

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ génomes du vecteur solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

L'onasemnogene abeparvovec est un produit de thérapie génique qui exprime la protéine de survie des 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 β de poulet.

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

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon unidosé contient $1,2 \times 10^{14}$ génomes du vecteur (vg) d'onasemnogene abeparvovec dans 3 mL de solution. L'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec a une concentration nominale de 4×10^{13} vg/mL, et chaque flacon contient un volume extractible d'au moins 3 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide à légèrement opaque, incolore à blanc pâle avec un pH de 7,7 à 8,3 et une osmolarité de 390 à 430 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Itvisma est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1*, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

- recherche d'anticorps anti-AAV9 à l'aide d'un dosage validé de façon appropriée (voir rubrique 4.4),
- fonction hépatique : alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT), et bilirubine totale (voir rubrique 4.4),
- dosage de la créatinine, et
- numération formule sanguine (comprenant le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire) (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé que l'état de santé général des patients soit cliniquement stable avant l'injection (voir rubrique 4.4). Le profil bénéfice-risque d'Itvisma chez les patients présentant une insuffisance respiratoire, sous ventilation permanente, et/ou incapables de déglutir n'est pas établi.

Etant donné que le traitement persiste dans les cellules quiescentes, les patients ayant déjà été traités par onasemnogene abeparvovec (quelle que soit la voie d'administration) ne doivent pas être traités par Itvisma (voir rubrique 5.1).

Posologie

Itvisma est administré en dose unique de $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Traitement immunomodulateur

Pour diminuer la réponse immunitaire, une immunomodulation par corticoïdes est recommandée. Des augmentations des taux de transaminases hépatiques ou une diminution du taux de plaquettes peuvent se produire après le traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si possible, le calendrier de vaccinations du patient doit être adapté par rapport à l'administration concomitante de corticoïdes avant et après l'injection d'Itvisma (voir rubrique 4.5).

Le Tableau 1 présente le calendrier du traitement immunomodulateur recommandé avant et après l'injection.

Tableau 1 Traitement immunomodulateur recommandé avant et après l'injection

Avant l'injection	24 heures avant l'injection d'Itvisma	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale
Après l'injection	30 jours (incluant le jour d'administration d'Itvisma)	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale
	28 jours suivants : <i>Chez les patients dont les résultats ne montrent rien de significatif (examen clinique normal, taux de bilirubine totale normale, et chez les patients dont les taux d'ALAT et d'ASAT sont tous deux inférieurs à $2 \times$ la limite supérieure à la normale [LSN]) à la fin de la période de 30 jours :</i> ou <i>Chez les patients présentant des anomalies de la fonction hépatique à la fin de la période de 30 jours : poursuite de la corticothérapie jusqu'à ce que les taux d'ALAT et d'ASAT soient inférieurs à $2 \times$ LSN et que tous les autres paramètres (par exemple bilirubine totale) soient normalisés, avec ensuite un arrêt progressif sur 28 jours ou plus si besoin.</i>	Les corticoïdes systémiques doivent être arrêtés progressivement. Arrêt progressif de la prednisolone (ou équivalent si un autre corticoïde est utilisé), par exemple par paliers de 0,20 mg/kg/jour par semaine sur une période d'au moins 4 semaines pour la prednisolone orale. Corticoïdes systémiques (dose équivalente à 1 mg/kg/jour de prednisolone orale) Les corticoïdes systémiques doivent être arrêtés progressivement.

A tout moment, si les patients ne répondent pas de façon adéquate à l'équivalent d'1 mg/kg par jour de prednisolone orale, selon l'évolution clinique, un hépato-gastroentérologue doit être consulté rapidement et un ajustement du traitement immunomodulateur doit être envisagé, par exemple en augmentant la dose de corticoïdes, en prolongeant la durée ou en réduisant plus progressivement les doses pendant la période d'arrêt progressif de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Si la corticothérapie orale n'est pas tolérée ou est inefficace, 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 de corticoïdes après 30 jours doit être utilisée le cas échéant.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité d'Itvisma chez les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas été établies. Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé.

Insuffisance hépatique

Le traitement par Itvisma doit être envisagé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4). Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Itvisma chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés < 6 mois.

Population adulte

Aucune donnée d'étude clinique n'est disponible chez des patients âgés de 18 ans et plus.

Mode d'administration

Voie intrathécale. Le traitement doit être administré par voie intrathécale au moyen d'une ponction lombaire, par des professionnels de santé expérimentés dans la réalisation de ponctions lombaires.

- Avant l'administration de la dose, prélever le contenu du flacon dans la seringue, retirer l'air de la seringue, confirmer le volume de dose de 3 mL dans la seringue, mettre le capuchon sur la seringue et administrer au patient au point d'injection.
- Si justifié par l'état clinique du patient, une sédation doit être envisagée.
- Des techniques d'imagerie pour guider l'injection intrathécale peuvent être envisagées.
- Le patient doit être évalué avant et après l'injection intrathécale afin d'identifier d'éventuels risques liés à la ponction lombaire, et éviter des complications graves liées au geste.
- Avant l'administration, retirer 3 mL de liquide céphalorachidien (LCR) à l'aide d'une aiguille de ponction lombaire.
- Itvisma est administré en une injection intrathécale unique en bolus, sur une durée d'environ 1 à 2 minutes.
- Après l'injection intrathécale, il est recommandé (selon l'état clinique du patient) de mettre le patient en position de Trendelenburg (position allongée sur le dos déclive).

Pour les instructions détaillées concernant la préparation, la manipulation, les moyens d'éviter une exposition accidentelle et l'élimination du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Causes de report du traitement

En raison du risque de réponse immunitaire sévère, il est recommandé que l'état de santé général des patients soit cliniquement stable (par exemple hydratation et état nutritionnel, absence d'infection et état respiratoire) avant l'injection. Itvisma doit être différé chez les patients avec une infection, soit aiguë (par exemple respiratoire) ou chronique non contrôlée, jusqu'à ce que l'infection se soit résolue et que le patient soit cliniquement stable. Des signes ou symptômes cliniques d'infection ne doivent pas être présents au moment de l'injection.

Immunité pré-existante contre AAV9

Dans les études cliniques avec Itvisma, les patients devaient avoir des titres d'anticorps sériques anti-AAV9 $\leq 1:50$. La sécurité et l'efficacité d'Itvisma chez les patients avec des titres d'anticorps anti-AAV9 élevés n'ont pas été évaluées chez l'homme.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité, qui se manifeste généralement par des taux élevés d'ALAT et/ou d'ASAT, a été rapportée à la suite de l'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.8). Afin d'atténuer la potentielle élévation des aminotransférases, une corticothérapie par voie orale doit être administrée à tous les patients avant et après l'injection intrathécale. Cette hépatotoxicité d'origine immunitaire peut nécessiter un ajustement du traitement immunomodulateur, notamment une prolongation de la durée du traitement immunomodulateur, une augmentation de la dose ou une réduction plus progressive de la corticothérapie (voir rubrique 4.2).

Le risque d'atteinte hépatique pourrait être majoré chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante ou une hépatite virale aiguë. Les patients présentant des tests de la fonction hépatique élevés n'ont pas été étudiés dans des études cliniques avec l'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec.

Avant l'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec, la fonction hépatique doit être évaluée chez tous les patients par un examen clinique et des bilans biologiques. La fonction hépatique doit être surveillée pendant au moins 3 mois après l'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec, et à chaque fois que la situation clinique le nécessite. Les taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine totale doivent être évalués une fois par semaine pendant le premier mois suivant l'administration intrathécale d'onasemnogene abeparvovec et pendant toute la période de diminution progressive de la corticothérapie. Si, à la fin de la période de diminution progressive de la corticothérapie le patient est cliniquement stable et sans anomalies remarquables, la surveillance de la fonction hépatique doit être poursuivie toutes les deux semaines pendant un mois supplémentaire. La diminution progressive des corticoïdes systémiques ne doit pas être envisagée avant que les taux d'ASAT/ALAT soient inférieurs à $2 \times \text{LSN}$ (voir rubrique 4.2).

Les patients présentant une détérioration de leur fonction hépatique et/ou des signes ou symptômes d'une atteinte hépatique aiguë doivent rapidement consulter un spécialiste et être étroitement surveillés. En cas de suspicion d'une atteinte hépatique, des examens complémentaires (par exemple albumine, temps de prothrombine, TCA et INR) sont recommandés. Une consultation rapide avec un hépato-gastroentérologue est recommandée, si nécessaire.

Thrombopénie

Des diminutions transitoires du taux de plaquettes ont généralement été observées durant la première semaine suivant l'administration par injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec. Dans la majorité des cas, le taux de plaquettes était $> 75 \times 10^9/\text{L}$ et est revenu à la valeur initiale deux semaines après l'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec.

Une numération plaquettaire doit être réalisée avant l'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec et doit être contrôlée à intervalles réguliers par la suite, au moins une fois par semaine pendant le premier mois, et selon l'indication clinique, jusqu'à ce qu'il soit revenu à la valeur avant traitement.

Microangiopathie thrombotique

Une microangiopathie thrombotique (MAT) peut survenir. La MAT est caractérisée par une thrombopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une atteinte rénale aiguë. Une activation concomitante du système immunitaire (par exemple du fait d'une infection, vaccination) peut être un facteur contributif.

Il est recommandé une vigilance accrue aux signes et symptômes de la MAT, car la MAT peut entraîner une mise en jeu du pronostic vital ou une issue fatale.

La thrombopénie étant une caractéristique clé de la MAT, la numération plaquettaire doit être contrôlée à intervalles réguliers après l'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec, ainsi que les signes et symptômes de la MAT, tels que l'hypertension, la tendance aux ecchymoses, les convulsions ou une diminution de la production d'urine. Dans le cas où ces signes cliniques et symptômes surviennent en présence de thrombopénie, une évaluation diagnostique supplémentaire pour l'anémie hémolytique et le dysfonctionnement rénal doit être rapidement réalisée. Si des signes cliniques, des symptômes et/ou des résultats de laboratoire évocateurs d'une MAT apparaissent, un hématologue et/ou un néphrologue doit être consulté immédiatement pour une prise en charge de la MAT, selon l'évaluation clinique. Les patients et les aidants doivent être informés des signes et des symptômes de la MAT et qu'ils doivent consulter en urgence en cas d'apparition de tels symptômes.

Neuropathie périphérique sensitive

Des neuropathies périphériques sensitives sont survenues après l'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec. L'administration d'onasemnogene abeparvovec par injection intrathécale peut entraîner des symptômes sensitifs (par exemple, engourdissement, picotements, fourmillements ou douleurs aux bras, mains, jambes et/ou pieds), avec une apparition observée environ trois semaines après l'injection dans les études cliniques. Les symptômes nécessitant une prise en charge par des traitements additionnels peuvent persister, mais peuvent également progressivement s'améliorer avec le temps (voir rubrique 4.8). Des symptômes sensitifs évocateurs de neuropathie périphérique sensitive peuvent également apparaître dans l'évolution naturelle de la SMA.

Une évaluation neurologique complète ainsi que d'autres examens et/ou prise en charge des symptômes doivent être envisagés en fonction du tableau clinique du patient. Les patients et leurs aidants doivent être informés des signes et symptômes de neuropathie périphérique sensitive et sont invités à prévenir rapidement leur médecin si de tels symptômes surviennent.

Risque de tumorigénicité résultant de l'intégration du vecteur

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

L'onasemnogene abeparvovec pour injection intrathécale est composé d'un vecteur AAV9 non réplicatif dont l'ADN persiste majoritairement sous forme épisomale. Des cas d'intégration aléatoire de l'ADN du vecteur AAV recombinant dans l'ADN humain ont été rapportés avec les thérapies géniques. La pertinence clinique d'événements individuels d'intégration est inconnue, mais il est reconnu que ces événements pourraient potentiellement contribuer à un risque de tumorigénicité.

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

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

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

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 3 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Vaccinations

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'onasemnogene abeparvovec chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il n'est pas connu si l'onasemnogene abeparvovec peut être transmis au fœtus chez l'humain. Par conséquent, les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent être traitées par Itvisma qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques.

Allaitement

Il n'existe pas d'information sur la présence de l'onasemnogene abeparvovec dans le lait maternel, les effets sur le nouveau-né allaité, ou sur la production de lait. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'onasemnogene abeparvovec sur la fertilité humaine. Dans les études de fertilité animale, l'onasemnogene abeparvovec n'a pas eu d'impact sur la fertilité des souris mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg administrées par voie intraveineuse (voir rubrique 5.3).

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

L'onasemnogene abeparvovec pour injection intrathécale peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients présentant une sensation vertigineuse (voir rubrique 4.8) doivent éviter de conduire et utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité décrites dans cette rubrique concernent 127 patients des études COAV101B12301, COAV101B12302 et COAV101A12102 sur une période de suivi de 52 semaines (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration d'Itvisma étaient des infections des voies respiratoires supérieures (41,7 %), de la fièvre (36,2 %), des vomissements (28,3 %), des céphalées (13,4 %), et une augmentation des enzymes hépatiques (9,4 %). Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient des vomissements (2,4 %), une augmentation des enzymes hépatiques (1,6 %), des céphalées (1,6 %) et de la fièvre (1,6 %). Les effets indésirables rapportés étaient similaires dans l'ensemble des études.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés chez les patients traités par Itvisma par injection intrathécale à la dose recommandée sont présentés dans le Tableau 2. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Liste tabulée des effets indésirables à Itvisma

Effets indésirables présentés par SOC/PT MedDRA et fréquence	
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ^{a)}
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombopénie ^{b)}
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées ^{c)}
Fréquent	Sensation vertigineuse ^{c)}
Fréquent	Neuropathie périphérique sensitive ^{d)}
Fréquent	Hypoesthésie
Fréquent	Paresthésie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques ^{e)}
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
^{a)} Le terme « infections des voies respiratoires supérieures » comprend : infection des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, rhinite et douleur oropharyngée. ^{b)} Le terme « thrombopénie » comprend : thrombopénie et diminution de la numération plaquettaire. ^{c)} Effet indésirable considéré relié à la procédure de ponction lombaire. ^{d)} Le terme « neuropathie périphérique sensitive » comprend : neuropathie périphérique sensitive et neuropathie périphérique. ^{e)} Le terme « augmentation des enzymes hépatiques » comprend : augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, hépatite, hypertransaminasémie et fonction hépatique anormale.	

Description de certains effets indésirables

Neuropathie périphérique sensitive

Dans les études cliniques, des cas de neuropathie périphérique sensitive (1,6 %) ont été observés environ 3 semaines après l'administration d'Itvisma. Les patients ont présenté une hypoesthésie et une paresthésie. Ces cas ont nécessité une prise en charge au long cours des symptômes, dont certains n'étaient pas entièrement résolus à la fin de l'étude (voir rubrique 4.4).

Anomalies hépatiques de laboratoire

Dans les études cliniques, tous les patients ont reçu un traitement prophylactique avec des corticoïdes. La plupart des patients ont reçu le traitement immunomodulateur recommandé pendant une durée médiane d'environ 60 jours (voir rubrique 4.2). Des augmentations des taux d'ASAT ou d'ALAT $> 3 \times$ LSN ont été observés chez 4,7 % des patients après l'administration Itvisma. Les augmentations des transaminases sériques ont été résolues avec un traitement par prednisolone et les patients ont récupéré sans séquelles cliniques.

Immunogénicité

Dans les études cliniques COAV101B12301 et COAV101B12302, après l'injection unique d'Itvisma, des augmentations du titre d'anticorps sériques anti-AAV9 ont été observées chez tous les patients. Le titre médian d'anticorps sériques anti-AAV9 à 12 mois après l'injection d'Itvisma était $>1 : 800\,000$ dans les 2 études. Aucune association évidente entre le taux d'anticorps anti-AAV9 post-administration et les données de sécurité ou la perte d'efficacité n'a été observée dans la population étudiée pendant la période de suivi de 12 mois après l'injection.

Durant les 12 mois suivant l'injection d'Itvisma dans les études COAV101B12301 et COAV101B12302, des anticorps anti-SMN positifs ont été respectivement observés chez 5/75 (6,7 %) et 2/27 (7,4 %) des patients traités par Itvisma. Aucune association claire ne peut être établie entre la réponse positive en anticorps anti-SMN et la sécurité ou l'efficacité d'Itvisma durant la période de suivi de 12 mois après l'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données issues des études cliniques concernant un surdosage d'Itvisma. La dose d'Itvisma étant une dose unique fixe et administrée en une seule fois, le risque de surdosage est peu probable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

L'onasemnogene abeparvovec est un vecteur AAV recombinant non réplicatif qui utilise une capsid d'un AAV9 pour délivrer un transgène *SMN* humain stable et totalement fonctionnel. Le gène *SMN1* présent dans l'onasemnogene abeparvovec est destiné à résider sous forme d'épisme de l'ADN dans le noyau des cellules transduites et est exprimé de façon stable dans les cellules post-mitotiques. Le transgène est introduit dans les cellules cibles sous forme de molécule double brin auto-complémentaire. L'expression du transgène est induite par un promoteur constitutif (amplificateur du cytomégalovirus/promoteur hybride du gène de l'actine β de poulet), ce qui entraîne l'expression continue et maintenue de la protéine SMN. La preuve du mécanisme d'action dérive principalement des études précliniques.

Efficacité et sécurité cliniques

COAV101B12301 (STEER) étude de phase III menée chez des patients atteints de SMA

Il s'agit d'une étude de 52 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre traitement simulé, multicentrique.

L'efficacité a été évaluée chez 126 patients atteints de SMA âgés de 2 ans à < 18 ans, qui étaient naïfs de traitement, capables de s'asseoir mais qui n'avaient jamais marché de façon indépendante. Les patients ont été randomisés selon un ratio 3:2 et ont reçu Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) par injection intrathécale lombaire (n=75) ou le traitement simulé (n=51). La randomisation a été stratifiée par âge et score Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSSE) au screening. Les patients avec un titre d'anticorps anti-AAV9 élevé (> 1:50) ont été exclus.

Le critère d'évaluation principal était la variation du score HFMSSE total à la fin du suivi, définie comme la moyenne des évaluations de la semaine 48 et de la semaine 52, par rapport au score initial dans la population générale de l'étude (groupe d'âge de 2 à < 18 ans) avec Itvisma comparé au traitement simulé. Le critère d'évaluation secondaire était la proportion de patients présentant au moins 3 points d'amélioration du score HFMSSE total à la fin du suivi par rapport au score initial. Le score HFMSSE évalue la fonction motrice chez les patients atteints de SMA ayant une déambulation limitée, comprenant 33 items classés évaluant des mouvements allant de la position assise à l'usage des escaliers. Chaque item est noté de 0 à 2, avec un score total maximum de 66. Un score élevé indique une meilleure fonction motrice. Un autre critère secondaire était l'évolution du test de fonction des membres supérieurs (RULM) à la fin du suivi par rapport au score initial. Le RULM est une évaluation spécifique à la SMA utilisée pour évaluer la fonction motrice des membres supérieurs (proximale et distale). Le RULM est composé de 19 items notés (18 notés de 0 à 2 et 1 noté de 0 à 1), avec un score maximum atteignable de 37, un score élevé indiquant une meilleure fonction motrice.

L'âge médian au screening était de 4,54 ans (intervalle : 2,0 à 16,5 ans) et l'âge médian rapporté d'apparition des signes et symptômes cliniques de la SMA était de 11 mois (intervalle : 6 à 33 mois). L'étape motrice la plus importante atteinte par les patients comprenait la position assise, la position debout avec ou sans soutien, ou la marche avec soutien. Au moment de l'initiation, le score HFMSSE moyen était de 17,97 dans le groupe traité par Itvisma et 18,17 dans le groupe recevant le traitement simulé. Au moment de l'initiation, le score RULM moyen était de 16,52 dans le groupe traité par Itvisma et 17,42 dans le groupe recevant le traitement simulé. Les caractéristiques démographiques à l'initiation étaient équilibrées entre les bras Itvisma et traitement simulé.

L'analyse du critère principal a démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des scores HFMSSE à la fin du suivi, par rapport au score initial, dans le groupe traité par Itvisma par rapport au groupe recevant le traitement simulé (Tableau 3 et Figure 1).

Tableau 3 Critère principal d'évaluation dans l'étude COAV101B12301

Critère d'évaluation	Patients traités par Itvisma (N=75)	Patients recevant le traitement simulé (N=51)
Score HFMSE total moyen initial (ET)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Score HFMSE total moyen à la fin du suivi ¹ (ET)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Variation du score HFMSE total ² à la fin du suivi par rapport au score initial dans la population générale de l'étude (groupe d'âge de 2 à < 18 ans) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Différence par rapport au traitement simulé Estimation (IC à 95 %)	1,88 (0,51 – 3,25)	

ET = Ecart-Type

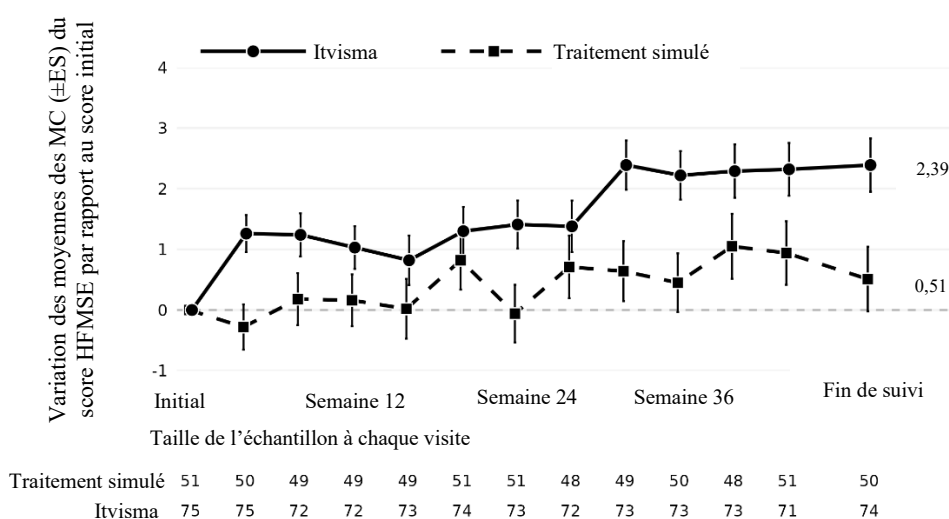
¹ La fin du suivi a été définie comme la moyenne des évaluations de la semaine 48 et de la semaine 52.

² Evalué sur la population totale d'analyse, qui comprenait tous les participants ayant reçu Itvisma ou le traitement simulé

³ Moyenne des moindres carrés (MMC) (erreur standard de la moyenne [SEM])

⁴ L'analyse du modèle mixte à mesures répétées (MMRM) avec des effets fixes comprenait le traitement, la visite programmée, l'interaction entre le traitement et la visite, les variables de stratification et le score total initial de HFMSE en tant que covariables.

Figure 1 Variation du score HFMSE par rapport au score initial pour les patients âgés de 2 à < 18 ans dans l'étude COAV101B12301



Note : Les données représentent la moyenne des moindres carrés (MC) ± erreur standard (ES) ; les points temporels intermédiaires sont uniquement descriptifs et non contrôlés pour la multiplicité.

La variation du score RULM à la fin du suivi par rapport au score initial a été évaluée dans les groupes traités par Itvisma ou par le traitement simulé. L'augmentation de la moyenne des moindres carrés du score RULM total à la fin du suivi était de 2,44 points dans le groupe traité par Itvisma, et de 0,92 points dans le groupe traité par le traitement simulé. La différence de 1,52 points en faveur du groupe traité par Itvisma n'est pas statistiquement significative (IC 95 % : 0,34 à 2,71) selon un seuil alpha de 0,0025, conformément à la stratégie de tests multiples pré-planifiée.

Le pourcentage de patients avec une augmentation d'au moins 3 points du score total HFMSE à la fin du suivi par rapport au score initial était numériquement plus élevé dans le groupe traité par Itvisma (39,2 %) que dans le groupe traité par le traitement simulé (26,0 %), bien que la différence ne soit pas statistiquement significative (*odds ratio* (OR) : 2,03 ; IC 95 % : 0,9 à 4,57).

Soixante-sept (67) des 75 patients de l'étude COAV101B12301 ayant reçu Itvisma ont continué à être suivis pendant 3 mois supplémentaires après la fin du suivi. Sur la période de suivi combinée allant jusqu'à 15 mois après l'administration d'Itvisma, les scores moyens HFMSE ont continué à augmenter, témoignant d'une progression et d'un maintien des gains de fonction motrice.

COAV101B12302 (STRENGTH) étude de phase III menée chez des patients atteints de SMA précédemment traités par d'autres traitements de fond de la SMA

Il s'agit d'une étude de phase III, en ouvert, à un seul bras, multicentrique, de l'administration intrathécale d'Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) chez 27 patients atteints de SMA âgés de 2 à < 18 ans (âge médian au screening : 7,0 ans ; intervalle de 2,3 à 17,6 ans) qui ont arrêté leur traitement précédent de la SMA (nusinersen n=21, risdiplam n=4, nusinersen et risdiplam [de façon non concomitante] n=2). Avant le traitement par Itvisma, les patients avaient reçu nusinersen pour une durée moyenne de 4,3 ans (intervalle : 1,86 à 6,18 ans), et risdiplam pour une durée moyenne de 3,0 ans (intervalle : 0,39 à 6,28 ans). Tous les patients étaient capables de tenir assis mais pas de marcher de façon indépendante. La fonction motrice à l'inclusion comprenait la capacité à se tenir assis, à se tenir debout avec ou sans assistance et/ou à marcher avec soutien. Les patients avec un taux élevé (référence > 1:50) d'anticorps anti-AAV9 à l'inclusion étaient exclus.

A la semaine 52, les patients ont présenté une stabilisation globale de la fonction motrice mesurée par le score HFMSE (n=21), avec une variation moyenne par rapport au score initial de 0,17 (ET :2,88), et le score RULM (n=21), avec une variation moyenne par rapport au score initial de 0,29 (ET : 2,85). Après ajustement par strate d'âge à l'inclusion, la variation moyenne ajustée dans les scores de HFMSE et RULM à la semaine 52 (MMC) par rapport au score initial était respectivement de 1,05 et de 0,59. La majorité des patients ont démontré le maintien des étapes clés du développement moteur ou une amélioration de l'étape clé du développement moteur à la semaine 52.

COAV101A12102 (STRONG) étude de phase I/II menée chez des patients atteints de SMA

Il s'agit d'une étude de phase I/II, en ouvert, dans laquelle Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) était administré en injection intrathécale unique, chez 25 patients âgés de 6 mois à <5 ans au moment de l'injection. A l'inclusion, tous les patients étaient naïfs de traitement et capables de s'asseoir mais ne s'étaient jamais tenus debout ou n'avaient jamais marché de façon indépendante. Les patients avec un taux élevé (référence > 1:50) d'anticorps anti-AAV9 à l'inclusion étaient exclus. Les patients ont été stratifiés en deux groupes selon l'âge au moment de l'injection (6 mois à < 2 ans (N=13) ; 2 à < 5 ans (N=12)). L'âge médian à l'inclusion était de 17,7 mois (intervalle : 7 à 23 mois) dans le groupe d'âge 6 mois à < 2 ans, et 33,7 mois (intervalle : 26 à 55 mois) dans le groupe d'âge 2 à < 5 ans. L'âge médian à l'apparition des signes et symptômes de la SMA était respectivement de 8,0 mois dans le groupe d'âge 6 mois à < 2 ans et 8,5 mois dans le groupe d'âge 2 à < 5 ans.

Le critère principal d'efficacité chez les patients de 2 à < 5 ans était la variation du score HFMSE à 12 mois après l'injection d'Itvisma par rapport au score initial. Le score HFMSE moyen (ET) était de 14,8 (9,98) à l'initiation et 21,3 (11,94) à 12 mois. L'analyse principale dans ce groupe d'âge a montré une variation moyenne des moindres carrés à 12 mois du score de HFMSE (IC 95 %), par rapport au score initial, de 6,0 (3,7 à 8,3) points.

Le critère principal d'efficacité pour les patients de 6 mois à < 2 ans était la capacité à se tenir debout sans aide pendant au moins 3 secondes (Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) – Gross Motor (GM) Subtest Item #40), à n'importe quelle visite après l'inclusion et jusqu'à 12 mois après l'injection d'Itvisma. Le critère principal n'a pas été atteint ; 1 patient sur 13 a atteint cette étape à 12 mois.

Les analyses exploratoires chez les patients de 6 mois à < 2 ans montrent des améliorations par rapport à l'inclusion des capacités motrices globales et fines, évaluées à l'aide des sous-tests de motricité globale et fine de l'échelle de Bayley-III. Les 13 patients ont montré une amélioration à 12 mois par rapport à l'inclusion dans leurs capacités motrices globales et/ou fines, avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de respectivement 6,7 (ET : 6,46) et 12,7 (ET : 3,71). De plus, dans un sous-groupe de patients ayant atteint l'âge de 2 ans pendant l'étude et ayant au moins sept mois de données de score HFMSE après l'inclusion (n=6), tous les patients ont montré une augmentation du score HFMSE allant de 1 à 14 points (évolution moyenne $\pm$ ET : $6,7 \pm 4,72$) entre l'évaluation initiale du score HFMSE et la fin des 7 mois. L'efficacité n'a pas été établie dans la tranche d'âge de 6 mois à < 2 ans.

Douze (12) des 25 patients de COAV101A12102 ont été inclus dans une étude à long terme d'une durée maximale de 7,2 ans. Au 30 juin 2025, la majorité des patients maintenait ou améliorait leur fonction motrice. Neuf (9) des 12 patients ont reçu un traitement concomitant par nusinersen ou risdiplam à un moment donné durant l'étude à long terme. La raison du traitement concomitant par nusinersen ou risdiplam est inconnue et il est impossible de tirer une conclusion sur l'effet du traitement chez ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

L'ADN du vecteur onasemnogene abeparvovec était détectable dans les échantillons d'excréta après l'injection intrathécale d'onasemnogene abeparvovec. L'excrétion de l'onasemnogene abeparvovec s'est faite essentiellement dans les fèces. La majorité de l'ADN (> 90 %) est excrétée dans les 2 semaines après l'administration de la dose. Le pic d'excrétion dans les fèces était estimé être entre 0,005 % et 0,03 % de la dose totale. La concentration maximale excrétée dans les fèces était ~70 fois inférieure après administration intrathécale de $1,2 \times 10^{14}$ vg dans COAV101B12301 comparé à l'administration intraveineuse de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (études AVXS-101-CL-302 et AVXS-101-CL-303).

Chez les sujets âgés de 6 mois à < 2 ans, le volume de LCR augmente entre 1,0 et 1,6 fois. Sur cette base, l'exposition à l'onasemnogene abeparvovec dans le LCR chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à < 2 ans peut être jusqu'à 1,6 fois plus élevée que chez les patients âgés de 2 ans et plus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Biodistribution

Après administration intrathécale chez des primates non-humains, le vecteur était largement distribué avec une expression ultérieure de l'ARNm du transgène. La concentration la plus élevée de l'ADN du vecteur était détectée dans le foie, suivi des ganglions de la racine dorsale (GRD) et de la moelle épinière, avec la concentration la moins élevée dans les gonades. La concentration la plus élevée de l'ARNm du transgène tendait à être la plus élevée dans le cœur, le foie et le muscle.

Chez les souris ayant reçu l'onasemnogene abeparvovec par voie intraveineuse ou intracérébroventriculaire à J+1 après la naissance, le vecteur viral n'était pas détecté dans les cellules germinales mâles et femelles aux semaines 3, 8 ou 24 après l'injection. Chez les jeunes primates non humains traités avec un vecteur viral scAAV9 (auto-complémentaire), qui est utilisé pour l'onasemnogene abeparvovec mais portant ici la protéine fluorescence verte (GFP) ou mCherry, il a été démontré que ce vecteur transduisait des ovocytes de femelles cyclantes âgées de 13 à 17 mois, mais pas les tubules séminifères, ni les cellules germinales de mâles sexuellement matures, après administration intrathécale, intra cisterna magna ou intraveineuse.

Chez les primates non humains, un taux sérique élevé d'anticorps anti-AAV9 (correspondant à des valeurs chez l'humain allant jusqu'à environ 1:25 000) n'a pas été démontré comme affectant la distribution de l'ADN du vecteur scAAV9 (utilisé dans l'onasemnogene abeparvovec) dans la moelle épinière après administration intrathécale.

Toxicité générale

Dans une étude de toxicologie de 12 mois menée chez des jeunes primates non humains, l'administration intrathécale d'une dose unique d'onasemnogene abeparvovec à des doses de $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$, ou $6,0 \times 10^{13}$ vg/animal, a donné lieu 6 semaines après l'injection à une inflammation aigüe, minime à modérée, de cellules mononuclées et une dégénérescence neuronale dans les ganglions de la racine dorsale (GRD) et dans le ganglion trigéminal (GT), ainsi qu'une dégénérescence axonale et/ou une gliose dans la moelle épinière. A 12 mois, ces anomalies non progressives ont été partiellement à totalement résolutive. Ces résultats chez les primates non humains n'ayant pas été accompagnés de signes cliniques correspondants, la pertinence clinique chez l'humain est par conséquent inconnue. Les observations hépatiques chez les jeunes primates non humains, comprenant des niveaux élevés de transaminases et une nécrose unicellulaire des hépatocytes, ont montré une réversibilité complète à 12 mois. Une NOAEL (dose sans effet nocif observable) n'a pas pu être identifiée en raison de l'inflammation et de la dégénérescence dans le SNC/ les GRD/ le GT déjà à la dose la plus faible.

Génotoxicité et carcinogénicité

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

Reprotoxicité et toxicité du développement

Dans les études de fertilité et de développement embryonnaire précoce (FEED) menées chez des souris, aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé à la suite de l'administration intraveineuse de l'onasemnogene abeparvovec aux doses de $1,1 \times 10^{13}$ ou $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

Dans une étude du développement embryofœtal (EFD) chez des souris, les souris gestantes ont reçu une dose intraveineuse de $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg ou $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'onasemnogene abeparvovec au 6^e jour de gestation. Il n'y avait aucune preuve de toxicité maternelle, de toxicité embryofœtale, de tératogénicité ou de viabilité réduite. Aucun ADN de l'onasemnogene abeparvovec n'a été détecté dans du tissu fœtal au 18^e jour de gestation, malgré la présence d'ADN vectoriel dans le placenta, les ovaires et l'utérus.

La NOAEL pour l'étude EFD et les études FEED est de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, ce qui correspond à au moins 7 fois la dose clinique intrathécale recommandée basée sur le poids corporel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Le contact du médicament avec des dispositifs médicaux composés de polyvinylchlorure (PVC), bisphénol-A (BPA), bis(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) ou latex doit être évité.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après décongélation

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

Il peut être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 14 jours dans l'emballage d'origine. La date de réception doit être notée sur l'emballage d'origine avant que le médicament ne soit placé au réfrigérateur.

Une fois la dose prélevée dans la seringue, elle peut être maintenue pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, incluant une durée maximale de 5 heures en dehors du réfrigérateur, pendant cette période de 24 heures. La seringue contenant le vecteur doit être éliminée si elle n'est pas utilisée dans ce délai.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

A conserver dans le carton d'origine.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Itvisma est présenté dans un flacon unidose clair (flacon en polymères d'oléfines cycliques de 5 mL) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle de 20 mm) et d'une capsule (de type flip-off en aluminium) avec un opercule de couleur (en plastique). Chaque flacon a un volume de remplissage de 3 mL.

Chaque carton contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Décongélation

- Décongelez Itvisma dans le réfrigérateur (2 °C à 8 °C) pendant approximativement 4 heures ou à température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant approximativement 1 heure.
- Avant l'injection intrathécale, Itvisma doit être ramené à température ambiante.
- Itvisma est une solution limpide à légèrement opaque, incolore à blanc pâle. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules, une opacité ou une décoloration après la décongélation du produit et avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- Après avoir été décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé.
- Après la décongélation, Itvisma doit être administré le plus tôt possible. Une fois le volume de dose prélevé dans la seringue, elle peut rester dans le réfrigérateur (2 °C à 8 °C) jusqu'à 24 heures, incluant une durée maximale de 5 heures en dehors du réfrigérateur, pendant cette période de 24 heures. Éliminez la seringue contenant le vecteur si elle n'est pas utilisée dans ce délai.

Précautions à prendre avant manipulation ou administration du médicament

- Itvisma doit être manipulé de façon aseptique dans des conditions stériles.
- Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGMs).
- Un équipement de protection individuel (incluant gants, lunettes de sécurité, blouse et manchons) doit être porté pendant la manipulation et l'administration d'Itvisma.
- Le flacon doit être décongelé avant utilisation. Ne pas utiliser Itvisma sans décongélation.
- Avant l'administration de la dose, prélever le contenu du flacon dans la seringue, retirer l'air de la seringue, confirmer le volume de dose de 3 mL dans la seringue, mettre le capuchon sur la seringue, et l'acheminer sur le lieu où se fera l'injection du patient.
- En préparant l'injection, il faut s'assurer que les matériaux en contact avec la solution d'Itvisma font partie de la liste des matériaux compatibles du Tableau 4. Les dispositifs médicaux doivent être indiqués pour une utilisation intrathécale ou neuraxiale.

Tableau 4 Matériaux des composants compatibles avec Itvisma

Composants	Matériaux de fabrication
Aiguille 18 à 19 G pour l'aspiration, de longueur maximale de 40 mm	Acier inoxydable
Seringue de 5 à 10 mL ^a	Polypropylène
Capuchon de seringue ^a	Polypropylène, polyéthylène ou méthacrylate-acrylonitrile-butadiène-styrène
Aiguille spinale de 22 à 27 G, de longueur maximale de 156 mm	Acier inoxydable
^a Ne doit pas être fabriqué avec du polychlorure de vinyle (PVC), du bisphénol-A (BPA), du bis(2-éthylhexyl) phthalate (DEHP) ou du latex	

Précautions à prendre pour l'élimination et les moyens pour éviter une exposition accidentelle au médicament

- Tous les écoulements d'Itvisma doivent être essuyés avec des compresses de gaze absorbantes et la zone de l'écoulement doit être désinfectée en utilisant une solution d'eau de Javel puis des lingettes imprégnées d'alcool. Tout le matériel de nettoyage doit être placé dans un double sac et éliminé en accord avec les recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques à la réglementation en vigueur.
- Tous les éléments ayant pu être en contact avec Itvisma (par exemple, le flacon, tous les matériels utilisés pour l'injection, y compris les champs stériles et les aiguilles) doivent être éliminés en accord avec les recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques.
- Une exposition accidentelle à Itvisma doit être évitée. En cas de contact accidentel avec la peau, la zone affectée doit être nettoyée soigneusement à l'eau et au savon pendant au moins 15 minutes. En cas de contact accidentel avec les yeux, la zone affectée doit être rincée abondamment avec de l'eau pendant au moins 15 minutes.

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

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

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

EU/1/26/2038/001

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Autriche

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

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

- RCP
- Le guide à destination des professionnels de santé

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

- Avant le début du traitement :
 - Analyser le calendrier de vaccinations du patient ;
 - Informer le(s) aidant(s) des principaux risques avec Itvisma et de leurs signes et symptômes, incluant l'hépatotoxicité, la thrombopénie, la neuropathie périphérique sensitive et la MAT ; la nécessité d'une prise de sang régulière ; de l'importance de la corticothérapie ;
 - Informer le(s) aidant(s) de la nécessité d'une vigilance accrue pour la prévention, la surveillance et la prise en charge d'une infection avant et après l'administration d'Itvisma ;
 - Une recherche d'anticorps anti-AAV9 doit être réalisée chez les patients.
- Au moment du traitement :
 - Vérifier si l'état de santé général du patient est compatible avec l'administration d'Itvisma (notamment résolution des infections) ou si un report est justifié ;
 - Vérifier que la corticothérapie a été débutée avant l'administration d'Itvisma.
- Après le traitement :
 - La corticothérapie doit être poursuivie pendant au moins 2 mois et ne doit pas être diminuée avant que les taux d'ALAT/ASAT soient inférieurs à $2 \times \text{LSN}$ et que tous les autres paramètres, par exemple bilirubine totale, soient normalisés ;
 - Une surveillance étroite (clinique and biologique) et à intervalles réguliers de l'évolution du patient doit être effectuée pendant au moins 3 mois ;
 - Les patients présentant une détérioration de leur fonction hépatique et/ou des signes ou symptômes d'une atteinte hépatique aiguë doivent être évalués rapidement ;
 - Si les patients ne répondent pas de façon adéquate à la corticothérapie, ou si une atteinte hépatique est suspectée, le professionnel de santé doit consulter un hépato-gastroentérologue ;
 - Si une MAT est suspectée, un hématologue et/ou néphrologue doit être consulté.
- Les patients et les aidants doivent être informés des signes et des symptômes de neuropathie périphérique sensitive et être invités à avertir rapidement leur médecin en cas d'apparition de ces symptômes. En cas de suspicion de neuropathie périphérique sensitive, une évaluation neurologique complète et d'autres tests et/ou une prise en charge des symptômes doivent être envisagés en fonction de l'état clinique du patient.

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

- La notice
- Le guide d'information à destination des patients/familles et aidants

Le guide d'information à destination des patients/familles et aidants doit contenir les éléments clés suivants :

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

- Avant et après le traitement par Itvisma il est important de prévenir les infections en évitant les situations qui pourraient augmenter le risque de contamination du patient. Les aidants et les personnes proches du patient doivent suivre les recommandations de prévention des infections (par exemple lavage des mains, règles d'hygiène en cas de toux/éternuement, limiter les contacts potentiels). Informez immédiatement le médecin des signes ou des symptômes évoquant une infection, notamment respiratoire (tels qu'une toux, une respiration sifflante, des éternuements, un écoulement nasal, un mal de gorge ou une fièvre), se présentant avant l'administration, car celle-ci pourrait devoir être retardée jusqu'à la disparition de l'infection, ou se présentant après le traitement par Itvisma étant donné que cela pourrait entraîner des complications médicales, nécessitant une consultation en urgence.
- Informez immédiatement votre médecin ou celui de votre enfant si vous ou votre enfant ressentez des engourdissements, des picotements, des fourmillements ou des douleurs dans les bras, les mains, les jambes et/ou les pieds après avoir reçu Itvisma. Il peut s'agir de signes de neuropathie périphérique sensitive.
- Autres informations utiles (traitements symptomatiques, associations locales).
- Coordonnées du médecin/prescripteur.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ génomes du vecteur solution injectable
onasemnogene abeparvovec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient de l'onasemnogene abeparvovec à une concentration nominale de 4×10^{13} génomes du vecteur.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : trométhamine, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, poloxamère 188, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon (3 mL)

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intrathécale
A usage unique

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

A utiliser dans les 14 jours suivant la réception

Date de réception :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

A conserver au réfrigérateur immédiatement après réception.

A conserver dans le carton d'origine.

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

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

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

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

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

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

EU/1/26/2038/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ génomes du vecteur solution injectable
onasemnogene abeparvovec
Voie intrathécale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ génomes du vecteur solution pour injection onasemnogene abeparvovec

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

Si vous êtes le parent/l'aidant d'un enfant qui va recevoir Itvisma, veuillez noter que le « vous » dans la notice fait référence à votre enfant, sauf mention contraire.

Veuillez lire attentivement cette notice avant que vous soit administré ce médicament car elle contient des informations importantes.

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

Que contient cette notice?

1. Qu'est ce que Itvisma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que ne vous soit administré Itvisma
3. Comment Itvisma est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment Itvisma est conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Itvisma est un type de médicament appelé « thérapie génique » et contient la substance active onasemnogene abeparvovec. Ce médicament de thérapie génique agit en délivrant un gène dans le corps humain pour corriger un défaut génétique. Le gène est délivré dans les cellules dans lesquelles il est nécessaire, à l'aide d'un virus modifié qui ne provoque pas de maladie chez l'être humain.

Dans quels cas Itvisma est-il utilisé

Itvisma est utilisé pour traiter l'amyotrophie spinale 5q (SMA), une maladie génétique rare et grave. Il est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus avec des mutations héréditaires (changements) affectants un gène appelé *SMN1*.

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

La substance active d'Itvisma, onasemnogene abeparvovec, agit en apportant une copie pleinement fonctionnelle du gène SMN, ce qui permet alors à l'organisme de produire suffisamment de protéines SMN pour la survie et le maintien des motoneurones.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que ne vous soit administré Itvisma

N'utilisez JAMAIS Itvisma

- si vous êtes allergique à onasemnogene abeparvovec ou à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Votre médecin effectuera un test pour vérifier la présence d'anticorps avant le traitement afin de déterminer si ce médicament vous convient.

Troubles hépatiques

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir de ce médicament, si vous avez eu dans le passé des troubles du foie. Ce médicament peut entraîner une augmentation des enzymes (protéines) fabriquées par le foie, ce qui peut être un signe d'un problème lié au foie, ou une atteinte du foie. Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez tout symptôme suggérant un problème lié au foie, comprenant :

- vomissements ;
- jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), ou ;
- diminution de la vivacité (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels? »)

Une analyse de sang sera réalisée pour contrôler le fonctionnement de votre foie avant le traitement par Itvisma. Vous recevrez un type de médicament appelé corticoïdes (par exemple, prednisolone) pour aider à gérer toute augmentation des enzymes hépatiques qui pourrait survenir après l'administration d'Itvisma (voir rubrique 3 « Comment Itvisma est-il administré »).

Des analyses de sang vous seront également effectuées à intervalles réguliers pendant au moins trois mois après le traitement pour suivre les changements dans le fonctionnement de votre foie. Ces analyses seront réalisées plus fréquemment durant les premières semaines suivant l'administration d'Itvisma et pendant votre traitement par corticoïdes, puis moins souvent, si votre bilan hépatique est satisfaisant.

Analyses de sang régulières

Ce médicament peut provoquer une diminution du taux de plaquettes (thrombopénie). Vous devrez surveiller les signes possibles d'un taux faible de plaquettes après l'administration d'Itvisma, tels que des ecchymoses (bleus) ou des saignements anormaux (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels? »). La plupart des cas de diminution du taux de plaquettes sont survenus au cours de la première semaine après l'administration d'Itvisma au patient.

Avant le traitement par Itvisma, vous aurez une analyse de sang pour contrôler le nombre de cellules sanguines (notamment les globules rouges et les plaquettes) dans votre corps. Des analyses de sang vous seront également effectuées à intervalles réguliers durant une certaine durée après le traitement pour détecter des modifications des taux de plaquettes.

Troubles nerveux affectant la sensation de douleur, de température et de toucher (neuropathie périphérique sensitive)

Des neuropathies périphériques sensibles peuvent survenir avec Itvisma. Les symptômes peuvent survenir approximativement trois semaines après l'administration d'Itvisma. Les signes éventuels que vous devez surveiller après avoir reçu ce médicament incluent un engourdissement, des picotements, des fourmillements ou des douleurs dans les bras, les mains, les jambes et/ou les pieds. Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un de ces signes.

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

Une microangiopathie thrombotique peut survenir. La microangiopathie thrombotique est une affection grave lors de laquelle de minuscules caillots sanguins se forment dans les plus petits vaisseaux sanguins du corps. Elle est associée à une thrombopénie, qui est une diminution des plaquettes (composants aidant le sang à coaguler) et à une destruction des globules rouges. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital si elle n'est pas traitée rapidement. Ces caillots sanguins pourraient affecter les reins. Votre médecin pourra vérifier votre sang (taux de plaquettes) et votre pression artérielle. Avant de commencer le traitement par Itvisma, vous aurez une analyse de sang pour contrôler votre taux de créatinine, qui est un marqueur du fonctionnement de vos reins. Les signes possibles que vous devez surveiller après avoir reçu Itvisma sont des ecchymoses (bleus) apparaissant facilement, des convulsions (crises d'épilepsie) ou une diminution de la production d'urine. Consultez un médecin en urgence si vous développez l'un de ces signes.

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

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

Infections

Une infection (par exemple, rhume, grippe ou bronchiolite) avant ou après le traitement par Itvisma pourrait entraîner des complications plus graves. Les aidants et les personnes avec lesquelles vous êtes en contact rapproché doivent suivre les recommandations de prévention des infections (par exemple lavage des mains, règles d'hygiène en cas de toux/éternuement, limiter les contacts potentiels). Vous devez surveiller les signes d'infection tels qu'une toux, une respiration sifflante, des éternuements, un écoulement nasal, un mal de gorge ou une fièvre. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez un symptôme évoquant une infection **avant** ou **après** le traitement par Itvisma. Si vous avez une infection avant le traitement par Itvisma, votre médecin peut retarder le traitement jusqu'à ce que l'infection soit résolue.

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

Après avoir été traité par Itvisma, vous ne pourrez pas faire don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules. En effet, Itvisma est un médicament de thérapie génique.

Autres médicaments et Itvisma

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Vaccinations

Les corticoïdes pouvant affaiblir le système immunitaire (de défense), votre médecin pourra décider de différer certaines vaccinations pendant que vous recevez le traitement par corticoïdes (voir rubrique 3 « Comment Itvisma est-il administré »). Pour toutes questions, adressez-vous à votre médecin ou à infirmier/ère.

Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune information sur l'utilisation d'Itvisma chez les femmes enceintes ou allaitantes. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'être traité par Itvisma.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines en cas de sensation vertigineuse (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels? »). Parlez-en avant à votre médecin.

Itvisma contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 3 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Itvisma est-il administré

La dose recommandée d'Itvisma est $1,2 \times 10^{14}$ génomes du vecteur (vg). Itvisma vous sera administré UNE FOIS seulement.

Itvisma vous sera administré dans un cadre hospitalier sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

Itvisma est administré par injection dans le bas du dos. Cette injection, appelée ponction lombaire, s'effectue en insérant une aiguille dans l'espace autour de la moelle épinière. Il se peut également qu'on vous prescrive un médicament pour vous détendre ou vous endormir pendant l'intervention. Les soins après l'administration d'Itvisma vous seront assurés par votre médecin.

Vous recevrez également de la prednisolone (ou un autre corticoïde) par voie orale, débutant 24 heures avant l'administration d'Itvisma. La dose de corticoïdes dépendra de votre poids. Votre médecin calculera la dose totale à administrer.

Vous recevrez le traitement par corticoïdes chaque jour pendant environ 2 mois après l'administration d'Itvisma ou jusqu'à ce que vos taux d'enzymes hépatiques aient diminué à une valeur acceptable. Le médecin réduira progressivement la dose de corticoïdes jusqu'à ce que le traitement puisse être arrêté totalement. Informez votre médecin si vous vomissez avant ou après avoir pris la dose de corticoïdes ; votre médecin pourra ainsi s'assurer que vous avez reçu la dose complète.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

Consultez un médecin en urgence si vous présentez l'un des effets indésirables graves :

Fréquent (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- ecchymoses ou saignements durant plus longtemps que d'habitude après vous être blessé – cela peut être des signes d'un taux faible de plaquettes (thrombopénie)
- troubles nerveux affectant la sensation de douleur, de température, de toucher (neuropathie périphérique sensitive)
- sensations telles qu'engourdissement, picotements, fourmillements (paresthésie)
- diminution de la sensibilité ou du toucher (hypoesthésie)

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez d'autres effets indésirables. Ceux-ci peuvent être notamment :

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

- infection du nez et de la gorge (voies respiratoires supérieures)
- fièvre
- vomissements
- maux de tête

Fréquent (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- augmentation des enzymes hépatiques observée lors des analyses de sang
- sensation vertigineuse

Déclaration des effets indésirables

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

5. Comment Itvisma est conservé

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

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

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

Le flacon sera transporté congelé (à ou moins de -60 °C).

Conserver dans le carton d'origine.

A réception, le flacon doit être mis immédiatement au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, dans la boîte d'origine. Le traitement par Itvisma doit être administré dans les 14 jours suivant la réception du flacon.

Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé et peut être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans le carton d'origine pendant 14 jours.

Une fois le volume de dose prélevé dans la seringue, elle peut être conservée entre 2 °C et 8 °C jusqu'à 24 heures, incluant une durée maximale de 5 heures en dehors du réfrigérateur, pendant cette période de 24 heures.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Itvisma

- La substance active est onasemnogene abeparvovec. Chaque flacon contient $1,2 \times 10^{14}$ génomes du vecteur d'onasemnogene abeparvovec dans 3 mL de solution.
- Les autres composants sont : trométhamine, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, poloxamère 188, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables (voir également rubrique 2 « Itvisma contient du sodium »).

Comment se présente Itvisma et contenu de l'emballage extérieur

Itvisma est une solution injectable limpide à légèrement opaque incolore à blanc pâle.

Itvisma est présenté dans un carton avec un flacon contenant un volume de remplissage nominal de 3 mL. Chaque flacon est à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Autriche

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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

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

Chaque flacon est à usage unique.

Manipulation

- Itvisma doit être manipulé de façon aseptique dans des conditions stériles.
- Avant l'injection intrathécale, Itvisma doit être ramené à température ambiante. Décongelez Itvisma dans le réfrigérateur (2 °C à 8 °C) pendant approximativement 4 heures, ou à température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant approximativement 1 heure.
- Itvisma est une solution limpide à légèrement opaque, incolore à blanc pâle. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules, une opacité ou une décoloration après la décongélation du produit et avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- Après avoir été décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé.
- Après la décongélation, Itvisma doit être administré le plus tôt possible. Une fois le volume de dose prélevé dans la seringue, elle peut rester dans le réfrigérateur (2 °C à 8 °C) jusqu'à 24 heures, incluant une durée maximale de 5 heures en dehors du réfrigérateur, pendant cette période de 24 heures. Éliminez la seringue contenant le vecteur si elle n'est pas utilisée dans ce délai.

Préparation

- Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGMs).
- Un équipement de protection individuelle (incluant gants, lunettes de sécurité, blouse et manchons) doit être porté pendant la manipulation et l'administration d'Itvisma.
- En préparant l'injection, il faut s'assurer que les matériaux en contact avec la solution d'Itvisma font partie de la liste des matériaux compatibles du tableau ci-dessous. Les dispositifs médicaux doivent être indiqués pour une utilisation intrathécale ou neuraxiale.

Matériaux des composants compatibles avec Itvisma

Composants	Matériaux de fabrication
Aiguille 18 à 19 G pour l'aspiration, de longueur maximale de 40 mm	Acier inoxydable
Seringue de 5 à 10 mL ^a	Polypropylène
Capuchon de seringue ^a	Polypropylène, polyéthylène or methacrylate-acrylonitrile-butadiène-styrène
Aiguille spinale de 22 à 27 G, de longueur maximale de 156 mm	Acier inoxydable
^a Ne doit pas être fabriqué avec du polychlorure de vinyle (PVC), du bisphénol-A (BPA), du bis(2-éthylhexyl) phthalate (DEHP) ou du latex	

Administration

Voie intrathécale. Le traitement doit être administré par voie intrathécale au moyen d'une ponction lombaire, par des professionnels de santé expérimentés dans la réalisation de ponctions lombaires.

- Avant l'administration de la dose, prélever le contenu du flacon dans la seringue, retirer l'air de la seringue, confirmer le volume de dose de 3 mL dans la seringue, mettre le capuchon sur la seringue, et l'acheminer sur le lieu où se fera l'injection du patient.
- Si justifié par l'état clinique du patient, une sédation doit être envisagée.
- Des techniques d'imagerie pour guider l'injection intrathécale peuvent être envisagées.
- Le patient doit être évalué avant et après l'injection intrathécale afin d'identifier d'éventuels risques liés à la ponction lombaire, et éviter des complications graves liées au geste.
- Avant l'administration, retirer 3 mL de liquide céphalorachidien (LCR) à l'aide d'une aiguille de ponction lombaire.
- Itvisma est administré en une injection intrathécale unique en bolus, sur une durée d'environ 1 à 2 minutes.
- Après l'injection intrathécale, il est recommandé (selon l'état clinique du patient) de mettre le patient en position de Trendelenburg (position allongée sur le dos déclive).

Exposition accidentelle

Une exposition accidentelle à Itvisma doit être évitée.

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

Tous les écoulements d'Itvisma doivent être essuyés avec des compresses de gaze absorbantes et la zone de l'écoulement doit être désinfectée en utilisant une solution d'eau de Javel puis des lingettes imprégnées d'alcool. Tout le matériel de nettoyage doit être placé dans un double sac et éliminé en accord avec les recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques.

Élimination

Tous les éléments ayant pu être en contact avec Itvisma (par exemple, le flacon, tous les matériels utilisés pour l'injection, y compris les champs stériles et les aiguilles) doivent être éliminés en accord avec les recommandations locales pour le traitement des déchets biologiques.