

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), **2 X 10¹³ génomes de vecteurs/mL, solution pour perfusion**

JANVIER 2021

<p>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147, Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>email : atuinfhep@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'ATU de cohorte : Novartis Gene Therapies EU Limited, Block B The Crescent Building, Northwood, Santry, Dublin 9, D09 C6X8, Irlande</p> <p>Contact : Cellule ATU ZOLGENSMA – Société AXONAL 215, Avenue Georges Clemenceau 92000 Nanterre</p> <p>Tél 0 801 902 507 <small>Service & appel gratuits</small></p> <p>Fax : 33 (0) 800 74 18 18 Email : atu-zolgensma@axonal.com</p>
--	---

1. INTRODUCTION	4
1.1. Le Médicament	4
1.2. Autorisation temporaire d'utilisation	4
1.2.1. Généralités	4
1.2.2. Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	5
1.3. Information des patients	5
2. MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	6
2.1. Rôle du médecin hospitalier prescripteur	6
2.1.1. Formalités avant tout traitement	6
2.1.1.1. Pré-sélection des patients	6
2.1.1.2. Soumission du cas à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Nationale	7
2.1.1.3. Demande d'accès au traitement	7
2.1.2. Suivi Médical des patients	8
2.1.2.1. Visite d'information et demande de traitement	8
2.1.2.2. Visite 1 – Administration du traitement	9
2.1.2.3. Visite de suivi (hebdomadaire le premier mois puis mensuellement)	10
2.1.2.4. Absence d'administration du traitement	10
2.2. Rôle du pharmacien hospitalier	10
2.3. Rôle de la cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL	11
3. PHARMACOVIGILANCE	12
3.1. Rôle des professionnels de santé	12
3.1.1. Qui déclare ?	12
3.1.2. Que déclarer ?	12
3.1.3. Quand déclarer ?	12
3.1.4. Comment déclarer ?	12
3.1.5. A qui déclarer ?	12
3.2. Rôle des patients et/ou des associations de patients	12
3.3. Rôle de la cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL.	13
3.3.1. Transmission à l'ANSM des effets indésirables graves et non graves dont Novartis Gene Therapies EU Limited a connaissance	13
3.3.2. Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	13
3.4. Rôle de l'ANSM	14
3.5. Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'ATU	14
4. ATU nominatives	14
ANNEXES	15
ANNEXE A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU de cohorte	16
ANNEXE B : Note d'information destinée au représentant légal du patient	17
NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR	20
Annexe C : Formulaire de suivi médical	21
Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement	22
Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement dans le centre spécialisé	38
Annexe C3.a : Fiche pour le suivi initial, puis mensuel du traitement	72
Annexe C3.b : Fiche pour le suivi trimestriel du traitement	77
Annexe C4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable	85

ANNEXE D : RECOMMANDATIONS pour la préparation de la dose de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) _____ 44

ANNEXE E : CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA INFANT TEST OF NEUROMUSCULAR DISORDERS (CHOP INTEND) _____ 52

ANNEXE F : HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION (HINE) SECTION 2 _____ 56

1. INTRODUCTION

1.1. Le Médicament

ZOLGENSMA (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 cytomégalo-virus/promoteur du gène de l'actine β de poulet.

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

ZOLGENSMA (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 la maladie. 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.

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

Les inclusions dans le seul essai clinique en France, AVXS-101-CL-302, chez des patients présentant une amyotrophie spinale de type 1 avec une ou deux copies du gène SMN2 sont clôturées.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dispose depuis le 24 mai 2019 d'une AMM aux États-Unis, et une demande d'AMM est en cours d'évaluation au niveau européen pour laquelle ZOLGENSMA a obtenu un avis positif du CHMP le 26 mars 2020.

Des ATU nominatives ont été octroyées au cas par cas pour un traitement unique des nourrissons atteints de l'amyotrophie spinale de type 1 avec une validation par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Le prestataire en France en charge de la gestion de l'ATU de cohorte de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) pour le compte de Novartis Gene Therapies EU Limited est la société de recherche clinique (CRO) AXONAL - 215 Avenue Georges Clemenceau - 92000 Nanterre.

1.2. Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1. Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU dite "de cohorte" permet une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM. Cette demande a été déposée au niveau européen.

- le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

1.2.2. Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Novartis Gene Therapies EU Limited. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Novartis Gene Therapies EU Limited et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire Novartis Gene Therapies EU Limited, a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 3 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information.

2. l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU,

3. la définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités,

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par le laboratoire Novartis Gene Therapies EU Limited via la cellule ATU ZOLGENSMA – Société AXONAL à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3. Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (cf Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

2. MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans [le résumé des caractéristiques du produit \(disponible sur le site Internet de l'ANSM \[www.ansm.sante.fr\]\(http://www.ansm.sante.fr\) - rubrique ATU \)](#) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication : ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement :

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

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, ZOLGENSMA est réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie et/ou pédiatrie, exerçant dans un centre de référence ou de compétence neuromusculaire après avis de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Nationale. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Seuls les prescripteurs et pharmaciens exerçant dans un établissement public ou privé qui a été autorisé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (M.E.S.R.I) pour détenir et utiliser ZOLGENSMA peuvent respectivement prescrire et dispenser ZOLGENSMA.

Selon l'avis du Haut Conseil des Biotechnologies, les recommandations à suivre pour la manipulation, la préparation et l'élimination de ZOLGENSMA sont :
ZOLGENSMA est un produit de thérapie génique ; c'est un organisme génétiquement modifié (OGM). Les centres hospitaliers utilisant le ZOLGENSMA doivent disposer d'une autorisation d'utilisation d'OGM (obtenu auprès du MESRI).

Préparation du médicament pour administration au patient :

- La préparation des seringues pour administration doit être réalisée en C1 sous PSM II ou dans un dispositif de type isolateur.
 - L'administration au patient doit être effectuée en C1 (TL1).
 - Sur les contenants il doit être apposé une information de présence d'OGM dans le produit, de même que sur les contenants issus du circuit d'élimination des déchets (en DASRI) il doit figurer la mention 'contient des OGMs'.
- Cf. Annexe D.

2.1. Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1. Formalités avant tout traitement

2.1.1.1. Pré-sélection des patients

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par ZOLGENSMA pour un patient donné, il doit lors de la visite de sélection :

- prendre connaissance du PUT
- vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- vérifier l'absence de contre-indication,
- prendre connaissance des précautions d'emploi de ZOLGENSMA notamment celles liées à l'utilisation d'un Organisme Génétiquement Modifié (OGM). Il convient de suivre les lignes directrices locales de sécurité biologique pour ce type de médicament.
- présenter le dossier du patient en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire avant de proposer d'inclure le patient dans l'ATU de cohorte (cf section 2.1.1.2)

2.1.1.2. Soumission du cas à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Nationale

Si les critères d'éligibilité sont réunis, le médecin spécialiste du centre de référence ou du centre de compétence soumet le dossier du patient à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Nationale pour obtenir une collégialité sur la décision d'un traitement de ZOLGENSMA, en prenant compte en particulier :

- Du diagnostic clinique et/ou génétique tel que défini dans le cadre de l'indication de l'ATU de cohorte ZOLGENSMA (patients avec diagnostic clinique de SMA de type 1 ou patients atteints de SMA et jusqu'à trois copies du gène SMN2).
- De l'information sur le nombre de copies SMN2
- Du taux d'Anticorps anti-AAV9
- Des mises en garde particulières détaillées dans les critères d'éligibilité du protocole d'utilisation thérapeutique de ZOLGENSMA
- Et la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire déterminera dans quelle mesure le nusinersen (Spinraza) ne peut être considéré comme un traitement approprié pour chaque demande.

Dès l'avis favorable de la Réunion de concertation pluridisciplinaire nationale obtenue, le prescripteur complète la fiche de demande d'accès au traitement et la transmet au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie au département médical de Novartis Gene Therapies .

2.1.1.3. Demande d'accès au traitement

Après avoir pris connaissance de la demande, le département médical de NOVARTIS GENE THERAPIES envoie directement ou via la CRO AXONAL, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non respect des critères d'éligibilité).

2.1.2. Suivi Médical des patients

Le calendrier des visites de suivi des patients est établi comme suit :

Visite et documents à compléter	Visite d'information et demande de traitement	Visite 1 et administration du traitement	Visite de suivi hebdomadaire le premier mois (S1, S2, S3, S4)	Suivi initial puis mensuel	Suivi trimestriel
Dossier évalué par la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Nationale avant la demande d'accès au traitement	X				
Information : Délivrance au patient et à ses parents d'une copie de la note d'information (Annexe B)	X				
Demande d'accès au traitement (Annexe C1)	X				
Administration du traitement (Annexe C2)		X			
Suivi du traitement (Annexe C3.a)			X	X	
Suivi du traitement (Annexe C3.b)					X
Événements indésirable (Annexe C4)		X	X	X	X

2.1.2.1. Visite d'information et demande de traitement

Lors de cette visite, le médecin hospitalier prescripteur dans un centre spécialité autorisé à utiliser ZOLGENSMA planifie une visite J1 d'administration du traitement en prenant en compte la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière de l'établissement.

Lors de cette visite, le médecin :

- Vérifie et confirme que le dossier a été évalué par la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Nationale et que le patient est éligible à un traitement par ZOLGENSMA
- S'assure de l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement,
- Évalue la fonction hépatique en réalisant un examen clinique et des analyses biologiques (taux de transaminases hépatiques [ASAT et ALAT], de bilirubine totale et taux de prothrombine).
- Biomarqueurs : recueillir un échantillon de sang pour l'évaluation des biomarqueurs de neurofilaments (dans ce cadre de soins courant ou si existence de registre patients SMA).
- Confirme le titre des anticorps anti-AAV9 < 1:50, avant l'administration de la perfusion
- Explique le traitement au représentant légal du patient, ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- Remet au représentant légal du patient la note d'information (cf annexe B)
- Informe le médecin traitant en lui adressant un courrier
- Rédige une ordonnance de ZOLGENSMA
- Effectue une prémédication par de la prednisolone (cf RCP)
- Complète la fiche d'initiation de traitement au format électronique ou sous format papier. Un numéro d'identification patient est généré automatiquement à l'inclusion du patient dans l'ATU de cohorte (voir Annexe C2).

**Pour toute information, vous pouvez contacter la
Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL**

Tél **0 801 902 507** Service & appel gratuits
Fax : 33 (0) 800 74 18 18
Email : atu-zolgensma@axonal.com

2.1.2.2. Visite 1 – Administration du traitement

Avant l'administration du traitement, le médecin hospitalier prescripteur dans un centre spécialité autorisé à utiliser ZOLGENSMA réévalue le patient pour s'assurer que le patient répond bien aux critères de sélection :

- Confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement
- Vérifie que le patient reçoit bien une dose de prednisolone depuis 24 h avant la perfusion
- Donne au représentant légal l'ensemble des documents pour le patient

Administration de ZOLGENSMA au patient

Se referer aux Annexe A et E.

ZOLGENSMA est un produit pour **ADMINISTRATION UNIQUE**.

Après l'administration de la perfusion, le médecin complète le formulaire concernant l'administration du traitement :

- Par papier, en imprimant et remplissant la fiche d'administration du traitement dans le centre spécialisé (cf. Annexe C2) et en l'envoyant par email ou par fax :

**Pour toute information, vous pouvez contacter la
Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL**

Tél **0 801 902 507** Service & appel gratuits
Fax : 33 (0) 800 74 18 18
Email : atu-zolgensma@axonal.com

Remarque : Si au moment de la visite prévue pour l'administration du traitement, le médecin considère que l'administration de ZOLGENSMA n'est pas appropriée, il doit le mentionner sur la fiche d'administration du traitement (annexe C2), en précisant les raisons motivant sa décision. Le formulaire doit être adressé sans délai à la Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL (cf coordonnées ci-dessus)

2.1.2.3. Visite de suivi (hebdomadaire le premier mois puis mensuellement)

Les visites de suivi sont programmées toutes les semaines pour le premier mois (S1, S2, S3, S4) puis mensuellement.

Les visites de suivi pourront être effectuées dans un centre spécialisé proche du domicile du patient et non exclusivement dans le centre spécialisé qui a permis l'administration de ZOLGENSMA.

Une surveillance particulière avec notamment (cf RCP) :

- La surveillance des plaquettes doit être faite à intervalles réguliers par la suite, une fois par semaine pendant le premier mois, puis toutes les deux semaines pendant le deuxième et le troisième mois, jusqu'à ce qu'il soit revenu à la valeur avant traitement.
- Le contrôle de la fonction hépatique doit être poursuivi pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (une fois par semaine pendant le premier mois, puis toutes les deux semaines pendant le deuxième et le troisième mois, jusqu'à ce que les résultats soient normaux).
- Le taux de troponine I doit être surveillé pendant les trois premiers mois suivant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec ou jusqu'à sa normalisation.
- Un ajustement de la dose de prednisolone, une observation clinique étroite et une surveillance des paramètres biologiques (biochimie et hématologie) afin de détecter une réponse immunitaire sont recommandés.
- Prélever un échantillon sanguin pour l'évaluation des biomarqueurs de neurofilaments (si cela fait partie des soins courants ou dans le cadre d'un suivi dans un registre local) à 2 mois de visite de suivi, puis tous les 6 mois à partir de la perfusion de Zolgensma

Aussi, au cours de chacune des visites de suivi, le médecin hospitalier devra

- Réaliser un examen physique et clinique du patient
- Valider le taux de plaquettes, le dosage de troponine-I et les transaminases hépatiques
- Traiter par prednisolone (cf RCP)
- Remplir la fiche de visite de suivi correspondante (cf. Annexes C3.a et C3.b),
- Remplir la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C4), le cas échéant.

Après l'administration du traitement, le patient sera invité à participer à une étude de suivi à long terme afin d'évaluer les effets indésirables potentiels de ZOLGENSMA qu'il aura reçu. Si le patient accepte de participer à ce suivi à long terme, il devra signer un formulaire de consentement de l'étude respective et le prescripteur devra remplir la fiche de transfert du patient dans un protocole de suivi à long terme .

2.1.2.4. Absence d'administration du traitement

Si le patient ne peut pas recevoir ZOLGENSMA, le médecin prescripteur doit compléter la fiche de non administration. Le formulaire doit être adressé sans délai à la Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL.

**Pour toute information, vous pouvez contacter la
Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL**

Tél **0 801 902 507** Service & appel
gratuits

Fax : 33 (0) 800 74 18 18

Email : atu-zolgensma@axonal.com

2.2. Rôle du pharmacien hospitalier

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de ZOLGENSMA, le pharmacien de l'établissement doit consulter le PUT.

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à l'adresse suivante :

**Pour toute information, vous pouvez contacter la
Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL**

Tél **0 801 902 507** Service & appel gratuits
Fax : 33 (0) 800 74 18 18
Email : atu-zolgensma@axonal.com

Le pharmacien assure une dispensation unique sur prescription du médecin.
Après avoir reçu de NOVARTIS GENE THERAPIES l'avis favorable de traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Référents de l'ATU de cohorte de ZOLGENSMA pour le référencement

- **Dr Aymeric de CHASTEIGNER, Directeur Médical NGTx France**

Tél : +33 6 60 99 34 21

aymeric.de_chasteigner@novartis.com

- **Mme Delphine DUMAS, Directeur des Affaires Pharmaceutiques**

Tél : +33 7 88 41 19 93

delphine.dumas@novartis.com

- **Mme Caroline OREFICE, Directrice Générale (marchés hospitaliers)**

Tél : +33 6 64 40 09 23

Caroline.orefice@novartis.com

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

2.3. Rôle de la cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL

La cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL est sous la responsabilité de Novartis Gene Therapies EU Limited. La société AXONAL, prestataire mandaté par Novartis Gene Therapies EU Limited, est chargé de coordonner les différents acteurs impliqués dans la mise en place et la gestion de l'ATU et est le principal interlocuteur des professionnels de santé.

La cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL :

- Fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés. Novartis Gene Therapies EU Limited se charge d'envoyer un exemplaire de ce PUT aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place.
- Assure une permanence permettant au(x) médecin(s) prenant en charge le patient d'avoir des informations sur le produit et sa gestion (notamment potentiels effets indésirables) en se basant sur les données contenues dans le RCP ZOLGENSMA ;
- Réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par ZOLGENSMA dans le cadre de l'ATU de cohorte ;
- Vérifie que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications) ;
- Adresse, par fax ou par email, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par la première lettre du nom et la première lettre du prénom, le mois et l'année de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus, celui-ci est adressé au médecin et au pharmacien. Une demande d'ATU nominative peut alors éventuellement être formulée pour ce patient à

l'ANSM (cf. chapitre 4)

- Collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.
- Partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de PARIS HENRI MONDOR chargé du suivi de l'ATU,
- Analyse toutes les informations recueillies. Novartis Gene Therapies EU Limited transmet un rapport de synthèse, tous les 3 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV de PARIS HENRI MONDOR en charge du suivi de l'ATU.
- Diffuse tous les 3 mois, le résumé de ces rapports après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3. PHARMACOVIGILANCE

3.1. Rôle des professionnels de santé

3.1.1. Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.
Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2. Que déclarer ?

Sont à déclarer tous les effets indésirables, graves et non graves, et autres données de tolérance y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'une interaction médicamenteuse et d'un défaut qualité d'un médicament ou de médicament falsifié.
Toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale) en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente, toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament, ou toute situation que le professionnel juge pertinente de déclarer.

3.1.3. Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4. Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe C4).

3.1.5. A qui déclarer ?

Le formulaire de déclaration d'effet indésirable (cf. Annexe C4) sera renseigné sans délai et transmis par email ou fax à la cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL :

**Pour toute information, vous pouvez contacter la
Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL**

Tél **0 801 902 507** Service & appel gratuits

Fax : 33 (0) 800 74 18 18

Email : atu-zolgensma@axonal.com

3.2. Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou directement sur www.signalement-sante.gouv.fr.

3.3. Rôle de la cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL.

Le Laboratoire Novartis Gene Therapies EU Limited a mandaté la société AXONAL afin de colliger les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations d'information de l'ANSM et du CRPV en charge du suivi de l'ATU :

3.3.1. Transmission à l'ANSM des effets indésirables graves et non graves dont Novartis Gene Therapies EU Limited a connaissance

Lorsque la cellule ATU ZOLGENSMA – Société AXONAL recueille un événement indésirable au cours de l'ATU c, il en informe immédiatement Novartis Gene Therapies EU Limited.

Novartis Gene Therapies EU Limited a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves ayant été portés à sa connaissance et survenus :

- En France
- Dans un pays hors Union Européenne
- Et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne, de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

De plus, conformément à la réglementation en vigueur, Novartis Gene Therapies EU Limited a l'obligation de transmettre à EudraVigilance module EVPM, tous les effets indésirables non graves ayant été portés à sa connaissance et survenus en France et dans les autres pays de l'Union Européenne.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies par le CRPV et transmises à la société AXONAL qui agit pour le compte du Laboratoire Novartis Gene Therapies EU Limited.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Novartis Gene Therapies EU Limited contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

Tous les effets indésirables non graves doivent être rapportés dans les 90 jours conformément à la réglementation.

3.3.2. Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Novartis Gene Therapies EU Limited établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de ZOLGENSMA, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Novartis Gene Therapies EU Limited tous les 3 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atuinfhep@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi de l'ATU.

Après validation par l'ANSM, Novartis Gene Therapies EU Limited transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

3.4. Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Novartis Gene Therapies EU Limited ainsi que par le CRPV en charge du suivi de l'ATU et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe Novartis Gene Therapies EU Limited de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Novartis Gene Therapies EU Limited avant sa diffusion par ce dernier,

3.5. Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'ATU

Le CRPV de PARIS HENRI MONDOR est désigné responsable du suivi des effets indésirables rapportés avec ZOLGENSMA.

Il est destinataire (via Novartis Gene Therapies EU Limited) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à Novartis Gene Therapies EU Limited de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

4. ATU nominatives

Dans le cas d'un patient ne pouvant être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM.

Pour ce faire, le médecin hospitalier adresse la demande d'ATU par télétransmission via l'application esaturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATU avec e-saturne : www.ansm.sante.fr, rubrique ATU) , en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés.

Cette demande est accompagnée de la fiche de demande initiale d'accès au traitement par ZOLGENSMA dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

Dans le cadre de ces ATU nominatives, le suivi des patients et la déclaration des effets indésirables doit être conforme aux procédures décrites dans ce Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations.

ANNEXES

ANNEXE A : RCP dans le cadre de l'ATU de cohorte

ANNEXE B : Note d'information destinée au représentant légal

ANNEXE C : Fiches de suivi médical :

- **Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement**
- **Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement dans le centre spécialisé**
- **Annexe C3.a : Fiche de suivi initial, puis mensuel du traitement**
- **Annexe C3.b : Fiche de suivi trimestriel du traitement**
- **Annexe C4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable**

ANNEXE D: RECOMMANDATIONS pour la préparation de la dose de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)

ANNEXE E: *CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA INFANT TEST OF NEUROMUSCULAR DISORDERS (CHOP INTEND)*

ANNEXE F : *HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION (HINE) SECTION 2*

ANNEXE G: Fiche de transfert du patient dans un protocole de suivi à long terme

ANNEXE A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU de cohorte

Se référer au RCP

**ANNEXE B : Note d'information destinée au représentant légal
du patient**

ANNEXE B : Note d'information destinée représentant légal du patient

Compte tenu de l'âge du patient, ce dernier est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal.

A remettre au représentant légal du patient et/ avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION de COHORTE ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)

Votre médecin vous a proposé un traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) pour l'enfant dont vous êtes le représentant légal.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui lui est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le ZOLGENSMA (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

ZOLGENSMA est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du ZOLGENSMA dans la maladie dont souffre l'enfant sont d'ores et déjà fortement présumées.

Étant donné que ZOLGENSMA n'a pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU fait l'objet d'une surveillance étroite par l'ANSM, notamment en ce qui concerne les effets indésirables potentiels qui vous seront présentées et expliquées par votre médecin (notamment les effets indésirables hépatiques).

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 3 mois.

2) Informations sur le traitement de vos données personnelles

Votre médecin devra remplir des documents destinés à recueillir des informations, en particulier en ce qui concerne la tolérance de ZOLGENSMA pendant le traitement de l'enfant dont vous êtes le représentant légal. Ces informations confidentielles seront transmises à Novartis Gene Therapies Netherlands B.V. et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé visant à garantir le respect des exigences en matière d'utilisation du médicament et la surveillance des patients traités conformément au PUT. Ni l'identité de l'enfant ni celle du représentant légal ne seront communiquées à Novartis Gene Therapies Netherlands B.V. ou ses représentants (notamment la société AXONAL en charge de la mise en œuvre opérationnelle de l'ATUc). Les résultats scientifiques du traitement informatisé pourront également faire l'objet de publications, en particulier en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité du médicament dans le cadre des programmes d'accès précoce. Dans toute correspondance, l'enfant ne sera identifié que par les trois premières lettres de son nom et les deux premières lettres de son prénom, ainsi que par sa date de naissance (jour/mois/année). Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de ZOLGENSMA en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Henri Mondor chargé du suivi de cette ATU à l'échelle nationale.

Les données concernant l'enfant dont vous êtes le représentant légal ne seront conservées en base active dans la limite de deux (2) ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse puis archivées pendant une durée maximum de dix (10) ans.

Par ailleurs, ces informations sont aussi susceptibles d'être transmises à des tiers agissant en toute indépendance ou dans le cadre des processus mis en place pour les programmes d'accès précoce de ZOLGENSMA. Si des données sont transférées hors de l'Union européenne, Novartis Gene Therapies Netherlands B.V. veillera à ce qu'elles soient protégées de manière appropriée, notamment au moyen d'un

encadrement par des clauses contractuelles classiques garanties d'un niveau de protection suffisant des données à caractère personnel.

Novartis Gene Therapies Netherlands B.V. traite les données de l'enfant dont vous êtes le représentant légal en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles (RGPD) du 27 avril 2016 et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018.

Conformément à la réglementation applicable, vous bénéficiez en tant que représentant légal de l'enfant, d'un droit d'accès, de rectification, d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement des données à caractère personnel de l'enfant, du droit de limiter le traitement des données de l'enfant, du droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL et du droit de définir des directives particulières relatives au sort des données de l'enfant après un décès par l'intermédiaire de son médecin.

Il est bien entendu que la décision d'accepter le traitement par ZOLGENSMA est à prendre de votre plein gré et que vous pouvez le refuser si vous le souhaitez.

3) Informations sur ZOLGENSMA (notice destinée au représentant légal du patient)

La notice destinée au patient est consultable sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique ATU de cohorte et disponible également dans chaque boîte de médicament.. Cette notice contient des informations importantes pour le traitement de l'enfant dont vous êtes le représentant légal et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter pour cet enfant.

4) Modalités de signalement des effets indésirables concernant l'enfant

Le représentant légal de l'enfant pour cet enfant ou le représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de la maladie de l'enfant dont vous êtes le représentant légal, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de la prise en charge de la maladie. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il examine l'enfant et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir la déclaration.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Se référer à la notice

Annexe C : Formulaire de suivi médical

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement dans le centre spécialisé

Annexe C3.a : Fiche pour le suivi initial , puis mensuel du traitement

Annexe C3.b : Fiche pour le suivi trimestriel du traitement

Annexe C4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATU de cohorte – ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N° ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 1/6

Date de la demande : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|

Critères d'éligibilité du patient	Oui	Non
<p>Indication : ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou - des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> et jusqu'à trois copies du gène <i>SMN2</i>. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parent ou tuteur du patient comprenant et acceptant l'utilisation d'un produit sous ATU et comprenant l'importance de son suivi long terme dans le registre (thérapie génique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Le dossier du patient a été évalué par la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (pouvant inclure notamment un neuro-pédiatre dans la prise en charge de la SMA, un pédiatre, un généticien...) pour s'assurer de l'éligibilité du patient, en prenant notamment en compte les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic clinique et/ou génétique tel que défini dans le cadre de l'indication de l'ATU de cohorte ZOLGENSMA (patients avec diagnostic clinique de SMA de type 1 ou patients atteints de SMA et jusqu'à trois copies du gène <i>SMN2</i>). • De l'information sur le nombre de copies <i>SMN2</i> • Du taux d'Anticorps anti-AAV9. <i>Dans les essais cliniques l'immunité pré-existante contre l'AAV9 constituait un critère d'exclusion (Anticorps anti-AAV9 > 1 :50 détermination par ELISA).</i> • Des mises en garde particulières détaillées dans les critères d'éligibilité du protocole d'utilisation thérapeutique de ZOLGENSMA • Du statut moteur et respiratoire du patient incluant notamment le test d'évaluation de la déglutition avant l'administration d'une thérapie génique, la présence d'une trachéotomie, l'évaluation pulmonaire (comprenant un rationnel pour l'utilisation ventilatoire non invasive qui doit être gérée activement par un spécialiste dûment formé conformément aux recommandations) • Du bilan vaccinal de l'enfant qui est attendu d'être à jour • D'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (Tris, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, poloxamère 188) 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Des potentiels événements médicaux ou diagnostics (particulièrement ceux d'origine cardiaque) ou de traitements concomitants qui, pourraient être à l'origine d'un risque trop important pour le patient pour recevoir ZOLGENSMA.• Des potentielles anomalies biologiques significatives (particulièrement concernant la troponine-I, les plaquettes, la gamma-glutamyl transpeptidase [γGT], ALAT, ASAT, bilirubine) avant l'administration de la thérapie génique qui, pourraient être à l'origine d'un risque trop important pour le patient pour recevoir ZOLGENSMA. Une élévation de la bilirubine > 2x LSN si associée à un ictère néonatal ne constitue pas une exclusion au traitement par ZOLGENSMA <p>Et la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire déterminera dans quelle mesure le nusinersen (Spinraza) ne peut être considéré comme un traitement approprié pour chaque demande. Dans les essais cliniques, ZOLGENSMA a été évalué uniquement chez des patients <u>non traités</u> au préalable par le nusinersen</p> | | |
|---|--|--|

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATUc– ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 2/6

PATIENT :	Date de la visite : __ _ __ _ __ _ _ _ _
Initiales du patient (3 premières lettres) : __ _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : __ _ _	
Date de naissance __ _ __ _ __ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA) Sexe : <input type="checkbox"/> Garçon <input type="checkbox"/> Fille	
<u>Courbe de croissance :</u>	
Poids __ _ _ _ kg Taille : __ _ _ _ cm	
Périmètre crânien (PC) : __ _ _ cm Périmètre thoracique en inspiration (PT) : __ _ _ cm	
Ratio PC/PT : __ _	
HISTOIRE DE LA MALADIE SMA	
Date de diagnostic de la SMA : __ _ __ _ __ _ _ _ _	
Test génétique :	
<input type="checkbox"/> Délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN 1 <input type="checkbox"/> Autres mutations ponctuelles du gène SMN 1	
Age d'apparition des symptômes __ _ _ _ jours	
Nombre de copies SMN 2 : __ _ _ copies	
EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT. Merci de compléter les items suivants	
<u>Examen clinique :</u>	
Fréquence cardiaque : __ _ _ _ BPM	
TAS : __ _ _ _ mmHg	
TAD : __ _ _ _ mmHg	
Fréquence respiratoire : __ _ _ _ CPM	

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 3/6

Symptômes actuels de la SMA :

<input type="checkbox"/> Aucun	<input type="checkbox"/> Balancement thoraco-abdominal
<input type="checkbox"/> Hypotonie	<input type="checkbox"/> déformation thoracique
<input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire	<input type="checkbox"/> Hypoxémie
<input type="checkbox"/> Abolition des réflexes ostéo-tendineux	<input type="checkbox"/> Hypercapnie
<input type="checkbox"/> Fasciculations de la langue	<input type="checkbox"/> Troubles de la déglutition ou d'alimentation
<input type="checkbox"/> Retard moteur	<input type="checkbox"/> Constipation
<input type="checkbox"/> Absence de contrôle de la tête	<input type="checkbox"/> Autres :

Examen respiratoire : Normal Anormal Pneumonie ou symptômes respiratoires Respiration abdominale paradoxaleAssistance ventilatoire : Non Oui, si oui, merci de compléter : Nombre moyen d'heures par jour |__|__|
h – Nombre moyen de jours par semaine |__|__| joursVentilation non invasive (VNI) : Non OuiVentilation autonome (VA) : Non OuiTrachéotomie : Non Oui*nb : au regard de la prise en charge par corticoïdes (prednisolone) avant, pendant et après l'intervention il est attendu que les patients n'aient pas de contre-indications aux corticoïdes.***EXAMENS BIOLOGIQUES**

Type	Date et résultats	Résultats (selon les valeurs du laboratoire local)
Numération Formule Sanguine (NFS)	__ / __ / ____	<input type="checkbox"/> Bilan NFS Normal
HEMATIES	_____ /mm3	<input type="checkbox"/> Bilan NFS Anormal – spécifier
Hémoglobine	_____ g/dl	
Hématocrite	_____ %	
V.G.M.	_____ fl	
T.C.M.H.	_____ pg	
C.C.M.H.	_____ g/dl	
LEUCOCYTES	_____ /mm3	
Poly. Neutrophiles	_____ % _____ /mm3	
Poly. éosinophiles	_____ % _____ /mm3	
Poly. Basophiles	_____ % _____ /mm3	
Lymphocytes	_____ % _____ /mm3	
Monocytes	_____ % _____ /mm3	
NUMERATION DES PLAQUETTES	_____ /mm3	

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion		N°ATU (A compléter par la cellule ATU) _____	Page 4/6
EXAMENS BIOLOGIQUES			
Type	Date et résultats	Résultats (selon les valeurs du laboratoire local)	
Taux de prothrombine	_____ %	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :	
Créatinine sérique <small>La clairance à la créatinine est calculée selon la formule du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*</small>	__ / __ / __ _____ mL/min/1.73m ²	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :	
Bilirubine totale	__ / __ / __ _____ mg/dL	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :	
ASAT (TGO)	__ / __ / __ _____ IU	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :	
ALAT (TGP)	__ / __ / __ _____ IU	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :	
CPK	__ / __ / __ _____ U/L	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :	
Troponine-I	__ / __ / __ _____ IU	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :	
Taux sanguin de neurofilaments Phosphorylés de chaînes lourdes**	Valeur /unité _____	<input type="checkbox"/> réalisé <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> Date :	

* Formule CKD-EPI : Femme caucasienne : 144 x (taux de créatinine [mg/dl]/0,7)-1,209 x (0,993)^{age} - Homme caucasien : 141 x (taux de créatinine [mg/dl]/0,9)-1,209 x (0,993)^{age}.
 **si faisant partie de la pratique locale / ou registre de suivi SMA

ETAT VACCINAL					
<i>Merci de renseigner ci-dessous les vaccins réalisés à ce jour</i>					
Nom	Posologie	Date de début	En cours	Date de fin	Indication

TRAITEMENTS CONCOMITANTS (hors vaccins)					
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, merci de compléter :					
Nom	Posologie	Date de début	En cours	Date de fin	Indication

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 5/6

PRESCRIPTION DE ZOLGENSMA
<p><u>Posologie prescrite :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Une injection de 1,1x10¹⁴ génomes de vecteurs/kg (Recommandé dans le RCP)</p>
Médecin Prescripteur
<p>Je soussigné Dr/Pr</p> <p>Spécialité :</p> <p>Service :</p> <p>Établissement :</p> <p>Ville :</p> <p>Tél : Fax :</p> <p>Email :@.....</p> <p>M'engage à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fournir à la cellule ATU ZOLGENSMA (Société AXONAL) les fiches de suivi médical ainsi que, le cas échéant, la fiche de déclaration d'effet indésirable, - Informer et remettre au représentant légal la note d'information patient, - Confirme que l'information sur le patient rapportée ci-dessus est exacte au mieux de ma connaissance. <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ </p> <p style="text-align: right;">Cachet et signature du médecin :</p>

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 6/6

Pharmacien hospitalier de l'établissement du prescripteur	
Nom :	Prénom :
Établissement :	
Ville :	
Tél :	Fax :
Email :@.....	
Date : __ / __ / ____	Cachet et signature du pharmacien :

DÉCISION DU LABORATOIRE CONCERNANT L'ACCÈS AU TRAITEMENT PAR ZOLGENSMA (à compléter par la cellule ATU)	
<p>DEMANDE D'ACCÈS :</p> <p><input type="checkbox"/> ACCEPTÉE</p> <p><input type="checkbox"/> REFUSÉE*</p> <p>* Motif de refus :</p> <p>.....</p> <p>➤ En cas de refus du traitement en ATU de cohorte, le médecin prescripteur peut recourir à l'ATU nominative en faisant sa demande auprès de l'ANSM</p>	<p style="text-align: center;">N° Centre</p> <p style="text-align: center;"> _ _ _ </p> <p style="text-align: center;">N° ATU attribué au patient</p> <p style="text-align: center;"> _ _ _ </p>
Date : _ _ / _ _ / _ _ (jj/mm/aa)	Signature :

Merci de bien vouloir remplir cette fiche et de l'adresser sous forme papier, par fax ou par mail :

Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL

Tél : **0 801 902 507** Service & appel gratuits

Fax : 33 (0) 800 74 18 18

Email : atu-zolgensma@axonal.com

Vos données personnelles collectées par Novartis Gene Therapies EU Limited peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de Novartis Gene Therapies EU Limited. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Michael Johannesen, General Counsel & Chief Compliance Officer, 2275 Half Day Road, Suite 200, Bannockburn, IL 60015 États-Unis ; mjohannesen521@avexis.com

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement dans le centre spécialisé

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement ATUc- ZOLGENSMA	N° ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 1/7
	_ _ _ _	

N° ATU attribué au patient
_ _ _
Date du traitement : _ _ _ _ _ _ _ _

PATIENT	
Initiales du patient (3 premières lettres) : _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _	
Date de naissance _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	Sexe : <input type="checkbox"/> Garçon <input type="checkbox"/> Fille
Poids _ _ _ kg	Taille : _ _ _ cm
Périmètre crânien (PC) : _ _ cm	Périmètre thoracique en inspiration (PT) : _ _ cm
Ratio PC/PT : _	

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT. Merci de compléter les items suivants	
<u>Examen clinique :</u>	
Fréquence cardiaque : _ _ _ BPM	
TAS : _ _ _ mmHg	
TAD : _ _ _ mmHg	
Fréquence respiratoire : _ _ _ CPM	
ECG :	<input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Echographie cardiaque :	<input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
PCR multiplexe sur prélèvement nasopharyngé :	<input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*
*Si anormal, précisez :	
Depuis la dernière visite, le patient a-t 'il présenté :	
<ul style="list-style-type: none"> • fièvre ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui • Infection respiratoire <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui • Eruption cutanée ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui • Troubles digestifs (vomissements, ...)? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui • Autres ? 	
<u>Évaluation de la fonction motrice</u>	
Score CHOP-INTEND (voir Annexe E)	Score HINE-2 (voir Annexe F)
Score Total : _ _ _ /64	Score Total : _ _ _

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement ATUc– ZOLGENSMA	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 2/7

Évaluation au plan neurosensoriel

A compléter :

Remarque : Dans une étude récente conduite chez le primate à une dose qui est proche de la plus forte dose administrée chez l'Homme en clinique, ZOLGENSMA, injecté par voie intrathécale chez l'animal, a induit une inflammation des ganglions nerveux de la racine dorsale pouvant conduire des troubles sensoriels. D'autres études chez l'animal, menées avec ce même type de vecteur viral (adeno-virus associé serotype 9/AAV9) mais injecté par voie intraveineuse, ont également montré que les ganglions nerveux périphériques pouvaient être un organe cible de toxicité.

En raison des résultats de cette étude chez l'animal, la FDA a temporairement arrêté l'administration de Zolgensma à de nouveaux patients dans l'étude clinique aux US, menée avec la voie intratéchale et à une dose similaire, chez des patients atteints de SMA. A ce jour, aucun effet de ce type n'a été observé chez les patients ayant été traités par Zolgensma (environ une centaine à ce jour). Sur la base de ces nouvelles informations, l'enfant devra donc faire l'objet d'une surveillance neurologique renforcée pouvant permettre de détecter la survenue d'effets indésirables au plan neurosensoriel.

Symptômes actuels de la SMA :

<input type="checkbox"/> Aucun	<input type="checkbox"/> Balancement thoraco-abdominal
<input type="checkbox"/> Hypotonie	<input type="checkbox"/> déformation thoracique
<input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire	<input type="checkbox"/> Hypoxémie
<input type="checkbox"/> Abolition des réflexes ostéo-tendineux	<input type="checkbox"/> Hypercapnie
<input type="checkbox"/> Fasciculations de la langue	<input type="checkbox"/> Troubles de la déglutition ou d'alimentation
<input type="checkbox"/> Retard moteur	<input type="checkbox"/> Constipation
<input type="checkbox"/> Absence de contrôle de la tête	<input type="checkbox"/> Autres :

Examen respiratoire : Normal Anormal

Pneumonie ou symptômes respiratoires Respiration abdominale paradoxale

Assistance ventilatoire : Non Oui, si oui, merci de compléter : Nombre moyen d'heures par jour

|__|__| h – Nombre moyen de jours par semaine |__|__| jours

Ventilation non invasive (VNI) : Non Oui

Ventilation autonome (VA) : Non Oui

Trachéotomie : Non Oui

Autres, merci de compléter :

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement ATUc- ZOLGENSMA	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 3/7

EXAMENS BIOLOGIQUES		
Type	Date	Résultats (selon les valeurs du laboratoire local)
Numération Formule Sanguine (NFS)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
HEMATIES Hémoglobine Hématocrite V.G.M. T.C.M.H. C.C.M.H. LEUCOCYTES Poly. Neutrophiles Poly. éosinophiles Poly. basophiles Lymphocytes Monocytes NUMERATION DES PLAQUETTES		<input type="checkbox"/> Bilan NFS Normal <input type="checkbox"/> Bilan NFS Anormal – spécifier
Taux de prothrombine		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Créatinine sérique <small>La clairance à la créatinine est calculée selon la formule du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*</small>	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Bilirubine totale	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
ASAT (TGO)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
ALAT (TGP)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
CPK	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Troponine-I	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Autres, spécifier :		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Autres, spécifier :		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Autres, spécifier :		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....

* Formule CKD-EPI : Femme caucasienne : $144 \times (\text{taux de créatinine [mg/dl]}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$ - Homme caucasien : $141 \times (\text{taux de créatinine [mg/dl]}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$.

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement ATUc– ZOLGENSMA	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 4/7

TRAITEMENTS CONCOMITANTS															
<p>Prednisolone</p> <p>Administration de la prednisolone 24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec :</p> <p><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui,</p> <p>Rappel : <i>Il est attendu que vous vous soyez assurés de la disponibilité de la prednisolone en tension d'approvisionnement (administration avant pendant et après). Son administration est nécessaire à minimiser la toxicité hépatique de ZOLGENSMA.</i></p> <p><i>Avant le début du traitement immunomodulateur et avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, le patient doit être évalué pour rechercher des symptômes de maladie infectieuse active de toute nature.</i></p> <p><i>Il est recommandé d'instaurer un traitement immunomodulateur débutant 24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec, conformément au calendrier ci-dessous (tableau 2). Les déviations par rapport à ces recommandations sont à l'appréciation du médecin traitant (voir rubrique 4.4).</i></p> <p>Tableau 2 Traitement immunomodulateur avant et après la perfusion</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Avant la perfusion</td> <td style="width: 45%;">24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec</td> <td style="width: 40%;">Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Après la perfusion</td> <td>30 jours (incluant le jour d'administration de l'onasemnogene abeparvovec)</td> <td>Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale</td> </tr> <tr> <td>28 jours suivants :</td> <td rowspan="2">Arrêt progressif de la prednisolone orale (ou équivalent), par exemple 2 semaines à 0,5 mg/kg/jour puis 2 semaines à 0,25 mg/kg/jour</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p><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 x la limite supérieure de la normale [LSN]) à la fin de la période de 30 jours :</i></p> <p>ou</p> <p><i>Chez les patients présentant des anomalies de la fonction hépatique à la fin de la période de 30 jours : poursuite de la corticothérapie jusqu'à ce que les taux d'ALAT et d'ASAT soient inférieurs à 2 x LSN et que tous les autres paramètres soient normalisés, avec ensuite un arrêt progressif sur 28 jours.</i></p> </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <p>Les taux de transaminases hépatiques doivent être surveillés pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).</p> </td> </tr> </table>			Avant la perfusion	24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale	Après la perfusion	30 jours (incluant le jour d'administration de l'onasemnogene abeparvovec)	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale	28 jours suivants :	Arrêt progressif de la prednisolone orale (ou équivalent), par exemple 2 semaines à 0,5 mg/kg/jour puis 2 semaines à 0,25 mg/kg/jour	<p><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 x la limite supérieure de la normale [LSN]) à la fin de la période de 30 jours :</i></p> <p>ou</p> <p><i>Chez les patients présentant des anomalies de la fonction hépatique à la fin de la période de 30 jours : poursuite de la corticothérapie jusqu'à ce que les taux d'ALAT et d'ASAT soient inférieurs à 2 x LSN et que tous les autres paramètres soient normalisés, avec ensuite un arrêt progressif sur 28 jours.</i></p>		<p>Les taux de transaminases hépatiques doivent être surveillés pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).</p>		
Avant la perfusion	24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale													
Après la perfusion	30 jours (incluant le jour d'administration de l'onasemnogene abeparvovec)	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale													
	28 jours suivants :	Arrêt progressif de la prednisolone orale (ou équivalent), par exemple 2 semaines à 0,5 mg/kg/jour puis 2 semaines à 0,25 mg/kg/jour													
<p><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 x la limite supérieure de la normale [LSN]) à la fin de la période de 30 jours :</i></p> <p>ou</p> <p><i>Chez les patients présentant des anomalies de la fonction hépatique à la fin de la période de 30 jours : poursuite de la corticothérapie jusqu'à ce que les taux d'ALAT et d'ASAT soient inférieurs à 2 x LSN et que tous les autres paramètres soient normalisés, avec ensuite un arrêt progressif sur 28 jours.</i></p>															
<p>Les taux de transaminases hépatiques doivent être surveillés pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).</p>															
<p><i>Il convient de consulter un ou plusieurs spécialiste(s) si le patient ne présente pas de réponse adéquate à l'équivalent d'1 mg/kg par jour de prednisolone orale.</i></p> <p><i>Si le médecin utilise un autre corticoïde à la place de la prednisolone, les mêmes considérations s'appliquent et la même stratégie pour la diminution progressive de la dose après 30 jours doit être utilisée le cas échéant.</i></p>															

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement ATUc- ZOLGENSMA	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 5/7

Autres traitements <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, merci de compléter en précisant uniquement les ajouts / suppressions / modifications de prescriptions :						
Nom	Vaccin	Posologie	Date de début	En cours	Date de fin	Indication
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
Modification des traitements non pharmacologiques (assistance ventilatoire,...) <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, merci de compléter en précisant uniquement les ajouts / suppressions / modifications de prescriptions :						

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement ATUc– ZOLGENSMA	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 6/7

ADMINISTRATION DE ZOLGENSMA

A noter que ZOLGENSMA est administré en perfusion intraveineuse unique par un cathéter veineux périphérique. Il est administré en perfusion lente d'environ 60 minutes. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus.

Dose administrée :

Non, merci de spécifier la raison :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Oui, merci de préciser la dose totale..... **copies de vecteurs du génome**

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable au cours de l'administration de ZOLGENSMA ?

Non Oui Si oui* merci de préciser :.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

* Compléter et transmettre sans délai la « fiche de déclaration d'effet indésirable » (cf. Annexe C4)

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement ATUc- ZOLGENSMA	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 7/7

MEDECIN PRESCRIPTEUR	PHARMACIEN HOSPITALIER
Nom / Prénom :	Nom / Prénom :
Spécialité :	Hôpital :
Hôpital :	Ville :
Service :	Téléphone :
Ville :	Fax :
Téléphone :	Email : @
Fax :	Date :
Email : @	Cachet et signature :
Date :	
Cachet et signature :	

Merci de bien vouloir remplir cette fiche et de l'adresser sous forme papier, par fax ou par mail :

<p>Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL</p> <p>Tél : 0 801 902 507 <small>Service & appel gratuits</small></p> <p>Fax : 33 (0) 800 74 18 18</p> <p>Email : atu-zolgensma@axonal.com</p>

Vos données personnelles collectées par Novartis Gene Therapies EU Limited peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de Novartis Gene Therapies EU Limited. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Michael Johannesen, General Counsel & Chief Compliance Officer, 2275 Half Day Road, Suite 200, Bannockburn, IL 60015 États-Unis ; mjohannesen521@avexis.com

Annexe C3.a : Fiche pour le suivi initial, puis mensuel du traitement

Annexe C3.a : Fiche pour le suivi initial puis mensuel du traitement ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 2/4

EXAMENS BIOLOGIQUES		
Type	Date	Résultats (selon les valeurs du laboratoire local)
Numération Formule Sanguine (NFS)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
HEMATIES Hémoglobine Hématocrite V.G.M. T.C.M.H. C.C.M.H.		<input type="checkbox"/> Bilan NFS Normal
LEUCOCYTES Poly. Neutrophiles Poly. éosinophiles Poly. basophiles Lymphocytes Monocytes		<input type="checkbox"/> Bilan NFS Anormal – spécifier
NUMERATION DES PLAQUETTES		
Taux de prothrombine		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Créatinine sérique La clairance à la créatinine est calculée selon la formule du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Bilirubine totale	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
ASAT (TGO)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
ALAT (TGP)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
CPK	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Troponine-I	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier :.....
Au 2^{ème} mois seulement: Taux sanguin de neurofilaments Phosphorylés de chaînes lourdes***	Valeur /unite _____	<input type="checkbox"/> réalisé <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> date

* Formule CKD-EPI : Femme caucasienne : 144 x (taux de créatinine [mg/dl]/0,7)-1,209 x (0,993)^{age} - Homme caucasien : 141 x (taux de créatinine [mg/dl]/0,9)-1,209 x (0,993)^{age}.

** Compléter et transmettre sans délai la « fiche de déclaration d'effet indésirable » si vous considérez qu'il s'agit d'un événement indésirable lié à ZOLGENSMA (cf. Annexe C4)

***si faisant partie de la pratique locale / ou registre de suivi SMA

Annexe C3.a : Fiche pour le suivi mensuel du traitement ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 4/4

<p>MEDECIN PRESCRIPTEUR Nom / Prénom :</p> <p>Spécialité :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Service :</p> <p>Ville :</p> <p>Téléphone :</p> <p>Fax :</p> <p>Email : @</p> <p>Date :</p> <p>Cachet et signature :</p>	<p>PHARMACIEN HOSPITALIER Nom / Prénom :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Ville :</p> <p>Téléphone :</p> <p>Fax :</p> <p>Email : @</p> <p>Date :</p> <p>Cachet et signature :</p>
--	---

Merci de bien vouloir remplir cette fiche et de l'adresser, sous forme papier, par fax ou par mail :

Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL

Tél : **0 801 902 507**  Service & appel gratuits
 Fax : 33 (0) 800 74 18 18
 Email : atu-zolgensma@axonal.com

Vos données personnelles collectées par Novartis Gene Therapies EU Limited peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de Novartis Gene Therapies EU Limited. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Michael Johannesen, General Counsel & Chief Compliance Officer, 2275 Half Day Road, Suite 200, Bannockburn, IL 60015 États-Unis ; mjohannesen521@avexis.com

Annexe C3.b : Fiche pour le suivi trimestriel du traitement

Annexe C3.b : Fiche pour le suivi trimestriel du traitement ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 1/7

N° ATU attribué au patient
_ _ _
Date de consultation de suivi : _ _ _ _ _ _ _ _
SUIVI:
M3 : <input type="checkbox"/>
M6 : <input type="checkbox"/>
M9 : <input type="checkbox"/>
M12 : <input type="checkbox"/>
Suivi trimestriel : <input type="checkbox"/> M...

PATIENT
Initiales du patient (3 premières lettres) : _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _
Date de naissance _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA) Sexe : <input type="checkbox"/> Garçon <input type="checkbox"/> Fille
Poids _ _ _ kg Taille : _ _ _ cm
Périmètre crânien (PC) : _ _ cm Périmètre thoracique en inspiration (PT) : _ _ cm
Ratio PC/PT : _ _

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT. Merci de compléter les items suivants	
<u>Examen clinique :</u>	
Fréquence cardiaque : _ _ _ BPM	
TAS : _ _ _ mmHg	
TAD : _ _ _ mmHg	
Fréquence respiratoire : _ _ _ CPM	
Depuis la dernière visite, le patient a-t 'il présenté :	
<ul style="list-style-type: none"> • De la fièvre ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui • Infection respiratoire <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui • Eruption cutanée ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui • Troubles digestifs (vomissements, ...)? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui • Autres ? (merci de compléter): 	
<u>Évaluation de la fonction motrice</u>	
Score CHOP-INTEND (voir Annexe E)	Score HINE-2 (voir Annexe F)
Score Total : _ _ _ /64	Score Total : _ _ _

Annexe C3.b : Fiche pour le suivi trimestriel du traitement ATUc– ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 2/7

Évaluation au plan neurosensoriel

A compléter :

Remarque : Dans une étude récente conduite chez le primate à une dose qui est proche de la plus forte dose administrée chez l'Homme en clinique, ZOLGENSMA, injecté par voie intrathécale chez l'animal, a induit une inflammation des ganglions nerveux de la racine dorsale pouvant conduire des troubles sensoriels. D'autres études chez l'animal, menées avec ce même type de vecteur viral (adeno-virus associé serotype 9/AAV9) mais injecté par voie intraveineuse, ont également montré que les ganglions nerveux périphériques pouvaient être un organe cible de toxicité.

En raison des résultats de cette étude chez l'animal, la FDA a temporairement arrêté l'administration de Zolgensma à de nouveaux patients dans l'étude clinique aux US, menée avec la voie intratéchale et à une dose similaire, chez des patients atteints de SMA. A ce jour, aucun effet de ce type n'a été observé chez les patients ayant été traités par Zolgensma (environ une centaine à ce jour).

Sur la base de ces nouvelles informations, l'enfant devra donc faire l'objet d'une surveillance neurologique renforcée pouvant permettre de détecter la survenue d'effets indésirables au plan neurosensoriel.

Symptômes actuels de la SMA :

<input type="checkbox"/> Aucun	<input type="checkbox"/> Balancement thoraco-abdominal
<input type="checkbox"/> Hypotonie	<input type="checkbox"/> déformation thoracique
<input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire	<input type="checkbox"/> Hypoxémie
<input type="checkbox"/> Abolition des réflexes ostéo-tendineux	<input type="checkbox"/> Hypercapnie
<input type="checkbox"/> Fasciculations de la langue	<input type="checkbox"/> Troubles de la déglutition ou d'alimentation
<input type="checkbox"/> Retard moteur	<input type="checkbox"/> Constipation
<input type="checkbox"/> Absence de contrôle de la tête	<input type="checkbox"/> Autres :

Examen respiratoire : Normal Anormal Pneumonie ou symptômes respiratoires Respiration abdominale paradoxaleAssistance ventilatoire : Non Oui, si oui, merci de compléter : Nombre moyen d'heures par jour |__|__|

h – Nombre moyen de jours par semaine |__|__| jours

Ventilation non invasive (VNI) : Non OuiVentilation autonome (VA) : Non OuiTrachéotomie : Non Oui

Annexe C3.b : Fiche pour le suivi trimestriel du traitement ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 4/7

EXAMENS BIOLOGIQUES		
Type	Date	Résultats (selon les valeurs du laboratoire local)
Numération Formule Sanguine (NFS)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
HEMATIES Hémoglobine Hématocrite V.G.M. T.C.M.H. C.C.M.H.		<input type="checkbox"/> Bilan NFS Normal <input type="checkbox"/> Bilan NFS Anormal – spécifier
LEUCOCYTES Poly. Neutrophiles Poly. éosinophiles Poly. basophiles Lymphocytes Monocytes		
NUMERATION DES PLAQUETTES		
Taux de prothrombine		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier
Créatinine sérique La clairance à la créatinine est calculée selon la formule du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier
Bilirubine totale	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier
ASAT (TGO)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier
ALAT (TGP)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier
CPK	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier
Troponine-I	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal – spécifier
Tous les 6 mois : Taux sanguin de neurofilaments Phosphorylés de chaînes lourdes***	Valeur /unité _____	<input type="checkbox"/> réalisé <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> Date

* Formule CKD-EPI : Femme caucasienne : 144 x (taux de créatinine [mg/dl]/0,7)-1,209 x (0,993)^{95e} - Homme caucasien : 141 x (taux de créatinine [mg/dl]/0,9)-1,209 x (0,993)^{95e}.

** Compléter et transmettre sans délai la « fiche de déclaration d'effet indésirable » si vous considérez qu'il s'agit d'un événement indésirable lié à ZOLGENSMA (cf. Annexe C4)

***si faisant partie de la pratique locale / ou registre de suivi SMA

Annexe C3.b : Fiche pour le suivi trimestriel du traitement ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N°ATU (A compléter par la cellule ATU) _____	Page 6/7
--	---	-------------

MODIFICATION DES TRAITEMENTS CONCOMITANTS						
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, merci de compléter en précisant uniquement les ajouts / suppressions / modifications de prescriptions :						
Nom	Vaccin	Posologie	Date de début	En cours	Date de fin	Indication
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui					
Modification des traitements non pharmacologiques (assistance ventilatoire, ...)						
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, merci de compléter en précisant uniquement les ajouts / suppressions / modifications de prescriptions :						
.....						

Annexe C3.b : Fiche pour le suivi trimestriel du traitement ATUc– ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion	N° ATU (A compléter par la cellule ATU)	Page 7/7

<p>MEDECIN PRESCRIPTEUR Nom / Prénom :</p> <p>Spécialité :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Service :</p> <p>Ville :</p> <p>Téléphone :</p> <p>Fax :</p> <p>Email : @</p> <p>Date :</p> <p>Cachet et signature :</p>	<p>PHARMACIEN HOSPITALIER Nom / Prénom :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Ville :</p> <p>Téléphone :</p> <p>Fax :</p> <p>Email : @</p> <p>Date :</p> <p>Cachet et signature :</p>
--	---

Merci de bien vouloir remplir cette fiche et de l'adresser, sous forme papier, par fax ou par mail :

Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL

Tél : **0 801 902 507** Service & appel gratuits

Fax : 33 (0) 800 74 18 18

Email : atu-zolgensma@axonal.com

Vos données personnelles collectées par Novartis Gene Therapies EU Limited peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de Novartis Gene Therapies EU Limited. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Michael Johannesen, General Counsel & Chief Compliance Officer, 2275 Half Day Road, Suite 200, Bannockburn, IL 60015 États-Unis ; mjohannesen521@avexis.com

Annexe C4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe C4 Fiche de déclaration d'effet indésirable ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion		N°ATU	Page 1/3

Version : 1.0 Replaces : N/A	Issue Date: Jan 2019 Effective: Jan 2019	Code : PVForm/XXX	

Section A – Information administrative			
N° de rapport, le cas échéant :		Date à laquelle vous a été rapporté l'Événement(s) indésirable(s) (JJ-MM-AAAA) :	
Type de rapport : <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Suivi, N° de suivi # _____ <input type="checkbox"/> Modification du rapport précédent			
Le rapport a-t-il été envoyé aux Autorités de santé : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
Si oui : <input type="checkbox"/> CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) _____ <input type="checkbox"/> Site internet (signalement-sante.gouv.fr) <input type="checkbox"/> Autre (précisez) _____			
Méthode : <input type="checkbox"/> De visu <input type="checkbox"/> Par téléphone <input type="checkbox"/> Par Fax <input type="checkbox"/> Par courrier <input type="checkbox"/> E-mail <input type="checkbox"/> Autre (précisez) :			
Section B – Information sur le patient			
Initiales du patient :	Date de naissance (JJ-MM-AAAA) :	Âge au moment de l'événement :	Sexe : <input type="checkbox"/> Garçon <input type="checkbox"/> Fille
Poids : kg	Taille : cm		
Med Antécédents médicaux (événements concomitants, passés, y compris allergies, facteurs de risque, interventions chirurgicales etc.)			
Antécédents	Événement en cours ?	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA)
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Section C – Informations sur le médicament			
Suspect Product : ZOLGENSMA	Date d'administration (JJ/MM/AAAA) :	Indication :	
Route of administration : Perfusion	Dose administrée :		
N° de lot si connu :			
Date d'expiration :			

Annexe C4 Fiche de déclaration d'effet indésirable ATUc– ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion		N°ATU _____	Page 2/3
Version : 1.0 Replaces : N/A	Issue Date : XXX Effective : XXX	Code : PVForm/XXX	

Si d'autre(s) traitement(s) concomitants sont administrés, précisez svp :						
Nom de médicament	Date de début	Date d'arrêt ou « en cours »	Dosage	Posologie	Voie d'adm.	Indication
		<input type="checkbox"/> En cours				
		<input type="checkbox"/> En cours				
		<input type="checkbox"/> En cours				
		<input type="checkbox"/> En cours				

Pensez-vous que l'un des médicaments concomitants mentionnés ci-dessus puisse être suspecté ?

Non Si Oui ; précisez le/les noms et mentionnez la/les actions qui a/ont été faite(s) _____

Section D – Information sur le (ou les) événement(s) indésirable(s) (EI)								
N° de l'EI #	Information concernant l'EI ¹	Date de survenue (JJ/MM/AA AA)	Date de fin (JJ/M M/AA AA)	Conséquence ² merci de mentionner le n° correspondant	Grade CTCAE ³ , merci de mentionner le n° correspondant	EI grave?	Si grave ⁴ , merci de mentionner le n° correspondant	Imputabilité avec le traitement par ZOLGENSMA ⁵ , merci de mentionner le n° correspondant
						Oui Non		
						Oui Non		
						Oui Non		

1 : Merci de décrire l'événement. Si applicable, merci d'inclure aussi les traitements/procédures qui ont été réalisées pour prendre en charge l'événement indésirable. S'il ne s'agit pas d'un EI mais d'un problème de sécurité du médicament, merci de le décrire et de préciser qu'il ne s'agit pas d'un EI

2 : 1 Résolu sans séquelle; 2 Résolu avec séquelle(s); 3 En cours de résolution; 4 Non résolu ; 5 Aggravation ; 6 Inconnu ; 7 Non rapporté ; 8 décès

3 : 1. Léger ; 2. Modéré; 3. Sévère; 4 Mise en jeu du pronostic vital; 5. Décès

4 : 1 Décès; 2 Mise en jeu du pronostic vital; 3 Hospitalisation initiale ; 4 Prolongation d'hospitalisation; 5 Invalidité ou incapacité importante ou durable ; 6 Autre événement médicalement significatif

5 : 1 incompatible; 2 douteuse; 3 plausible; 4 vraisemblable; 5 Très vraisemblable

<p>Informations sur l'Événement(s) indésirable(s) : décrire l'événement(s) rapporté(s), incluant les examens complémentaires. Le cas échéant, préciser les médicaments/actes administrés/effectués pour traiter l'Événement(s) indésirable ; (si un événement indésirable n'est pas rapporté mais qu'une situation de pharmacovigilance l'est, le décrire* et préciser "Aucun événement indésirable")</p>
--

Si décès :	Date du décès (JJ/MM/AAAA) :	Cause du décès	Une autopsie a-t-elle été réalisée : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, date de l'autopsie (JJ/MM/AAAA) : Conclusion de l'autopsie :
-------------------	------------------------------	----------------	--

Annexe C4 Fiche de déclaration d'effet indésirable ATUc- ZOLGENSMA (2 x 10¹³ génomes de vecteurs /mL) solution pour perfusion		N°ATU ____	Page 3/3
Version : 1.0 Replaces : N/A	Issue Date : XXX Effective : XXX	Code : PVForm/XXX	

L'Événement(s) indésirable(s) est-il lié à un défaut de qualité du médicament : Oui Non
Si oui, préciser en indiquant le n° de lot :
.....
.....
.....

En raison de l'événement (s), le traitement du médicament suspecté a été :
 Maintenu Immédiatement arrêté Inconnu

Paramètres biologiques : décrire les paramètres biologiques et leurs résultats avec les dates de prélèvement

Section E – Information sur le notificateur

<p>Nom : Prénom : Catégorie : <input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Infirmière <input type="checkbox"/> Autre professionnel de santé, merci de préciser : <input type="checkbox"/> Représentant légal <input type="checkbox"/> Autre, merci de préciser : Coordonnées téléphoniques : Coordonnées fax : Coordonnées email :</p> <p>Autorisation de contacter le notificateur pour disposer d'information complémentaire <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>	<p>Autorisation de contacter le professionnel de santé (si différent du notificateur) en charge du suivi du patient <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si Oui, Merci de compléter : Nom et titre du professionnel de santé à contacter :</p> <p>Coordonnées téléphoniques : Coordonnées fax : Coordonnées email :</p>
<p>Nom et fonction de la personne remplissant le formulaire :</p> <p>Téléphone : Fax : Email : @</p>	<p>Signature et cachet :</p> <p>Date de déclaration :</p>

Merci de bien vouloir remplir cette fiche et de l'adresser sous forme papier, par fax ou par mail :

<p>Cellule ATU ZOLGENSMA - Société AXONAL</p> <p>Tél : 0 801 902 507 </p> <p>Fax : 33 (0) 800 74 18 18</p> <p>Email : atu-zolgensma@axonal.com</p>

Vos données personnelles collectées par Novartis Gene Therapies EU Limited peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de Novartis Gene Therapies EU Limited. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Michael Johannesen, General Counsel & Chief Compliance Officer, 2275 Half Day Road, Suite 200, Bannockburn, IL 60015 États-Unis ; mjohannesen521@avexis.com

**ANNEXE D : RECOMMANDATIONS pour la préparation de la dose de ZOLGENSMA
(onasemnogene abeparvovec)**

RECOMMANDATIONS pour la préparation de la dose de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)

REMARQUE :

L'objectif de ce document est de fournir au personnel de la pharmacie les modalités de préparation des doses de **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec) pour l'administration, conformément au RCP.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est indiqué dans le traitement :

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

Pour plus d'informations ; veuillez-vous référer au RCP

Si vous avez des questions sur la préparation de **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec), veuillez contacter Novartis Gene Therapies (contacts ci-dessous)

Contact département médical NGTx France	Coordonnées
Directeur Médical Novartis Gene Therapies France	Dr Aymeric de Chasteigner Mobile : +33 6 60 99 34 21 Email : aymeric.de_chasteigner@novartis.com

RECEPTION ET CONDITIONS DE CONSERVATION DE ZOLGENSMA

Les flacons de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvec) sont transportés congelés à $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

La durée totale de péremption des flacons conservés à $\leq -60^{\circ}\text{C}$ est en cours d'évaluation au niveau européen dans le cadre de la procédure d'AMM. A ce stade et conformément à l'autorisation de mise sur le marché obtenue aux États-Unis, une péremption de 12 mois à partir de la date de fabrication du produit fini peut être établie pour les flacons conservés à $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

A réception, pour préparer l'administration, les flacons doivent être mis préalablement au réfrigérateur (2°C à 8°C) dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière et ils devront être utilisés dans les 14 jours de façon conservatrice à ce stade (ce délai est en cours d'évaluation au niveau européen), *sachant qu'il faut compter environ 8 heures pour la décongélation au réfrigérateur (2°C à 8°C).*

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption notée sur les flacons de **ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvec)**.

Ne pas remettre les flacons de **ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvec)** dans le congélateur une fois décongelés.

DOSAGE

1. Formes pharmaceutiques et dosage

- Chaque flacon de **ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvec)** a une concentration nominale de 2×10^{13} vg/mL pour administration par voie intraveineuse en dose unique.
- Deux types de flacons sont mis à disposition soit avec un volume extractible d'au moins 5,5 mL soit de 8,3 mL.
- Le nombre total de flacons et les volumes de remplissage dans chaque boîte de produit fini seront adaptés pour correspondre à la dose nécessaire pour le patient en fonction de son poids.

2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec) doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

- Posologie : Patients pesant de 2,6 kg à 21 kg.
- La dose intraveineuse est déterminée en fonction du poids du patient, avec une dose nominale recommandée de $1,1 \times 10^{14}$ copies de génome du vecteur (vg)/kg.

Tableau : Dose recommandée en fonction du poids du patient

Intervalle de poids (kg)	Dose (vg)	Volume total de la dose ^a (mL)
2,6 à 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 à 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 à 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 à 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 à 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 à 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 à 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 à 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 à 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 à 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 à 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 à 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 à 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 à 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 à 10,0	$1,1 \times 10^{15}$	55,0
10,1 à 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	57,8
10,6 à 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 à 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 à 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 à 12,5	$1,36 \times 10^{15}$	68,8
12,6 à 13,0	$1,44 \times 10^{15}$	71,5
13,1 à 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 à 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 à 14,5	$1,59 \times 10^{15}$	79,8
14,6 à 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 à 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 à 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0

16,1 à 16,5	1,82 x 10¹⁵	90,8
16,6 à 17,0	1,87 x 10¹⁵	93,5
17,1 à 17,5	1,93 x 10¹⁵	96,3
17,6 à 18,0	1,98 x 10¹⁵	99,0
18,1 à 18,5	2,04 x 10¹⁵	101,8
18,6 à 19,0	2,09 x 10¹⁵	104,5
19,1 à 19,5	2,15 x 10¹⁵	107,3
19,6 à 20,0	2,20 x 10¹⁵	110,0
20,1 à 20,5	2,26 x 10¹⁵	112,8
20,6 à 21,0	2,31 x 10¹⁵	115,5

^a REMARQUE : le volume de la dose est calculé en utilisant la limite supérieure de la fourchette de poids.

PREPARATION DE LA DOSE DE ZOLGENSMA

En lien avec les modalités recommandées dans le cadre des essais cliniques

1. Matériel nécessaire:

Un équipement de protection individuelle doit être porté pendant la préparation de **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec) : Couvre-chaussures jetables, masques, tabliers, lunettes de protection, Blouses jetables, Gants, Sachets Désinfectants, Sacs Biorisques, essuie-tout absorbant, Pincés à usage unique...

2. Préparation:

Avant utilisation, les flacons doivent être décongelés au réfrigérateur (2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière) pendant environ 8 heures. Ne pas utiliser ZOLGENSMA si le produit n'est pas décongelé. Après avoir été décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé.

1. Sortir les flacons de **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec) du réfrigérateur.
2. Nettoyer l'enceinte de sécurité biologique (ESB) (eau de javel, eau, alcool isopropylique).
3. Préparer le matériel nécessaire : seringues, aiguilles, bouchon à seringue, sacs d'incinération de biorisques.
4. Nettoyer tout le matériel à l'alcool avant de les placer dans l'enceinte.
5. Prélever le volume nécessaire de **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec) avec une seringue de volume approprié selon le tableau ci-dessous en fonction du poids de l'enfant.

Un sur-remplissage des flacons est réalisé pour permettre le dosage approprié de la dose indiquée. Il est important de mesurer le volume exact dans la seringue pour délivrer la dose préconisée au patient.

Tableau : Dose recommandée en fonction du poids du patient :

Intervalle de poids (kg)	Dose (vg)	Volume total de la dose ^a (mL)
2,6 à 3,0	3,3 x 10 ¹⁴	16,5
3,1 à 3,5	3,9 x 10 ¹⁴	19,3
3,6 à 4,0	4,4 x 10 ¹⁴	22,0
4,1 à 4,5	5,0 x 10 ¹⁴	24,8
4,6 à 5,0	5,5 x 10 ¹⁴	27,5
5,1 à 5,5	6,1 x 10 ¹⁴	30,3
5,6 à 6,0	6,6 x 10 ¹⁴	33,0
6,1 à 6,5	7,2 x 10 ¹⁴	35,8
6,6 à 7,0	7,7 x 10 ¹⁴	38,5
7,1 à 7,5	8,3 x 10 ¹⁴	41,3
7,6 à 8,0	8,8 x 10 ¹⁴	44,0
8,1 à 8,5	9,4 x 10 ¹⁴	46,8
8,6 à 9,0	9,9 x 10 ¹⁴	49,5
9,1 à 9,5	1,05 x 10 ¹⁵	52,3
9,6 à 10,0	1,1 x 10 ¹⁵	55,0
10,1 à 10,5	1,2 x 10 ¹⁵	57,8
10,6 à 11,0	1,21 x 10 ¹⁵	60,5
11,1 à 11,5	1,27 x 10 ¹⁵	63,3
11,6 à 12,0	1,32 x 10 ¹⁵	66,0
12,1 à 12,5	1,36 x 10 ¹⁵	68,8
12,6 à 13,0	1,44 x 10 ¹⁵	71,5
13,1 à 13,5	1,49 x 10 ¹⁵	74,3
13,6 à 14,0	1,54 x 10 ¹⁵	77,0
14,1 à 14,5	1,59 x 10 ¹⁵	79,8
14,6 à 15,0	1,65 x 10 ¹⁵	82,5
15,1 à 15,5	1,71 x 10 ¹⁵	85,3

15,6 à 16,0	1,76 x 1015	88,0
16,1 à 16,5	1,82 x 1015	90,8
16,6 à 17,0	1,87 x 1015	93,5
17,1 à 17,5	1,93 x 1015	96,3
17,6 à 18,0	1,98 x 1015	99,0
18,1 à 18,5	2,04 x 1015	101,8
18,6 à 19,0	2,09 x 1015	104,5
19,1 à 19,5	2,15 x 1015	107,3
19,6 à 20,0	2,20 x 1015	110,0
20,1 à 20,5	2,26 x 1015	112,8
20,6 à 21,0	2,31 x 1015	115,5

^a REMARQUE : le volume de la dose est calculé en utilisant la limite supérieure de la fourchette de poids.

6. Éliminer l'air de la seringue.
7. Fermer la seringue à l'aide du bouchon.
8. Essuyer la seringue avec une solution désinfectante.
9. Enlever les gants et sceller la seringue dans un sac biorisques.
10. Désinfecter le sac et le sortir de l'enceinte.
11. Placer le sac avec la seringue dans un 2ème sac de transport biorisque.
12. Transférer la seringue dans la chambre du patient.
13. La seringue de **ZOLGENSMA** doit être délivrée par le pharmacien et administrée dans les 8 heures suivant la préparation.

ADMINISTRATION

1. **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec) doit être administré avec le pousse-seringue standard de l'établissement.
2. **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec) doit être administré en perfusion intraveineuse unique par un cathéter veineux périphérique **en perfusion lente d'environ 60 minutes**. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
3. Le kit de perfusion doit être rincé manuellement avec une solution saline, ou avec le réglage approprié sur le pousse-seringue en utilisant une technique stérile et en portant des gants.
4. Une fois la perfusion terminée, le kit de perfusion doit être rincé avec une solution saline pour que la dose totale prévue soit bien reçue par le patient. Le rinçage doit être terminé en utilisant les seringues de rinçage au sérum physiologique préremplies fournies, le cas échéant.

MANIPULATION ET ELIMINATION

Selon l'avis du Haut Conseil des Biotechnologies, les recommandations à suivre pour la manipulation, la préparation et l'élimination de ZOLGENSMA sont :

ZOLGENSMA est un produit de thérapie génique ; c'est un **organisme génétiquement modifié (OGM)**.

Les centres hospitaliers utilisant le ZOLGENSMA doivent disposer d'une autorisation d'utilisation d'OGM (obtenu auprès du MESRI).

Préparation du médicament pour administration au patient :

- La préparation des seringues pour administration doit être réalisée en C1 sous PSMII ou dans un dispositif de type isolateur.
- L'administration au patient doit être effectuée en C1 (TL1).
- Sur les contenants il doit être apposé une information de présence d'OGM dans le produit, de même que sur les contenants issus du circuit d'élimination des déchets (en DASRI) il doit figurer la mention 'contient des OGMs'.

Mesures de minimisation du risque

Des mesures doivent être prises afin de minimiser les risques de dissémination de ZOLGENSMA dans l'environnement et chez les personnes en contact avec le patient : le port d'EPI pour les personnels soignants, procédure d'élimination des déchets ayant été en contact avec le vecteur, procédure de désinfection immédiate en cas de déversement ou d'exposition accidentelle.

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

En cas d'exposition accidentelle du personnel soignant

- Peau: laver / rincer la peau à l'eau et au savon pendant au moins 15 minutes ou conformément aux exigences / directives en vigueur en matière de biosécurité.
- Yeux: rincer à l'eau pendant au moins 15 minutes ou conformément aux exigences / directives de biosécurité de l'établissement.
- Contacter le service de santé des employés du site, si nécessaire / applicable.

**ANNEXE E : CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA INFANT TEST OF
NEUROMUSCULAR DISORDERS (CHOP INTEND)**

ANNEXE E : CHOP-INTEND

(Children’s hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders)

Item	Position	Test Procedure	Graded Response	Score		
1 Spontaneous movement (Upper extremity)	Supine	<u>Observe throughout testing</u> May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity shoulder movement (achieves elbow off surface)	4	L R	Best side : State :
			Antigravity elbow movement (achieves hand and forearm off surface)	3		
			Wrist movement	2		
			Finger movement	1		
			Non movement of limbs	0		
2 Spontaneous movement (Lower extremity)	Supine	<u>Observe throughout testing</u> May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity hip movement (achieves feet and knees off surface)	4	L R	Best side : State :
			Antigravity hip adduction/internal rotation (knees off surface)	3		
			Active gravity eliminated knee movement	2		
			Ankle movement	1		
			Non movement of limbs	0		
3 Hand grip	Supine	Grip strength: place finger in palm and lift until shoulder comes off surface observe when infant loses grasp May use toy of similar diameter for older children	Maintains hand grip with shoulder off bed	4	L R	Best side : State :
			Maintains grip with elbow off surface (shoulders on surface)	3		
			Maintains grip with forearm off surface (elbow supported on surface)	2		
			Maintains grip only with Non traction	1		
			Non attempt to maintain grasp	0		
4 Head in midline with visual stimulation*	Supine head midline	Visual stimulation is given with toy. If head is maintained in midline for 5 seconds : Place head in maximum available rotation and provide visual stimulation to encourage midline	Rotates from maximum rotation to midline	4	L>R R>L	Best side : State :
			Turns head part way back to midline	3		
			Maintains midline for 5 or more seconds	2		
			Maintains midline, less than 5 seconds	1		
			Head falls to side, Non attempts to regain midline	0		
5 Hip adductors	Supine, Non diaper	Hips flexed and adducted Feet hip width apart and thighs parallel, knees slightly apart	Keeps knee off surface of bed > 5 sec or lifts foot off surface	4	L R	Best side : State :
			Keeps knees off surface of bed 1-5 sec	2		
			Non attempt to maintain knees off surface	0		
6 Rolling : elicited from legs*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Holding infant’s lower thigh, flex hip and knee and adduct across midline bringing pelvis vertical maintain traction and pause in this position . 2. If infant rolls to side apply traction at a 45° diagonal to body and pause to allow infant to attempt to derotate body	When traction is applied at the end of the maneuver, rolls to prone with lateral head righting	4	To R To L	Best side : State :
			Rolls through side lying into prone without lateral head righting, clears weight-bearing arm to complete roll	3		
			Pelvis, trunk and arm lift from support surface, head turns and rolls onto side, arm comes thru to front of body	2		
			Pelvis and trunk lift from support surface and head turns to side. Arm remains behind trunk	1		
			Pelvis lifted passively off support surface.	0		

7 Rolling : elicited from arms*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Hold infant at the elbow move toward opposite shoulder maintain traction on limb and pause with the shoulders vertical allow infant to derotate 2.if the pelvis achieves vertical continue to provide traction	Rolls to prone with lateral head righting	4	To R To L	Best side : State :
			Rolls into prone without lateral head righting; must clear weight-bearing arm completely to finish roll	3		
			Rolls onto side, leg comes thru and adducts, bringing the pelvis vertical	2		
			Head turns to side and shoulder and trunk lift from surface	1		
			Head turns to side; body remains limp or shoulder lifts passively	0		
8 Shoulder and elbow flexion And horizontal abduction	Side-lying with upper arm at 30° of shoulder extension and elbow flexion and supported on body (restrain lower arm if needed)	Prompt reach for a toy presented at arms length at shoulder level (may provide stimulation and observe spontaneous movement)	Clears hand from surface with antigravity arm movement	4	L R	Best side : State :
			Able to flex shoulder to 45 degrees, without antigravity arm movement	3		
			Flexes elbow after arm comes off body	2		
			Able to get arm off body	1		
			Non attempt	0		
9 Shoulder flexion & Elbow flexion	Sitting in lap or on mat with head and trunk support (20° recline)	Present stimulus at midline and at shoulder level at arms length (may provide stimulation and observe spontaneous movement)	Abducts or flexes shoulder to 60 degrees	4	L R	Best side : State :
			Abducts or flexes shoulder to 30 degrees	3		
			Any shoulder flexion or abduction	2		
			Flexes elbow only	1		
			Non attempt to lift arm	0		
10 Knee extension	Sitting in lap or over edge of mat with head and trunk support (20° recline) thigh horizontal to ground	Tickle plantar surface of foot Or gently pinch toe	Extends knee to > 45 degrees	4	L R	Best side : State :
			Extends knee 15 to 45 degrees	2		
			Any visible knee extension	1		
			Non visible knee extension	0		
11 Hip flexion and foot dorsiflexion	Hold infant against your body with legs free, facing outward. Support at the abdomen with the child's head resting between your arm and thorax	Stroke the foot or pinch the toe	Hip flexion or knee flexion > 30°	4	L R	Best side : State :
			Any hip flexion or knee flexion	3		
			Ankle dorsiflexion only	2		
			Non active hip, knee or ankle motion	0		
12 Head control*	Sitting with support at the shoulders and trunk erect	Place the infant in ring sit with head erect and assistance given at the shoulders (front and back). (may delay scoring a	Attains head upright from flexion and turns head side to side	4		Best side : State
			Maintains head upright for >15 sec (for bobbing head control score a 2)	3		
			Maintains head in midline for >5 sec. with the head	2		

		grade of 1 and 4 until end of test)	tipped in up to 30° of forward flexion or extension			
			Actively lifts or rotates head twice from flexion within 15 seconds (do not credit if movement is in time with breathing)	1		
			Non response, head hangs	0		
13 Elbow flexion Score with item 14	Supine	Traction response : pull to sit extend arms at 45 degree angle, to point of nearly lifting head off surface	Flexes elbow	4	L R	Best side : State :
			Visible biceps contraction without elbow flexion	2		
			Non visible contraction	0		
14 Neck Flexion Score with item 13	Supine	Traction response : hold in neutral proximal to wrist and shoulder at 45°, to point of nearly lifting head off surface	Lifts head off bed	4		Best side : State :
			Visible muscle contraction of SCM	2		
			Non muscle contraction	0		
15 Head/Neck Extension (Landau)	Ventral suspension : Prone, held in one hand upper abdomen	Stoke along spine from neck to sacrum. The coronal axis of the head when parallel to the bed surface = 0 degrees (horizontal)	Extends head to horizontal plane or above	4		Best side : State :
			Extends head partially, but not to horizontal	2		
			Non head extension	0		
16 Spinal Incurvation (Galant)	Ventral suspension : Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke Right then Left thoracolumbar paraspinals or tickle abdomen or foot or tilt in infants with integrated Galant For infant over 10 kg knees and head may touch	Twists pelvis towards stimulus off axis	4	L R	Best side : State :
			Visible paraspinal muscle contraction	2		
			Non response	0		
Total score, best score on each side for each item (maximum 64 points) :						

**ANNEXE F : HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION (HINE)
SECTION 2**

ANNEXE F : HINE-2 Hammersmith Infant Neurological Examination (section 2)

Head control	Unable to maintain head upright normal up to 3m	Wobbles normal up to 4m	Maintained upright all the time normal from 5m		
Sitting	Cannot sit	With support at hips  normal at 4m	Props  normal at 6m	Stable sit  normal at 7-8m	Pivots (rotates)  normal at 9m
Voluntary grasp – note side	No grasp	Uses whole hand	Index finger and thumb but immature grasp	Pincer grasp	
Ability to kick in supine	No kicking	Kicks horizontally but legs do not lift	Upward (vertically)  normal at 3m	Touches leg  normal at 4-5m	Touches toes  normal at 5-6m
Rolling	No rolling	Rolling to side (normal at 4m)	Prone to supine (normal at 6 m)	Supine to prone (normal at 6 m)	
Crawling or bottom shuffling	Does not lift head	On elbow  (normal at 3 m)	On outstretched hand  (normal at 4m)	Crawling flat on abdomen  (normal at 8m)	Crawling on hands and knees  (normal at 10m)
Standing	Does not support weight	Supports weight (normal at 4m)	Stands with support (normal at 7m)	Stands unaided (normal at 12m)	
Walking		Bouncing (normal at 6m)	Cruising (walks holding on) (normal at 12m)	Walking independently (normal by 15m)	