zolgensma®
(Onasemnogen-Abeparvovec)

Fachinformation

ZOLGENSMA wird angewendet zur Behandlung von:

- Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und klinisch bestätigter Diagnose von SMA Typ 1, oder
- Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Jobnummer: DE-ZOL-21-0027 Erstellungsdatum: April 2021

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOLGENSMA 2 x 10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Onasemnogen-Abeparvovec ist ein Gentherapeutikum, das das humane Survival-Motoneuron-(SMN-) Protein exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden rekombinanten adeno-assoziierten Vektor auf der Basis des Virus-Serotyps 9 (AAV9), der die cDNA des humanen SMN-Gens unter der Kontrolle des Cytomegalievirus-Enhancers/Hühner-ß-Aktin-Hybrid-Promotors enthält.

Onasemnogen-Abeparvovec wird durch DNS-Rekombinationstechnologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen gebildet.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält Onasemnogen-Abeparvovec mit einer nominalen Konzentration von 2 × 10^{13} Vektorgenomen (vg). Die Durchstechflaschen enthalten ein extrahierbares Volumen von mindestens 5,5 ml bzw. 8,3 ml. Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen und die Kombination der Füllvolumina in einer Fertigpackung werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht an die Dosieranforderungen der einzelnen Patienten angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 6.5).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mmol Natrium pro ml (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Nach dem Auftauen ist es eine klare bis leicht opake, farblose bis leicht weiße Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZOLGENSMA ist indiziert zur Behandlung von:

- Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung sollte in klinischen Zentren erfolgen und von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit SMA verfügt.

Vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sind Ausgangs-Laboruntersuchungen erforderlich, einschließlich:

- AAV9-Antikörpertestung mit einem entsprechend validierten Test,
- Leberfunktion: Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Gesamtbilirubin,
- Kreatinin,
- Großes Blutbild (einschließlich Hämoglobin und Thrombozytenzahl) und
- Troponin-I

Bei der Festlegung des Behandlungszeitpunkts mit Onasemnogen-Abeparvovec sind die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der Leberfunktion, der Thrombozytenzahl und des Troponin-I-Spiegels nach der Verabreichung sowie die erforderliche begleitende Kortikosteroidbehandlung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Liegt eine akute oder chronische, unkontrollierte aktive Infektion vor, sollte die Behandlung so lange aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen oder unter Kontrolle ist (siehe Unterabschnitte 4.2 und 4.4, Immunmodulatorisches Therapieregime).

Dosierung

Nur zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion bestimmt.

Die Patienten erhalten eine Dosis von nominal 1,1 x 10^{14} vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec. Das Gesamtvolumen wird anhand des Patientenkörpergewichts bestimmt.

In Tabelle 1 ist die empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 kg bis 21,0 kg angegeben.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung anhand des Patientenkörpergewichts

Patientengewichtsbereich (kg)	Dosis (vg)	Gesamtvolumen einer Dosis[a] (ml)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,1 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0

Patientengewichtsbereich (kg)	Dosis (vg)	Gesamtvolumen einer Dosis[a] (ml)
12,1 – 12,5	$1,36 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,44 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,59 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec)

[a] HINWEIS: Die Anzahl der Durchstechflaschen pro Kit sowie die erforderliche Anzahl von Kits sind abhängig vom Gewicht. Zur Berechnung des Dosisvolumens wird die Obergrenze des Patientengewichtsbereichs verwendet.

Immunmodulatorisches Therapieregime

Nach der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wird eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9) erfolgen, (siehe Abschnitt 4.4). Dies kann zu einer Erhöhung der Lebertransaminasen, Erhöhungen der Troponin I-Spiegel oder einer Verminderung der Thrombozytenzahlen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Zur Abschwächung der Immunantwort wird eine Immunmodulation mit Kortikosteroiden empfohlen. Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vor Beginn des immunmodulatorischen Therapieregimes und vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden.

Es wird empfohlen, 24 Stunden vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ein immunmodulatorisches Therapieregime nach dem folgenden Schema einzuleiten (siehe Tabelle 2). Abweichungen von diesen Empfehlungen liegen im Ermessen des behandelnden Arztes (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion

Vor der Infusion	24 Stunden vor Onasemnogen-Abeparvovec	Prednisolon p.o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent)
Nach der Infusion	30 Tage (einschl. Tag der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec),	Prednisolon p.o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent)
	Anschließend 28 Tage: *Bei Patienten mit unauffälligem Befund (klinischer Untersuchungsbefund regelrecht, Gesamtbilirubin, ALT- und AST-Werte jeweils unter dem 2-Fachen der Normobergrenze (ULN)) am Ende des 30-Tages-Zeitraums:* **oder** *Bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten am Ende des 30-Tages-Zeitraums: Fortführung bis die AST- und ALT-Werte unter 2-facher ULN liegen und alle anderen Beurteilungen wieder in den Normalbereich zurückgegangen sind, anschließend ausschleichende Reduktion über 28 Tage oder länger, falls notwendig.*	Systemische Kortikosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden. *Ausschleichende Reduktion der Prednisolon-Dosis (oder Äquivalent), z. B. 2 Wochen mit 0,5 mg/kg/Tag und danach 2 Wochen mit 0,25 mg/kg/Tag Prednisolon p.o.* Systemische Kortikosteroide (Äquivalent zu Prednisolon 1 mg/kg/Tag) p.o. Systemische Kortikosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden.
	Die Leberfunktion sollte nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 3 Monate lang überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).	

Holen Sie Rat eines pädiatrischen Gastroenterologen oder eines Hepatologen ein, wenn Patienten auf das Äquivalent von 1 mg/kg/Tag Prednisolon p.o. nicht adäquat ansprechen (siehe Abschnitt 4.4). Falls eine Therapie mit oralen Kortikosteroiden nicht vertragen wird, kann bei klinischer Indikation ein intravenöses Kortikosteroid in Betracht gezogen werden.

Verwendet der behandelnde Arzt ein anderes Kortikosteroid anstelle von Prednisolon, sollten gegebenenfalls ähnliche Überlegungen und Ansätze zur ausschleichenden Dosierung nach 30 Tagen angewandt werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen, und die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec sollte sorgfältig überlegt werden. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Onasemnogen-Abeparvovec ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht geprüft worden. Onasemnogen-Abeparvovec sollte nicht infundiert werden, sofern ein erhöhter Bilirubinspiegel nicht mit Neugeborenengelbsucht assoziiert ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec sorgfältig überlegt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Genotyp 0SMN1/1SMN2

Bei Patienten mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und nur einer *SMN2*-Kopie sollte keine Dosisanpassung erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

AAV9-Antikörper

Bei Patienten, deren prätherapeutische AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen, sollte keine Dosisanpassung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Frühgeborenen vor Erreichen des vollen Gestationsalters ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte sorgfältig überlegt werden, da die begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden die neurologische Entwicklung ungünstig beeinflussen kann.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen. Die zurzeit vorliegenden Daten werden im Abschnitt 5.1 beschrieben. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Verabreichung.

Onasemnogen-Abeparvovec sollte mit einer Spritzenpumpe als einzelne intravenöse Infusion langsam über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten verabreicht werden und darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolus appliziert werden.

Das Anlegen eines zweiten („Sicherungs“-) Katheters wird für den Fall einer Blockierung im Primärkatheter empfohlen. Nach Abschluss der Infusion sollte die Leitung mit Kochsalzlösung gespült werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält einen genetisch veränderten Organismus. Bei der Vorbereitung und Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte persönliche Schutzausrüstung (d. h. Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschoner) getragen werden (siehe Abschnitt 6.6). Hinweise zur Zubereitung, Handhabung, versehentlichen Exposition und Entsorgung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung und die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorbestehende Immunität gegen AAV9

Nach natürlicher Exposition kann es zur Bildung von Anti-AAV9-Antikörpern kommen. Es gibt mehrere Studien zur Prävalenz von AAV9-Antikörpern in der Gesamtpopulation, die hinsichtlich einer vorherigen AAV9-Exposition in der pädiatrischen Population eine niedrige Rate aufweisen. Die Patienten sollten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden. Eine Nachtestung kann durchgeführt werden, wenn die AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen. Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec sicher und wirksam verabreicht werden kann, wenn die Anti-AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Fortgeschrittene SMA

Da SMA zu einer fortschreitenden und nicht reversiblen Schädigung der Motoneuronen führt, hängt der Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec bei symptomatischen Patienten vom Grad der Krankheitslast zum Zeitpunkt der Behandlung ab, wobei eine frühere Behandlung zu einem potenziell höheren Nutzen führt. Obwohl Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer SMA nicht die gleiche grobmotorische Entwicklung wie nicht betroffene gesunde Gleichaltrige erreichen, können sie, abhängig vom Fortschreitungsgrad der Erkrankung zum Behandlungszeitpunkt, klinisch von einer Genersatztherapie profitieren (siehe Abschnitt 5.1). Der behandelnde Arzt sollte berücksichtigen, dass der Nutzen bei Patienten mit intensiver Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz, bei Patienten unter Dauerbeatmung und bei Patienten, die nicht schlucken können, stark reduziert ist.

Bei Patienten mit fortgeschrittener SMA, die durch dauerhafte Beatmung am Leben erhalten werden und bei denen die Fähigkeit zu gedeihen, nicht gegeben ist, ist das Nutzen-Risiko-Profil von Onasemnogen-Abeparvovec nicht bekannt.

Immunogenität

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9).
Dies schließt trotz des in Abschnitt 4.2 empfohlenen immunmodulatorischen Therapieregimes die Bildung von Antikörpern gegen das AAV9-Kapsid und eine T-Zell-vermittelte Immunantwort ein.

Bei der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wurde über eine systemische Immunreaktion einschließlich einer immunvermittelten Lebertoxizität berichtet, die sich im Allgemeinen in erhöhten ALT- und/oder AST-Werten und zeitweise als akute schwerwiegende Leberschädigung oder akutes Leberversagen manifestierte.
Eine immunvermittelte Lebertoxizität kann die Anpassung des immunomodulatorischen Regimes in Form einer längeren Anwendungsdauer, einer Dosiserhöhung oder einer Verlängerung der Kortikosteroid-Ausschleichung erfordern . Einzelheiten zum immunmodulatorischen Therapieregime siehe Abschnitt 4.2 sowie die Unterabschnitte „Lebertoxizität“ und „immunmodulatorisches Therapieregime“ weiter unten.

Lebertoxizität

- Die Anwendung eines AAV-Vektors kann erhöhte Transaminasewerte zur Folge haben, die schwerwiegend sein können.
- Akute schwerwiegende Leberschädigung und akutes Leberversagen sind aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten mit einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder einer akuten Virusinfektion der Leber haben möglicherweise ein höheres Risiko für eine akute schwerwiegende Leberschädigung.
- Vor der Infusion sollte immer die Leberfunktion der Patienten durch klinische Untersuchung und Labortests (z. B. hepatische Aminotransferasen AST und ALT und Gesamtbilirubin [siehe Abschnitt 4.2]) beurteilt werden.
- Um mögliche Transaminase-Erhöhungen zu mildern, sollte jeder Patient vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec mit einem systemischen Kortikosteroid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Die Leberfunktion sollte nach der Infusion mindestens 3 Monate lang überwacht werden.
- Risiken und Nutzen einer Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion bei einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion sollten sorgfältig gegen die Risiken einer Nichtbehandlung des Patienten abgewogen werden.

Nach Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec sollten AST/ALT/Bilirubin über einen Zeitraum von 30 Tagen wöchentlich beurteilt werden und über einen Zeitraum von weiteren 60 Tagen alle zwei Wochen, bis zum Ende des Ausschleichungszeitraums des Kortikosteroids oder bei Bedarf noch länger. Ein Ausschleichen von Prednisolon sollte erst in Erwägung gezogen werden, wenn AST/ALT unter dem 2-Fachen der Normobergrenze liegen.

Thrombozytopenie

In klinischen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden vorübergehend verminderte Thrombozytenzahlen beobachtet, die zum Teil die Kriterien einer Thrombozytopenie erfüllten. In den meisten Fällen trat der niedrigste Thrombozytenwert in der ersten Woche nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion auf.
Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von Onasemnogen-Abepavovec ermittelt und sorgfältig in der Woche nach der Infusion und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.

Thrombotische Mikroangiopathie

In der Zeit nach der Markteinführung wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) berichtet, die ungefähr eine Woche nach der Infusion von Onasemnogenen-Abeparvovec auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die TMA ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung, die durch Thrombozytopenie und durch mikroangiopathische hämolytische Anämie gekennzeichnet ist. Akute Nierenschädigung wurde ebenfalls beobachtet. In einigen Fällen wurde von einer simultanen Aktivierung des Immunsystems (z. B. Infektionen, Impfungen) berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 für Informationen zur Verabreichung von Impfungen).

Thrombozytopenie ist ein Hauptmerkmal der TMA, daher sollte die Thrombozytenzahl sorgfältig in der Woche nach der Infusion und danach regelmäßig überwacht werden (siehe Unterabschnitt „Thrombozytopenie“). Im Falle einer Thrombozytopenie sollten weitere Untersuchungen einschließlich diagnostischer Tests auf hämolytische Anämie und Niernfunktionsstörung durchgeführt werden. Wenn Patienten klinische Anzeichen, Symptome oder Laborbefunde aufweisen, die auf eine TMA hindeuten, sollte unverzüglich ein Spezialist konsultiert werden, um die TMA wie klinisch angezeigt zu behandeln. Eltern/Betreuungspersonen sollten über Anzeichen und Symptome einer TMA informiert werden und angewiesen werden, sich beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich in ärztliche Notfallbehandlung zu begeben.

Erhöhter Troponin-I-Wert

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel beobachtet. Erhöhte Troponin-I-Spiegel, die bei einigen Patienten festgestellt wurden, können auf eine mögliche Schädigung des Myokardgewebes hinweisen. Aufgrund dieser Befunde und der beobachteten kardialen Toxizität bei Mäusen sollten die Troponin-I-Spiegel bei SMA-Patienten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach mindestens 3 Monate lang überwacht werden bzw. so lange bis die Werte wieder im normalen Referenzbereich liegen. Bei Bedarf sollte die Konsultation eines Kardiologen in Betracht gezogen werden.

Immunmodulatorisches Therapieregime

Immunmodulatorisches Therapieregime Die immunmodulatorische Behandlung sollte nicht eingeleitet werden, wenn zeitgleich aktive Infektionen bestehen. Dies gilt für akute (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) wie für unkontrollierte chronische Infektionen (wie chronische aktive Hepatitis B) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Das immunmodulatorische Regime (siehe Abschnitt 4.2) könnte auch die Immunantwort auf gleichzeitige (respiratorische) Infektionen beeinflussen, was möglicherweise zu schwereren klinischen Verläufen bestehender Infektionen führt. Im Falle von Frühsymptomen oder einer abklingenden (Virus)Erkrankung ist bei der zeitlichen Planung der Onasemnogen-Abeparvovec-Anwendung zusätzliche Vorsicht geboten. Bei der Diagnose und dem aktiven Management einer (viralen) Atemwegsinfektion wird eine erhöhte Wachsamkeit empfohlen. Saisonale prophylaktische Behandlungen, die Infektionen mit dem respiratorischen Syncytial-Virus (RSV) verhindern, werden empfohlen und sollten auf dem neuesten Stand sein. Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass im Zusammenhang mit einer längeren Dauer der Kortikosteroidbehandlung die Möglichkeit einer Nebenniereninsuffizienz gegeben ist, die sich auf das vorgeschlagene immunmodulatorische Regime auswirken könnte.

Freisetzung (Shedding)

Vorübergehend kommt es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogen-Abeparvovec, hauptsächlich über die Exkremente. Pflegekräfte und Patientenfamilien müssen auf die folgenden Anweisungen zum richtigen Umgang mit dem Stuhl des Patienten aufmerksam gemacht werden:

- Eine gute Handhygiene ist erforderlich für den Fall, dass sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten in direkten Kontakt kommen. Diese Anweisungen sind nach der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 1 Monat lang einzuhalten.
- Einwegwindeln können in Plastik-Doppelbeutel verschlossen über den Hausmüll entsorgt werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 4,6 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,23 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Jede 5.5-ml- Durchstechflasche enthält 25,3 mg Natrium, und jede 8,3-ml-Durchstechflasche enthält 38,2 mg Natrium.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Zur Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten, die hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder hepatotoxische Substanzen verwenden, liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen. Zur begleitenden Anwendung von 5q-SMA-Targeting-Agentien liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Zur begleitenden Anwendung von 5q-SMA-Targeting-Agentien liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Impfungen

Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Eine saisonale RSV-Prophylaxe wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Lebendimpfstoffe wie MMR und Varizellen sollten bei Patienten unter einer immunsuppressiven Steroiddosis (d. h. ≥ 2 Wochen täglicher Gabe von 20 mg oder 2 mg/kg Körpergewicht Prednison oder Äquivalent) nicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Daten über die Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit beim Menschen sind nicht verfügbar, und es wurden keine tierexperimentellen Fertilitäts- oder Reproduktionsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onasemnogen-Abeparvovec hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach der Anwendung waren eine vorübergehende Erhöhung der Leber-Transaminasen (12,4 %) und Erbrechen (8,2 %), siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die mit Onasemnogen-Abeparvovec aufgetretenen Nebenwirkungen mit einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bei allen Patienten, die eine intravenöse Infusion erhalten haben, sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassifikation und nach Häufigkeit geordnet angegeben. Die Häufigkeitskategorien basieren auf folgender Konvention: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Liste der Nebenwirkungen von Onasemnogen-Abeparvovec

Nebenwirkungen nach MedDRA-SOC/PT und Häufigkeit	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Thrombozytopenie
Nicht bekannt	Thrombotische Mikroangiopathie[1)]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	Transaminasen erhöht
Häufig	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht
Nicht bekannt	Akutes Leberversagen[1)]
Nicht bekannt	Akute Leberschädigung[1)]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Fieber
Untersuchungen	
Häufig	Troponin-I erhöht

zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec)

[1)] Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die außerhalb von klinischen Studien in der Zeit nach der Markteinführung berichtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

In klinischen Studien wurden erhöhte Transaminasewerte, die mehr als das 2-Fache der ULN (und in manchen Fällen > 20 x ULN) betrugen, bei bis zu 12 % der mit der empfohlenen Dosis behandelten Patienten berichtet und wurden als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend betrachtet. Diese Patienten waren klinisch asymptomatisch und keiner der Patienten zeigte eine klinisch signifikante Erhöhung von Bilirubin. Erhöhungen der Serum-Transaminase bildeten sich gewöhnlich unter Prednisolon-Behandlung zurück und die Patienten erholten sich ohne klinische Folgeerscheinungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In der Zeit nach der Markteinführung, außerhalb von klinischen Studien, wurde von Kindern berichtet, die innerhalb der ersten zwei Behandlungsmonate mit Onasemnogene-Abeparvovec trotz Einnahme von Kortikosteroiden, vor und nach der Infusion, Anzeichen und Symptome eines akuten Leberversagens (z. B. Gelbsucht, Koagulopathie, Enzephalopathie) entwickelten. Laut den Fallberichten wurde nach der Diagnose des Leberversagens ein verändertes Behandlungsschema mit Kortikosteroiden angewendet. Diese Kinder erholten sich.

Vorübergehende Thrombozytopenie

In klinischen Studien wurde eine vorübergehende Verminderung der mittleren Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert (4,1 %) an mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung beobachtet und klang normalerweise innerhalb von zwei Wochen ab. Die Verminderung der Thrombozytenzahl war in der ersten Woche der Behandlung stärker ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhung der Troponin-I-Spiegel

Nach der Infusion von Onosemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel (3,1 %) bis zu 0,2 µg/l beobachtet. Im klinischen Studienprogramm wurden keine klinisch erkennbaren kardialen Befunde nach der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

[a] HINWEIS: Die Anzahl der Durchstechflaschen pro Kit sowie die erforderliche Anzahl von Kits sind abhängig vom Gewicht. Zur Berechnung des Dosisvolumens wird die Obergrenze des Patientengewichtsbereichs verwendet.

Immunogenität

In den klinischen Studien wurden die Anti-AAV9-Antikörpertiter vor und nach der Gentherapie gemessen (siehe Abschnitt 4.4). Alle Patienten, die Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, hatten vor der Behandlung Anti-AAV9-Titer von oder unter 1:50. Mittlere Erhöhungen gegenüber dem Ausgangswert des AAV9-Titers wurden bei allen Patienten an allen Zeitpunkten bis auf einen beobachtet, und zwar in Bezug auf das AAV9-Peptid, was die normale Reaktion auf ein virales Nicht-Autoantigen ist. Einige Patienten zeigten AAV9-Titer, die oberhalb der Quantifizierungsschwelle lagen, die meisten dieser Patienten hatten jedoch keine potenziell klinisch signifikanten Nebenwirkungen. Daher wurde kein Zusammenhang zwischen hohen Anti-AAV9-Antikörpertitern und dem Potenzial für Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsparametern festgestellt.

In der klinischen Studie AVXS-101-CL-101 wurden 16 Patienten auf Anti-AAV9-Antikörpertiter untersucht: 13 hatten Titer unter 1:50 und wurden in die Studie aufgenommen; drei Patienten hatten Titer über 1:50, zwei von ihnen wurden nach Beendigung des Stillens erneut getestet, ihre gemessenen Titer lagen dann bei weniger als 1:50 und beide wurden in die Studie aufgenommen. Es gibt keine Informationen darüber, ob bei Müttern, die möglicherweise seropositiv für Anti-AAV9-Antikörper sind, das Stillen eingeschränkt werden sollte. Vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec hatten alle Patienten einen AAV9-Antikörpertiter kleiner als oder gleich 1:50 und zeigten anschließend einen erwarteten Anstieg der Anti-AAV9-Antikörpertiter auf mindestens 1:102.400 und bis zu mehr als 1:819.200.

Der Nachweis einer Antikörperbildung hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Tests ab. Darüber hinaus kann die beobachtete Häufigkeit der Antikörper-Positivität (einschließlich neutralisierender Antikörper) in einem Test durch mehrere Faktoren wie Testmethodik, Probenhandling, Zeitpunkt der Probennahme, Begleitmedikation und Grunderkrankungen beeinflusst sein.

Kein mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelter Patient zeigte eine Immunreaktion auf das Transgen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Bezug auf eine Überdosierung von Onasemnogen-Abeparvovec liegen keine Daten aus klinischen Studien vor. Empfohlen werden eine Anpassung der Prednisolon-Dosis und eine engmaschige klinische Beobachtung und Überwachung der Laborparameter (einschließlich klinisches Labor und Hämatologie) auf eine systemische Immunreaktion (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX09

Wirkungsmechanismus

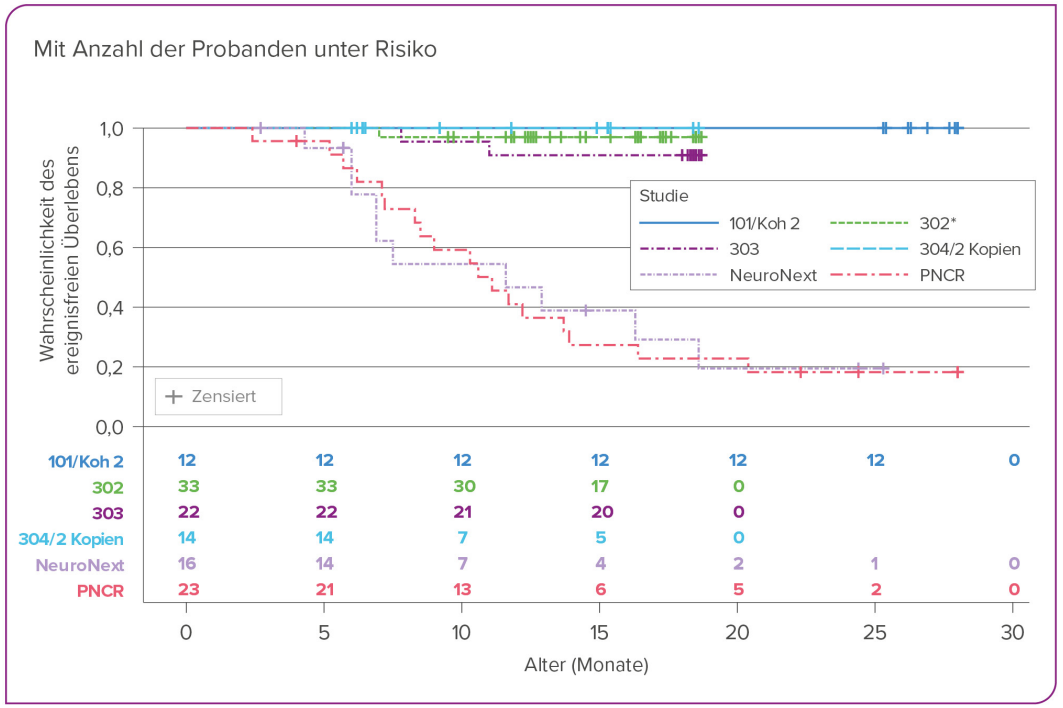
Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie, die darauf abzielt, eine funktionsfähige Kopie des Survival-Motoneuron-Gens *(SMN1)* in die transduzierten Zellen einzubringen, um die monogenetische Grundursache der Erkrankung zu behandeln. Durch das Bereitstellen einer alternativen Quelle der SMN-Proteinexpression in Motoneuronen wird voraussichtlich das Überleben und die Funktion der transduzierten Motoneuronen gefördert.

Onasemnogen-Abeparvovec ist ein nicht replizierender rekombinanter AAV-Vektor, der ein AAV9-Kapsid verwendet, um ein stabiles, voll funktionsfähiges menschliches *SMN*-Transgen bereitzustellen. Die Fähigkeit des AAV9-Kapsids, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und Motoneuronen zu transduzieren, ist erwiesen. Das in Onasemnogen-Abeparvovec vorhandene *SMN1*-Gen ist so konzipiert, dass es als episomale DNA im Kern der transduzierten Zellen liegt und in postmitotischen Zellen voraussichtlich über einen längeren Zeitraum stabil exprimiert wird. Es ist nicht bekannt, dass das AAV9-Virus beim Menschen Krankheiten verursacht. Das Transgen wird als selbst-komplementäres doppelsträngiges Molekül in die Zielzellen eingebracht. Die Expression des Transgens wird durch einen konstitutiven Promotor (Hybrid aus Cytomegalievirus-Enhancer und Hühner-ß-Aktin Promotor) ermöglicht, der zu einer kontinuierlichen, anhaltenden SMN-Proteinexpression führt. Der Nachweis des Wirkmechanismus wird durch präklinische Studien und durch Daten zur Biodistribution am Menschen gestützt.

Phase-3-Studie AVXS-101-CL-303 bei Patienten mit Typ-1-SMA

AVXS-101-CL-303 (Studie CL-303) ist eine offene, einarmige Phase-3-Einzeldosisstudie, in der Onasemnogen-Abeparvovoec in der therapeutischen Dosis ($1{,}1 \times 10^{14}$ vg/kg) intravenös angewendet wird. Es wurden 22 Patienten mit Typ-1-SMA und zwei *SMN2*-Kopien aufgenommen.
Das Patientenalter bei der Verabreichung lag im Bereich von 0,5 bis 5,9 Monaten. Von den 22 aufgenommenen Patienten brachen 3 Patienten die Studie ab, bei 2 von ihnen trat ein Ereignis (Tod oder Dauerbeatmung) auf, was zu 90,9 % (95 % KI: 79,7 %, 100,0 %) ereignisfreiem Überleben (ohne Dauerbeatmung am Leben) im Alter von 14 Monaten führte, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Zeit (in Monaten) bis Tod oder dauerhafte Beatmung, zusammengefasst aus den Onasemnogen-Abeparvovec i.v.-Studien (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304 2-Kopien-Kohorte)



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research, Kohorte im natürlichen, interventionslosen Verlauf (Natural History).

NeuroNext = Exzellenz-Netzwerk für klinische Studien in den Neurowissenschaften, Kohorte im natürlichen Verlauf (Natural History)

zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec)

* AVXS-101-CL-302 ist eine laufende, multizentrische, offene, einarmige, Phase-3-Einzel-dosisstudie mit AVXS-101 (Genersatztherapie) mit Patienten mit Typ-1-SMA mit 1 oder 2 Kopien des *SMN2*-Gens, ähnlich der Studie AVXS-101-CL-303. Das Durchschnittsalter der zum Zeitpunkt des Daten-Stichtags 31. Dezember 2019 in der Studie befindlichen Patienten beträgt 10,62 Monate (Bereich 1,8 bis 15,4 Monate).

Bei den 14 Patienten der Studie CL-303, die den Meilenstein „unabhängiges Sitzen über mindestens 30 Sekunden“ erreicht haben, betrug das mediane Alter beim erstmaligen Nachweis dieses Meilensteins 12,5 Monate (Bereich: 9,2 bis 18,6 Monate). Bei 13 Patienten bestätigte sich der Meilenstein „unabhängiges Sitzen über mindestens 30 Sekunden“ bei der 18-Monats-Visite (co-primärer Endpunkt, $p < 0,0001$). Ein Patient erreichte den Meilenstein „unabhängiges Sitzen über 30 Sekunden“ im Alter von 16 Monaten, der jedoch bei der 18-Monats-Visite nicht bestätigt werden konnte.
Die videobestätigten Entwicklungsmeilensteine für die Patienten in der Studie CL-303 sind in Tabelle 4 zusammengefasst.
Drei Patienten erreichten keinen Motorik-Meilenstein (13,6 %) und 6 Patienten (27,2 %) erreichten vor dem letzten Studienbesuch im Alter von 18 Monaten eine Kopfkontrolle , als maximalen Motorik-Meilenstein.

Tabelle 4: Mediane Zeit bis zum videodokumentierten Erreichen von Motorik-Meilensteinen, Studie 303

Video-dokumentierter Meilenstein	Anzahl Patienten, die den Meilenstein erreichten n/N (%)	Medianes Alter bis Erreichen des Meilensteins (Monate)	95 %-Konfidenz-intervall
Kopfkontrolle	17/20* (85)	6,8	(4,77, 7,17)
Rollt sich vom Rücken auf die Seiten	13/22 (59)	11,5	(7,77, 14,53)
Sitzt ohne Unterstützung über 30 Sekunden (Bayley)	14/22 (64)	12,5	(10,17, 15,20)
Unterstützungsfreies Sitzen über mindestens 10 Sekunden (WHO)	14/22 (64)	13,9	(11,00, 16,17)

* 2 Patienten zeigten laut klinischer Beurteilung zu Therapiebeginn eine Kopfkontrolle.

Ein Patient (4,5 %) konnte nach 12,9 Monaten ebenfalls mit Unterstützung gehen. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung wurde nicht erwartet, dass Patienten, die die Einschluss-kriterien der Studie erfüllten, die Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung erlangten.

zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec)

Eine Verbesserung der motorischen Entwicklung wurde auch beobachtet; dabei basierten die Messungen auf dem CHOP-INTEND-Test (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), siehe Abbildung 2. Einundzwanzig Patienten (95,5 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 40, 14 Patienten (64 %) hatten einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 50 und 5 Patienten (23 %) hatten einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 60 erreicht. Patienten mit unbehandelter Typ-1-SMA erreichen fast nie einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 40. Trotz eines konstanten Niveaus bei CHOP-INTEND wurden bei einigen Patienten Motorik-Meilensteine erreicht. Es wurde keine klare Korrelation zwischen den CHOP-INTEND-Werten und dem Erreichen von Motorik-Meilensteinen beobachtet.

Abbildung 2: Scores der motorischen Entwicklung nach CHOP-INTEND, Studie CL-303

zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec)

Phase-1-Studie AVXS-101-CL-101 bei Patienten mit Typ-1-SMA

Die Ergebnisse aus der Studie 303 werden gestützt durch die Studie AVXS-101-CL-101 (Phase-1-Studie mit Typ-1-SMA, Studie CL-101), in der Onasemnogen-Abeparvovec als einzelne intravenöse Infusion bei 12 Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 kg bis 8,5 kg (Alter 0,9 Monate bis 7,9 Monate) angewendet wurde. Im Alter von 14 Monaten waren alle behandelten Patienten ereignisfrei, d. h. sie überlebten ohne dauerhafte Beatmung, verglichen mit 25 % in der Kohorte im natürlichen Verlauf (Natural History). Am Ende der Studie (24 Monate nach der Verabreichung) waren alle behandelten Patienten ereignisfrei, verglichen mit weniger als 8 % in der Natural History, siehe Abbildung 1.

Nach 24 Monaten posttherapeutischer Nachbeobachtung konnten 10 von 12 Patienten ≥ 10 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen, 9 Patienten konnten ≥ 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen und 2 Patienten konnten ohne Hilfe stehen und gehen. Bei einem von 12 Patienten wurde die Kopfkontrolle als maximaler Motorik-Meilenstein nicht vor dem Alter von 24 Monaten erreicht. Zehn von 12 Patienten aus der Studie CL-101, die die vorgeschlagene therapeutische Dosis von Onasemnogen-Abeparvovec erhalten haben, werden in einer Langzeitstudie (bis zu 5,7 Jahre nach der Verabreichung) weiter beobachtet. Alle haben entweder alle zuvor erreichten Meilensteine beibehalten oder sogar neue Meilensteine erreicht, wie Sitzen mit Unterstützung, Stehen mit Hilfe und allein Gehen. Vier der 10 Patienten erhielten während der Langzeitstudie zu einem Zeitpunkt eine begleitende Nusinersen-Behandlung. Das Aufrechterhalten der Wirksamkeit und das Erreichen von Meilensteinen kann daher nicht bei allen Patienten allein auf Onasemnogen-Abeparvovec zurückgeführt werden. Der Meilenstein „Stehen mit Hilfe“ wurde von 2 Patienten, die kein Nusinersen erhielten, neu erreicht.

Phase-3-Studie AVXS-101-CL-304 bei Patienten mit präsymptomatischer SMA

Die Studie CL-304 ist eine laufende, globale, offene, einarmige, multizentrische Phase-3-Einzeldosis-Studie mit AVXS-101 i.v. bei präsymptomatischen neugeborenen Patienten bis zu einem Alter von 6 Wochen mit 2 (Kohorte 1, n = 14) oder 3 (Kohorte 2, n = 15) *SMN2*-Kopien.

Kohorte 1
Zum Zeitpunkt des letzten Studienbesuchs vor dem 31. Dezember 2019 waren die behandelten Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien zwischen 6 Monate und 18,6 Monate alt und durchschnittlich 10,5 Monate lang in der Studie (Bereich: 5,1 bis 18,0 Monate). Alle Patienten waren am Leben und benötigten keine Dauerbeatmung.
Acht Patienten erreichten das unabhängige Sitzen über mindestens 30 Sekunden im Alter von 6,4 bis 11,8 Monaten, wobei 7 dieser 8 (87,5%) das unabhängige Sitzen vor dem Alter von 9,2 Monaten erreichten, dem 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins. Vier Patienten erreichten den Meilenstein „allein Gehen“ (28,6 %).
Zwölf Patienten (85,7 %) haben bis zum Daten-Stichtag 31. Dezember 2019 CHOP-INTEND-Werte ≥ 60 erreicht.

Kohorte 2
Zum Zeitpunkt des letzten Studienbesuchs vor dem 31. Dezember 2019 waren die behandelten Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien zwischen 3,3 Monate und 15,1 Monate alt und durchschnittlich 8,74 Monate lang in der Studie (Bereich: 2 bis 13,9 Monate). Alle Patienten waren am Leben und benötigten keine Dauerbeatmung.

Zehn von 15 Patienten konnten mindestens 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen, 4 Patienten konnten mindestens 3 Sekunden lang ohne Unterstützung allein stehen und 2 Patienten konnten mindestens fünf Schritte ohne Hilfe gehen.

Die Nachbeobachtungszeit ist zu kurz, um die Entwicklung der mit AVXS-101 behandelten Patienten im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien, die ein heterogenes klinisches Erscheinungsbild aufweisen, zu beurteilen. Daher können zum jetzigen Zeitpunkt keine endgültigen Schlussfolgerungen über den Nutzen in dieser Patientenpopulation gezogen werden.

In den klinischen Prüfungen ist Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und nur einer *SMN2*-Kopie nicht untersucht worden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Onasemnogen-Abeparvovec eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in spinaler Muskelatrophie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden Studien zur Freisetzung des Onasemnogen-Abeparvovec-Vektors durchgeführt, die die Menge des durch Speichel, Urin und Fäzes aus dem Körper ausgeschiedenen Vektors ermitteln.

Onasemnogen-Abeparvovec war nach der Infusion in Freisetzungsproben nachweisbar. Die Clearance von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgte vorwiegend über die Fäzes, wobei der größte Teil innerhalb von 30 Tagen nach der Verabreichung entfernt war. Die Konzentrationen von Onasemnogen-Abeparvovec in Urin und Speichel betrugen 0,1 % bis 0,01 % der Anfangskonzentration im Körper am Tag 1 nach der Infusion und sanken danach.

Die Biodistribution wurde bei 2 Patienten bewertet, die 5,7 Monate bzw. 1,7 Monate nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec in einer Dosis von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg starben. Beide Fälle zeigten, dass die höchsten Werte an Vektor-DNA in der Leber gefunden wurden. Auch in der Milz, im Herz, Pankreas, im Leistenlymphknoten, in den Skelettmuskeln, peripheren Nerven, in der Niere, Lunge, im Darm, Rückenmark, Gehirn und Thymus wurde Vektor-DNA nachgewiesen. Die Immunfärbung auf SMN-Protein zeigte eine generalisierte SMN-Expression in spinalen Motoneuronen, Neuronen und Gliazellen des Gehirns sowie in Herz, Leber, Skelettmuskeln und anderen untersuchten Geweben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach intravenöser Verabreichung an neonatale Mäuse waren Vektor und Transgen weit verteilt, wobei die höchste Expression im Allgemeinen in Herz und Leber und eine erhebliche Expression in Gehirn und Rückenmark beobachtet wurden. In pivotalen dreimonatigen Toxikologiestudien an Mäusen waren die Hauptzielorgane der Toxizität Herz und Leber. Die auf Onasemnogen-Abeparvovec bezogenen Befunde in den Herzventrikeln waren dosisbezogene Entzündung, Ödem und Fibrose.

In den Atrien des Herzens wurden Entzündung, Thrombose, Myokarddegeneration/-nekrose und Fibroplasie beobachtet. Leberbefunde waren hepatozelluläre Hypertrophie, Aktivierung von Kupffer-Zellen und vereinzelte hepatozelluläre Nekrose. Eine Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (NoAEL) wurde für Onasemnogen-Abeparvovec in Maus-Studien nicht identifiziert, da in der niedrigsten Dosis ($1{,}5 \times 10^{14}$ vg/kg) Entzündung/Ödem/Fibrose des Ventrikelmyokards und Entzündung des Vorhofs beobachtet wurden. Diese Dosis gilt als die maximal verträgliche Dosis und entspricht etwa dem 1,4-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis. Die mit Onasemnogen-Abeparvovec verbundene Mortalität war in der Mehrheit der Mäuse mit atrialer Thrombose assoziiert und wurde bei einer Dosis von $2{,}4 \times 10^{14}$ vg/kg beobachtet. Die Mortalitätsursache bei den übrigen Tieren war unbestimmt, obwohl eine mikroskopische Degeneration/Regeneration in den Herzen dieser Tiere gefunden wurde.

Studien zur Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht durchgeführt.

In einer an jungen adulten nichtmenschlichen Primaten (NMP) durchgeführten toxikologischen Studie führte die intrathekale Anwendung einer Einzeldosis von 3×10^{13} vg/NMP (mediane Dosis $1{,}08 \times 10^{13}$ vg/kg) Onasemnogen-Abeparvovec in Trendelenburg-Lagerung ohne Kortikosteroidbehandlung zu einer minimalen bis ausgeprägten Entzündung mit mononukleären Zellen (vorwiegend Lymphozyten) in einigen dorsalen Wurzelganglien von allen untersuchten Rückenmarksebenen, mit neuronaler Satellitose, neuronaler Nekrose oder einem vollständigen Neuronenverlust mit seltener Mineralisierung. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Tromethamin
- Magnesiumchlorid
- Natriumchlorid
- Poloxamer 188
- Salzsäure (zur pH-Einstellung)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

Nach dem Auftauen

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht wieder eingefroren werden. Es kann 14 Tage lang bei 2°C bis 8°C gekühlt im Originalkarton gelagert werden.

Nach dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze muss es innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 8 Stunden infundiert wird, muss die Spritze mit dem Vektor entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Im gefrorenen Zustand (≤ -60°C) lagern und transportieren.
- Sofort nach Erhalt im Kühlschrank (2°C bis 8°C) lagern.
- In der Originalverpackung aufbewahren.
- Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3. Bevor das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, ist das Empfangsdatum auf dem Originalkarton zu vermerken.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Onasemnogen-Abeparvovec ist in einer Durchstechflasche (10 ml, Crystal-Zenith-Polymer) mit Stopfen (20 mm Chlorbutylkautschuk) und Dichtung (Aluminium, Flip-off) mit farbiger Verschlusskappe (Kunststoff) in zwei verschiedenen Füllvolumengrößen, 5,5 ml oder 8,3 ml, erhältlich.

Die Dosis von Onasemnogen-Abeparvovec und die genaue Anzahl der für jeden Patienten benötigten Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet (siehe Abschnitt 4.2 und Tabelle 5 unten).

Tabelle 5: Karton-/Kit-Konfigurationen

Körpergewicht des Patienten (kg)	Durchstechflasche mit 5,5 ml[a]	Durchstechflasche mit 8,3 ml[b]	Durchstechflaschen insgesamt pro Karton
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8

Körpergewicht des Patienten (kg)	Durchstechflasche mit 5,5 ml[a]	Durchstechflasche mit 8,3 ml[b]	Durchstechflaschen insgesamt pro Karton
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9
13,6 – 14,0	2	8	10
14,1 – 14,5	1	9	10
14,6 – 15,0	0	10	10
15,1 – 15,5	2	9	11
15,6 – 16,0	1	10	11
16,1 – 16,5	0	11	11
16,6 – 17,0	2	10	12
17,1 – 17,5	1	11	12
17,6 – 18,0	0	12	12
18,1 – 18,5	2	11	13
18,6 – 19,0	1	12	13
19,1 – 19,5	0	13	13
19,6 – 20,0	2	12	14
20,1 – 20,5	1	13	14
20,6 – 21,0	0	14	14

zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec)

[a] Die Durchstechflasche mit einer nominalen Konzentration von 2 x 10^{13} vg/ml enthält ein extrahierbares Volumen von mindestens 5,5 ml.
[b] Die Durchstechflasche mit einer nominalen Konzentration von 2 x 10^{13} vg/ml enthält ein extrahierbares Volumen von mindestens 8,3 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. In Bezug auf die Handhabung und Entsorgung von Onasemnogen-Abeparvovec sowie bei versehentlicher Exposition sind angemessene Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten:

- Die Handhabung der Onasemnogen-Abeparvovec-Spritze muss aseptisch unter sterilen Bedingungen erfolgen.
- Bei der Handhabung und Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschoner) getragen werden. Personen mit Hautverletzungen oder Kratzern auf der Haut dürfen nicht mit Onasemnogen-Abeparvovec arbeiten.
- Verschüttetes Onasemnogen-Abeparvovec muss mit einem saugfähigen Gaze-Pad aufgewischt werden. Der betroffene Bereich muss mit einer Bleichlösung und anschließend mit Alkoholtüchern desinfiziert werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen doppelt verpackt und gemäß den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Alle Materialien, die mit Onasemnogen-Abeparvovec in Berührung gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, alle für die Injektion verwendeten Materialien, einschließlich steriler Abdecktücher und Nadeln), müssen in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Ein versehentlicher Kontakt mit Onasemnogen-Abeparvovec ist zu vermeiden. Bei Hautexposition muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei Kontakt mit den Augen muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser gespült werden.

Erhalt und Auftauen der Durchstechflaschen

- Die Durchstechflaschen werden gefroren (≤ -60ºC) transportiert. Nach Erhalt der Durchstechflaschen sollten diese unverzüglich bei 2°C bis 8°C im Kühlschrank gelagert und in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Die Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Durchstechflaschen eingeleitet werden.
- Die Durchstechflaschen müssen vor Gebrauch aufgetaut werden. Onasemnogen-Abeparvovec ist nur im aufgetauten Zustand zu verwenden.
- Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 9 Durchstechflaschen ist das Produkt nach etwa 12 Stunden im Kühlschrank aufgetaut. Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 14 Durchstechflaschen ist das Produkt nach etwa 16 Stunden im Kühlschrank aufgetaut. Alternativ und zum sofortigen Gebrauch kann das Auftauen bei Raumtemperatur erfolgen.
- Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 9 Durchstechflaschen ist das Auftauen aus dem gefrorenen Zustand nach etwa 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) abgeschlossen. Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 14 Durchstechflaschen ist das Auftauen aus dem gefrorenen Zustand nach etwa 6 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) abgeschlossen.
- Vor dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze das aufgetaute Produkt vorsichtig verwirbeln. NICHT schütteln.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie nach dem Auftauen und vor der Anwendung Feststoffteilchen oder Verfärbung darin bemerken.
- Nach dem Auftauen das Arzneimittel nicht wieder einfrieren.
- Nach dem Auftauen sollte Onasemnogen-Abeparvovec so schnell wie möglich verabreicht werden. Nach dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze muss es innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 8 Stunden infundiert wird, muss die Spritze mit dem Vektor entsorgt werden.

Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec an den Patienten

Zur Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec das gesamte Dosiervolumen in die Spritze aufziehen. Vor der Verabreichung gegebenenfalls in der Spritze vorhandene Luft entfernen und den Infusionsbeutel vorbereiten. Die Dosis wird als intravenöse Infusion über einen Venenkatheter verabreicht.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen zu beseitigen.

Vorübergehend kann es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogen-Abeparvovec kommen, hauptsächlich über die Exkremente. Pflegekräfte und Patientenfamilien müssen auf die folgenden Anweisungen zum richtigen Umgang mit Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten aufmerksam gemacht werden:

- Eine gute Handhygiene (Tragen von Schutzhandschuhen und anschließendes gründliches Händewaschen mit Seife und warmem fließenden Wasser oder einem Handreiniger auf Alkoholbasis) ist erforderlich für den Fall, dass sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten in direkten Kontakt kommen. Diese Anweisungen sind nach der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 1 Monat lang einzuhalten.
- Einwegwindeln können in Plastik-Doppelbeutel verschlossen über den Hausmüll entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Gene Therapies EU Limited
Block B, The Crescent Building
Northwood, Santry
Dublin 9
D09 C6X8
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18. Mai 2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Tel: +49 6103 77 0; Fax: +49 6103 77 1234; online: https://www.pei.de, zu melden. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen können auch an Novartis gemeldet werden: E-Mail: ams.novartis@novartis.com.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation von Zolgensma 2 x 10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung.

Zolgensma 2 x 10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung
UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Allgem. Beschreibung: Onasemnogen-Abeparvovec ist ein Gentherapeutikum, d. d. humane Survival-Motoneuron-(SMN) Protein exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden rekombinanten adeno-assoziierten Vektor auf d. Basis d. Virus-Serotyps 9 (AAV9), d. d. cDNA des humanen SMN-Gens unter d. Kontrolle des Cytomegalievirus-Enhancers/Hühner-ß-Aktin-Hybrid-Promotors enthält. Onasemnogen-Abeparvovec wird durch DNS-Rekombinationstechnologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen gebildet. **Zusammensetzung:** Jeder ml enthält Onasemnogen-Abeparvovec mit einer nominalen Konzentration von 2 × 10^{13} Vektorgenomen (vg). Die Durchstechflaschen enthalten ein extrahierbares Volumen von mind. 5,5 ml bzw. 8,3 ml. Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen u. d. Kombination d. Füllvolumina in einer Fertigpackung werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht an d. Dosieranforderungen d. einzelnen Patienten angepasst. **Sonst. Bestandteile:** Tromethamin, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Poloxamer 188, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser f. Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Behandl. v. Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen u. einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, o. Patienten mit 5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen u. bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens. **GEGENANZEIGEN:** Überempf. geg. d. Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandteile. **NEBENWIRKUNGEN:** Sehr häufig: Transaminasen erhöht. Häufig: Thrombozytopenie; Erbrechen; Fieber; Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Troponin-I erhöht. Häufigkeit nicht bekannt: Akutes Leberversagen; Akute Leberschädigung; Thrombotische Mikroangiopathie. **STAND D. INFORMATION:** März 2021. **INHABER D. ZULASSUNG:** Novartis Gene Therapies EU Ltd, Block B, The Crescent Building, Northwood, Santry, Dublin 9, D09 C6X8, Irland. **VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG.**

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Jobnummer: DE-ZOL-21-0027 Erstellungsdatum: April 2021

Medical Information:
E-Mail: medinfoemea.gtx@novartis.com
Tel: (+49) 069 945189449