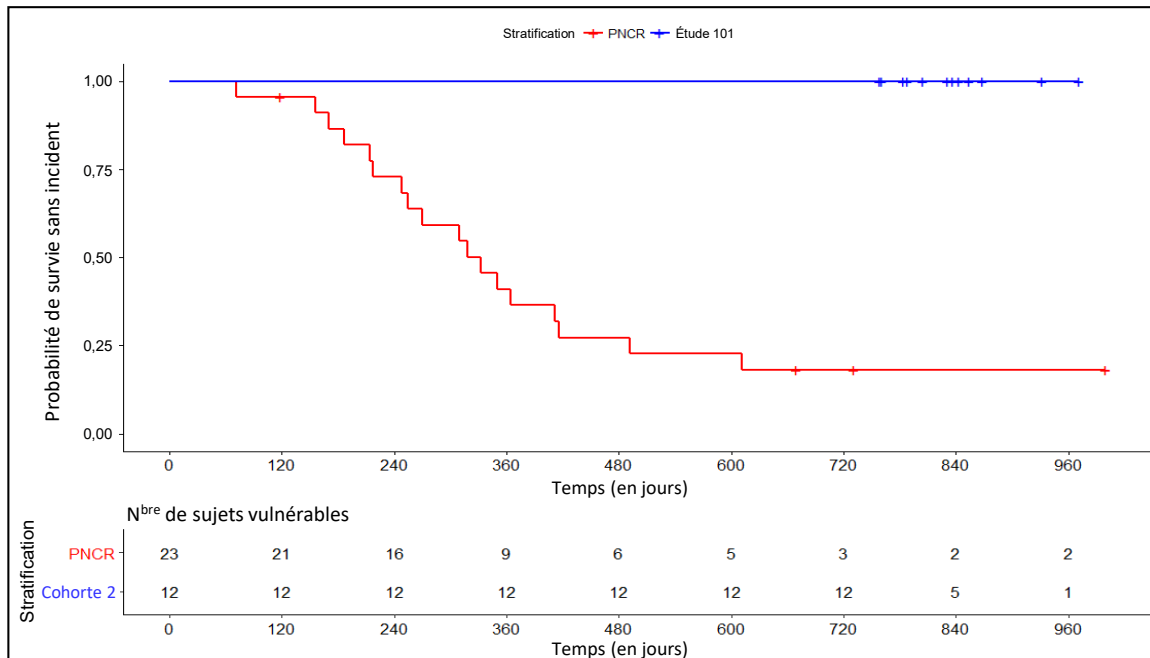
AVXS-101-CL-101 : étude de phase I menée chez des sujets atteints d'AS de type 1

L'étude AVXS-101-CL-101 était une étude de phase I, menée en mode ouvert dans un seul centre, avec un seul groupe de sujets (n = 12; cohorte 2), qui a servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de doses croissantes de Zolgensma administrées par voie intraveineuse à des sujets atteints d'AS de type 1 symptomatiques et porteurs d'une délétion biallélique du gène *SMN1* et de 2 copies du gène *SMN2*, sans mutation du gène modificateur *SMN2* (c.859G>C). Au moment de l'administration du médicament, les sujets étaient âgés de 3,4 mois en moyenne (extrêmes : 0,9 et 7,9 mois).

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans incident, la définition donnée à ce paramètre correspondant à celle utilisée pendant l'étude CL-303. Un des paramètres d'évaluation secondaire était le franchissement de seuils de développement d'importance clinique.

Tous les sujets de la cohorte 2 étaient toujours en vie à l'âge de 14 mois et n'avaient connu aucun incident; il en était de même à la fin de l'étude (24 mois après l'administration de la dose (Figure 3)).

Figure 3. Temps écoulé avant le décès ou la mise sous ventilation prolongée durant l'étude CL-101



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research (cohorte soumise à l'évolution naturelle de la maladie)

Lors de l'évaluation de suivi réalisée 24 mois après le traitement, 10 sujets (83,3 %) étaient capables de demeurer assis sans soutien pendant au moins 10 secondes, 9 sujets (75,0 %) étaient en mesure de le faire pendant au moins 30 secondes, tandis que 2 sujets (16,7 %) pouvaient se tenir debout et marcher sans aide.

AVXS-101-CL-304 : étude de phase III menée chez des sujets atteints d'AS présymptomatique chez lesquels l'évolution vers l'AS était prévisible

L'étude CL-304 est un essai de phase III multicentrique présentement mené en mode ouvert auprès d'un seul groupe de sujets et portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique de Zolgensma ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) chez des nouveau-nés (âgés de 6 semaines ou moins) ne présentant encore aucun symptôme, dont l'évolution de l'état vers l'AS infantile est prévisible. Tous les sujets sont porteurs d'une délétion biallélique du gène *SMN1* et de 2 ($n = 14$; cohorte 1) ou 3 copies ($n = 15$; cohorte 2) du gène *SMN2*. Les données présentées sont celles qui ont été recueillies à la dernière visite ayant eu lieu avant la date limite de collecte des données, fixée au 31 décembre 2019. À cette date, les sujets de la cohorte 1 avaient entre 6 et 18,6 mois et participaient à l'étude depuis 10,5 mois en moyenne (extrêmes : 5,1 et 18,0 mois), tandis que les sujets de la cohorte 2 avaient entre 3,3 et 15,1 mois, et participaient à l'étude depuis 8,7 mois en moyenne (extrêmes : 2 et 13,9 mois).

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité de la cohorte 1 était la proportion de sujets capables de rester assis sans soutien pendant au moins 30 secondes à l'une ou l'autre des visites prévues jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 18 mois. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité de la cohorte 2 était la proportion de sujets capables de tenir debout sans soutien pendant au moins 3 secondes à l'une ou l'autre des visites prévues jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 24 mois.

Un des paramètres d'évaluation secondaire de l'efficacité de la cohorte 1 était la proportion de sujets toujours vivants à 14 mois et n'ayant pas besoin de ventilation prolongée (c.-à-d., trachéotomie ou

besoin d'assistance respiratoire pendant au moins 16 heures par jour [technique non effractive de ventilation assistée] durant 14 journées consécutives ou plus en l'absence de maladie réversible aiguë, exception faite de la ventilation périopératoire). Un des paramètres d'évaluation secondaire de l'efficacité de la cohorte 2 était la proportion de sujets capables de marcher seul, c'est-à-dire de faire cinq pas au moins, sans aide, en faisant preuve de coordination et d'équilibre à l'une ou l'autre des visites prévues jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 24 mois.

À la date limite fixée pour la collecte des données, aucun des sujets n'avait subi d'incident (c.-à-d., qu'ils étaient tous vivants et n'avaient pas besoin de ventilation prolongée). Dans la cohorte 1, 8 sujets (57,1 %) réussissaient à demeurer assis pendant au moins 30 secondes; ils avaient entre 5,7 et 11,8 mois quand ils y sont parvenus. Six sujets (42,9 %) n'ayant pas franchi ce cap avaient moins de 9,2 mois. De plus, 12 sujets (85,7 %) ont obtenu un score ≥ 60 à l'échelle CHOP-INTEND. Dans la cohorte 2, 4 sujets (26,7 %) réussissaient à se tenir debout sans soutien pendant au moins 3 secondes; ils avaient de 9,5 à 12,4 mois lorsqu'ils y sont arrivés. Onze sujets (73,3 %) n'ayant pas franchi ce cap avaient moins de 12,5 mois. En outre, 2 sujets (13,3 %) étaient capables de faire 5 pas au moins, sans aide; 13 sujets (86,7 %) n'ayant pas franchi ce cap étaient âgés entre 3,3 et 12,5 mois. Par ailleurs, 10 sujets (66,7 %) étaient capables de rester assis sans soutien pendant au moins 30 secondes; ils avaient entre 6,1 et 12 mois lorsqu'ils y sont parvenus. Cinq sujets (33,3 %) n'ayant pas franchi ce cap avaient entre 3,3 et 9,6 mois.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Biodistribution : La biodistribution de l'onasemnogène abéparavec chez la souris a été évaluée 3, 6 et 12 semaines après l'administration par injection intraveineuse d'une seule dose de cet agent ne dépassant pas 3×10^{14} vg/kg. L'onasemnogène abéparavec s'est distribué dans les tissus cibles que sont les neurones de la moelle spinale et de l'encéphale, ainsi que dans de nombreux organes non ciblés tels que le foie, les poumons, la rate, les glandes surrénales, le thymus, les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et les organes reproducteurs, comme l'a démontré la présence du génome du vecteur ou de l'ARNm codant pour la protéine SMN. La biodistribution de l'onasemnogène abéparavec a été similaire chez le singe.

Toxicologie générale : Lors des études menées chez la souris pour évaluer la toxicité d'une dose unique, les doses administrées par injection intraveineuse étudiées allaient de $7,9 \times 10^{13}$ à $3,91 \times 10^{14}$ vg/kg; le cœur et le foie ont été les principaux organes cibles des effets toxiques du médicament. Les manifestations liées à l'onasemnogène abéparavec observées dans les ventricules cardiaques comprenaient une inflammation, un œdème et une fibrose liés à la dose. Une inflammation, des thromboses, une dégénérescence ou une nécrose myocardiques ainsi qu'une fibroplasie ont été constatées dans les oreillettes. La toxicité hépatique s'est notamment caractérisée par une hypertrophie hépatocellulaire, une activation des cellules de Kupffer et une nécrose hépatocellulaire diffuse. Une inflammation pulmonaire a été rapportée. La mortalité liée au traitement a été imputée à une thrombose auriculaire qui s'est produite après l'administration de doses de $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg et plus. Les observations faites dans le myocarde ventriculaire à la suite de l'administration d'onasemnogène abéparavec se sont produites à toutes les doses étudiées, de sorte qu'il a été impossible de déterminer la dose sans effet nocif observé (DSENO). Les observations de nature hépatique ont été

relevées à des doses égales ou supérieures à $1,5 \times 10^{14}$ vg/kg (ce qui correspond à peu près à la dose clinique normalisée en fonction du poids).

Au cours d'une étude de 2 semaines non conforme aux bonnes pratiques de laboratoire réalisée chez des macaques de Buffon, l'administration par voie intrathécale d'une dose unique de 3×10^{13} vg d'onasemnogène abéparavec par animal, sans corticothérapie, a provoqué 2 semaines plus tard des modifications asymptomatiques des ganglions spinaux ayant pris la forme d'une inflammation multifocale minime ou marquée des cellules mononucléées, parfois accompagnée d'une satellitose neuronale, d'une nécrose neuronale ou d'une perte totale des neurones associée à une rare minéralisation. Six semaines après l'injection par voie intrathécale d'une seule dose de 6×10^{13} vg d'onasemnogène abéparavec, des modifications similaires aux ganglions spinaux (à des doses de $1,2 \times 10^{13}$ vg/animal ou plus), dont une dégénérescence ou une satellitose neuronales dans la corne grise antérieure de la moelle spinale, ont été observées chez deux mâles. De plus, des modifications microscopiques ont été notées dans le cœur (infiltrat de cellules mélangées et hémorragie dans l'oreillette droite) d'un animal, dans le cerveau et le cervelet (dégénérescence axonale, dégénérescence ou satellitose neuronales, ou gliose) de deux autres animaux ayant reçu au moins $1,2 \times 10^{13}$ vg d'onasemnogène abéparavec chacun et dans le foie (infiltrat de cellules mononucléées et nécrose des hépatocytes) d'animaux traités par cet agent 6 semaines après qu'il leur ait été injecté par voie intrathécale. Pendant cette étude, il a été impossible de déterminer la dose sans effet nocif observé (DSENO).

Cancérogénicité : Le pouvoir carcinogène de l'onasemnogène abéparavec n'a fait l'objet d'aucune étude.

Génotoxicité : Le pouvoir génotoxique de l'onasemnogène abéparavec n'a fait l'objet d'aucune étude, pas plus que la possibilité que cet agent s'intègre dans le génome de l'hôte.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Les effets toxiques de l'onasemnogène abéparavec sur la reproduction et le développement n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Aucune étude vérifiant la possibilité que l'onasemnogène abéparavec s'intègre à la lignée germinale n'a été effectuée. Notons que des séquences d'ADN vecteur et l'ARNm codant pour la protéine SMN ont été détectés dans les ovaires et les testicules de souris 3, 6 et 12 semaines après l'injection par voie intraveineuse de doses d'onasemnogène abéparavec pouvant aller jusqu'à 3×10^{14} vg/kg. L'ARNm codant pour la protéine SMN a aussi été détecté dans les testicules de singes 12 mois après l'injection par voie intrathécale de doses de 2×10^{13} vg/kg d'onasemnogène abéparavec.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Pr ZOLGENSMA^{MD}

Onasemnogène abéparovec

Lisez ce qui suit attentivement avant que votre enfant reçoive **Zolgensma**^{MD}. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de la maladie et du traitement de votre enfant avec votre professionnel de la santé et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Zolgensma** sont disponibles.

Pourquoi Zolgensma est-il utilisé?

Zolgensma est un type de médicament appelé *thérapie génique*. L'ingrédient actif qu'il contient, l'onasemnogène abéparovec, renferme du matériel génétique humain.

Zolgensma est utilisé pour traiter les bébés et les jeunes enfants qui souffrent d'une maladie héréditaire rare, mais grave, appelée *amyotrophie spinale* (AS).

Comment Zolgensma agit-il?

Zolgensma fournit une copie pleinement fonctionnelle du gène de survie du motoneurone 1 (*SMN1*), ce qui aide les cellules à produire la protéine SMN nécessaire à la survie des nerfs qui commandent les muscles (motoneurones). Les patients traités par Zolgensma ont obtenu des améliorations par rapport à l'évolution habituelle de l'AS. Le traitement leur a évité la mort ou un besoin permanent d'aide pour respirer, et leur a permis d'atteindre des étapes importantes du développement moteur (p. ex., maîtrise de la tête, position assise et position debout).

Quels sont les ingrédients de Zolgensma?

Ingrédient médicinal : onasemnogène abéparovec

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique (pour équilibrer le pH), chlorure de magnésium, chlorure de sodium, eau pour injection, poloxamère 188, trométhamine.

Zolgensma est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Zolgensma est une solution limpide ou légèrement trouble, administrée en perfusion (goutte à goutte dans une veine). Chaque flacon de Zolgensma contient de l'onasemnogène abéparovec à une concentration nominale de 2×10^{13} vg/mL.

Zolgensma ne doit pas être utilisé si :

Votre enfant est allergique à l'onasemnogène abéparovec ou à tout autre ingrédient mentionné dans le présent feuillet.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée de Zolgensma, discutez avec votre professionnel de la santé avant que votre enfant reçoive Zolgensma. Informez-le de toutes les maladies et de tous les problèmes de santé de votre enfant.

Mises en garde :

Avant de procéder au traitement, le professionnel de la santé vérifiera si le sang de votre enfant contient des anticorps dirigés contre une partie de ce médicament afin de déterminer si ce médicament lui convient.

Troubles du foie

Si votre enfant a déjà souffert de troubles du foie, discutez-en avec le professionnel de la santé avant que votre enfant reçoive ce médicament. Zolgensma peut entraîner une réponse immunitaire qui pourrait endommager le foie.

Infections

Si votre enfant contracte une infection (comme un rhume, la grippe ou une bronchiolite) avant ou après le traitement par Zolgensma, il risque de présenter d'autres problèmes encore plus graves. Vous devez surveiller l'apparition de tout signe d'une possible infection, comme une toux, une respiration sifflante, des éternuements, un écoulement nasal, un mal de gorge ou de la fièvre. Communiquez avec le professionnel de la santé sans tarder si vous remarquez la présence de l'un ou l'autre de ces signes chez votre enfant.

Risque de saignement et de problèmes de coagulation du sang

Zolgensma peut abaisser le nombre de plaquettes, un certain type de cellule, dans le sang (un trouble appelé *thrombocytopénie*). Après l'administration de Zolgensma, les signes possibles d'une baisse du nombre de plaquettes à surveiller chez votre enfant sont notamment une tendance anormale aux ecchymoses (« bleus »), la présence de sang dans l'urine ou les selles et des saignements de nez (voir la rubrique **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Zolgensma?** pour obtenir plus de détails).

Des problèmes de coagulation du sang (caillots de sang) dans les petits vaisseaux sanguins (microangiopathie thrombotique) ont été signalés chez certains patients environ une semaine après le traitement par Zolgensma. Ces problèmes sont survenus en même temps qu'une baisse du nombre de globules rouges et du nombre de cellules qui permettent la coagulation (plaquettes sanguines) du sang. Ces caillots pourraient nuire aux reins de votre enfant. Le professionnel de la santé de votre enfant pourrait vérifier les cellules sanguines (plaquettes) et la tension artérielle de votre enfant. Une fois que votre enfant aura reçu Zolgensma, les signes à surveiller sont des ecchymoses qui apparaissent facilement, des convulsions, de la fièvre et une diminution de la quantité d'urine (voir la rubrique **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Zolgensma?** pour obtenir plus de détails).

Problèmes cardiaques

Zolgensma peut augmenter le taux sanguin d'une protéine spécifique du cœur appelée *troponine I*. Une telle hausse pourrait indiquer la présence d'une lésion au cœur. Vous devez rester à l'affût de signes comme une coloration grisâtre ou bleutée de la peau, une difficulté à respirer et ou une enflure des bras, des jambes ou de l'abdomen après que votre enfant a reçu Zolgensma (voir la rubrique **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Zolgensma?** pour obtenir plus de détails).

Renseignements supplémentaires à l'intention des parents ou de l'aidant :

Analyses sanguines régulières

On fera une prise de sang à votre enfant avant de lui administrer Zolgensma pour vérifier le fonctionnement de son foie. On lui prélèvera d'autres échantillons de sang à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois après le traitement par Zolgensma afin de surveiller toute augmentation des taux d'enzymes hépatiques.

On fera une prise de sang à votre enfant avant de lui administrer Zolgensma pour vérifier le nombre de plaquettes et le taux de troponine I dans son sang. Après le traitement, on prélèvera d'autres

échantillons du sang de votre enfant à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois afin de surveiller tout changement possible dans le nombre de plaquettes et le taux de troponine I dans son sang.

AS au stade avancé

Zolgensma peut « sauver » les motoneurons vivants, mais ne peut pas faire revivre ceux qui sont déjà morts. Les enfants qui présentent des symptômes légers ou modérés de l'AS (comme l'absence de réflexes ou une perte de tonus musculaire) pourraient avoir assez de motoneurons vivants pour que le traitement par Zolgensma leur procure des bienfaits importants. Zolgensma ne fonctionnera peut-être pas aussi bien chez les enfants qui présentent une grave faiblesse musculaire ou une paralysie, qui ont des problèmes respiratoires et sont incapables d'avaler ou qui ont une importante malformation (comme une anomalie cardiaque). Les chances d'obtenir des améliorations avec un traitement par Zolgensma semblent moins bonnes quand ces signes sont présents. Le professionnel de la santé déterminera si votre enfant devrait recevoir Zolgensma.

Soins d'hygiène

Votre enfant éliminera la substance active contenue dans Zolgensma dans ses déchets corporels (selles, urine). En tant que parents/personnes prenant soin de votre enfant, vous devez suivre des mesures d'hygiène additionnelles pendant au moins 1 mois après l'administration de Zolgensma à votre enfant. Portez des gants de protection lorsque vous entrez en contact direct avec l'urine ou les selles de votre enfant et lavez-vous ensuite soigneusement les mains à l'eau chaude savonneuse ou avec un désinfectant pour les mains à base d'alcool. Utilisez un sac doublé pour jeter les couches souillées et autres déchets. Les couches jetables peuvent quand même être mises dans les ordures ménagères. Il ne faut pas employer de couches réutilisables pendant le premier mois qui suit le traitement par Zolgensma.

Communiquez avec le médecin ou l'infirmière de votre enfant si vous avez des questions.

Informez le professionnel de la santé de tous les produits de santé utilisés par votre enfant, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

À ce jour, il n'y a aucun médicament connu pour interagir avec Zolgensma.

Prednisolone

Votre enfant sera également traité par un médicament appelé *prednisolone* (voir la rubrique **Comment Zolgensma est-il administré?**) avant et après son traitement par Zolgensma. La prednisolone est un type de médicament appelé *corticostéroïde* qui aidera à traiter les dommages au foie qui pourraient survenir après l'administration de Zolgensma. Le professionnel de la santé décidera si votre enfant doit être traité par de la prednisolone ou un autre corticostéroïde.

Vaccination

Comme les corticostéroïdes peuvent perturber le système immunitaire, **le professionnel de la santé pourrait décider de retarder l'administration de certains vaccins** pendant la période où votre enfant reçoit la prednisolone ou un autre corticostéroïde. Communiquez avec le professionnel de la santé de votre enfant si vous avez des questions.

Comment Zolgensma est-il administré?

Zolgensma sera administré par un professionnel de la santé ayant reçu une formation sur l'administration d'une thérapie génique dans le traitement de l'AS.

Votre enfant recevra Zolgensma par voie intraveineuse (dans une veine) sous forme d'une perfusion (goutte à goutte) unique sur une période de 1 heure.

Dose habituelle :

La quantité de Zolgensma que votre enfant recevra sera calculée en fonction de son poids. La dose est calculée en unités appelées *génomés de vecteur*.

La dose recommandée est de $1,1 \times 10^{14}$ génomes de vecteur par kilogramme (kg) de poids corporel.

Zolgensma sera administré UNE SEULE FOIS à votre enfant.

Votre enfant recevra également un traitement par de la prednisolone (ou un autre corticostéroïde) par voie orale (par la bouche). Ce traitement débutera 24 heures avant l'administration de Zolgensma. La dose de prednisolone dépendra du poids de votre enfant. La dose quotidienne recommandée est de 1 mg par kg de poids corporel. Le professionnel de la santé de votre enfant calculera la bonne dose totale à administrer à votre enfant.

Après le traitement par Zolgensma, votre enfant recevra de la prednisolone tous les jours pendant environ 2 mois jusqu'à ce que ses taux d'enzymes hépatiques redescendent à un niveau acceptable. La dose de prednisolone administrée à votre enfant sera réduite progressivement jusqu'à ce que le traitement puisse être complètement arrêté. **Le traitement par la prednisolone ne doit pas être arrêté brusquement.** Le professionnel de la santé de votre enfant vous expliquera quand et comment il mettra fin à ce traitement pour votre enfant.

Si vous avez des questions au sujet de l'utilisation de Zolgensma ou de la prednisolone, veuillez les poser au professionnel de la santé de votre enfant.

Surdosage :

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage de Zolgensma.

Si vous pensez que votre enfant a reçu une trop grande quantité de Zolgensma, communiquez immédiatement avec son médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si votre enfant ne présente pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si votre enfant ne peut recevoir Zolgensma au moment prévu, parlez-en avec son professionnel de la santé afin que Zolgensma puisse être administré dès que possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Zolgensma?

Comme tous les médicaments, Zolgensma peut causer des effets secondaires, mais pas nécessairement chez tous les patients.

Consultez le médecin ou l'infirmière de votre enfant si des effets secondaires apparaissent. Ceux-ci peuvent comprendre :

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (aminotransférases) décelée lors des analyses sanguines
- Fièvre

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vomissements

- Diminution du nombre de plaquettes décelée lors des analyses sanguines

Lorsque Zolgensma sera administré à votre enfant, il est possible que celui-ci ressente des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec son professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS			
Ecchymoses (« bleus ») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si votre enfant se blesse, sang dans l'urine ou les selles, saignements de nez (signes d'un faible nombre de plaquettes dans le sang)			√
Coloration grisâtre ou bleutée de la peau, difficulté à respirer (p. ex., respiration rapide ou essoufflement), enflure des bras, des jambes ou de l'abdomen (signes de possibles problèmes cardiaques)			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Ecchymoses qui apparaissent facilement, convulsions, diminution de la quantité d'urine (signes de microangiopathie thrombotique)			√
Peau ou yeux jaunâtres, irritabilité/humeur grincheuse, abdomen enflé, augmentation anormale du sommeil (signes d'atteinte/insuffisance hépatique)			√

Si votre enfant présente un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber ses activités quotidiennes, consultez son professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

La gestion et la conservation de Zolgensma sont assurées par les professionnels de la santé. Voici quelques renseignements et consignes sur l'entreposage de Zolgensma :

- Les flacons sont expédiés à l'état congelé (à une température de -60 °C ou moins).
- Les flacons doivent être placés au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C) dans leur emballage d'origine dès leur réception. Le traitement par Zolgensma doit être administré dans les 14 jours suivant la réception des flacons.
- Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption (EXP) indiquée sur le flacon et sur la boîte. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Zolgensma :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.novartis.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au numéro sans frais 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 9 juin 2021

ZOLGENSMA est une marque déposée.