

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolgensma 2×10^{13} vectorgenomen/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Onasemnogene abeparvovec is een geneesmiddel voor genterapie dat het humane 'survival motor neuron'-eiwit (SMN-eiwit) tot expressie brengt. Het is een niet-replicerende, recombinante, adenogeassocieerde, op virus serotype 9 (AAV9) gebaseerde vector die het cDNA van het humane SMN-gen bevat onder controle van de cytomegalovirusversterker/kippen- β -actine-hybride promotor.

Onasemnogene abeparvovec wordt bereid in humane embryonale niercellen door middel van recombinant-DNA-techniek.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke ml bevat onasemnogene abeparvovec met een nominale concentratie van 2×10^{13} vectorgenomen (vg). De injectieflacons bevatten een extraheerbaar volume van niet minder dan 5,5 ml of 8,3 ml. Het totale aantal injectieflacons en de combinatie van vulvolumes in elke eindverpakking worden aangepast aan de dosisvereisten voor individuele patiënten, afhankelijk van hun lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2 en 6.5).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mmol natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een heldere tot licht ondoorzichtige en kleurloze tot witachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zolgensma is geïndiceerd voor de behandeling van:

- patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) met een bi-allelische mutatie in het *SMN1*-gen en een klinische diagnose van SMA-type 1 of
- patiënten met 5q SMA met een bi-allelische mutatie in het *SMN1*-gen en maximaal 3 kopieën van het *SMN2*-gen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd en toegediend in een klinisch centrum onder toezicht van een arts die ervaren is in het behandelen van patiënten met SMA.

Vóór toediening van onasemnogene abeparvovec dienen in de uitgangssituatie laboratoriumtesten te worden uitgevoerd, waaronder:

- testen op AAV9-antistoffen met behulp van een op de juiste wijze gevalideerde test,
- leverfunctie: alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en totaal bilirubine,
- creatinine,
- volledig bloedbeeld (waaronder hemoglobine en aantal bloedplaatjes), en
- troponine-I.

De noodzaak van nauwlettende monitoring van de leverfunctie, het aantal bloedplaatjes en troponine I na toediening en de noodzaak van een corticosteroidenbehandeling moeten worden overwogen bij het vaststellen van de timing van de behandeling met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.4).

In geval van acute of chronische ongecontroleerde actieve infecties moet behandeling worden uitgesteld tot de infectie is verdwenen of onder controle is (zie subrubriek 4.2 en 4.4 'Immunomodulerend behandelingsschema').

Dosering

Alleen voor intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis.

Patiënten krijgen een dosis van nominaal $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogene abeparvovec. Het totale volume wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.

Tabel 1 vermeldt de aanbevolen dosering voor patiënten met een lichaamsgewicht van 2,6 kg tot 21,0 kg.

Tabel 1 Aanbevolen dosering op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Dosis (vg)	Totaal dosisvolume ^a (ml)
2,6 - 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 - 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 - 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 - 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 - 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 - 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 - 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 - 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 - 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 - 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 - 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 - 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 - 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 - 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 - 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 - 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 - 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 - 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 - 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 - 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 - 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 - 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 - 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 - 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 - 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 - 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 - 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 - 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Dosis (vg)	Totaal dosisvolume ^a (ml)
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

^a OPMERKING: Het aantal injectieflacons per kit en het benodigde aantal kits is afhankelijk van het gewicht.

Het dosisvolume wordt berekend op basis van de bovengrens van de gewichtscategorie van het lichaamsgewicht van de patiënt.

Immunomodulerend behandelingsschema

Na toediening van onasemnogene abeparvovec ontstaat er een immuunrespons op de capside van de AAV9 (zie rubriek 4.4). Dit kan leiden tot verhoogde concentraties van leveraminotransferasen, verhoogde concentraties van troponine I of verlaagde aantallen bloedplaatjes (zie rubriek 4.4 en 4.8). Om de immuunrespons te temperen wordt immunomodulatie met corticosteroiden aanbevolen. Waar mogelijk moet het vaccinatieschema van de patiënt worden aangepast aan de gelijktijdige toediening van corticosteroiden voorafgaand aan en na de infusie met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.5).

Voorafgaand aan de start van het immunomodulerende behandelingsschema en voorafgaand aan de toediening van onasemnogene abeparvovec dient de patiënt te worden gecontroleerd op symptomen van een actieve infectieziekte van welke aard dan ook.

Het wordt aanbevolen om vanaf 24 uur voorafgaand aan de infusie van onasemnogene abeparvovec een immunomodulerend behandelingsschema te starten volgens het onderstaande schema (zie tabel 2). Het is aan de behandelend arts om te oordelen of van deze aanbevelingen dient te worden afgeweken (zie rubriek 4.4).

Tabel 2 Immunomodulerend behandelingsschema vóór en na infusie

Vóór infusie	24 uur voorafgaand aan onasemnogene abeparvovec	Prednisolon oraal 1 mg/kg/dag (of equivalent als een ander corticosteroïd wordt gebruikt)
Na infusie	30 dagen (inclusief de dag waarop onasemnogene abeparvovec wordt toegediend)	Prednisolon oraal 1 mg/kg/dag (of equivalent als een ander corticosteroïd wordt gebruikt)
	<p>Gevolgd door 28 dagen:</p> <p><i>Voor patiënten met niet-afwijkende resultaten (normaal klinisch onderzoek, normaal totaal bilirubine, en wier ALAT- en ASAT-waarden beide lager zijn dan 2 × bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN)) aan het einde van de periode van 30 dagen:</i></p> <p>of</p> <p><i>Voor patiënten met een afwijkende leverfunctie aan het eind van de periode van 30 dagen: voortzetten totdat de ASAT- en de ALAT-waarden lager zijn dan 2 × ULN en alle andere beoordelingen zich weer binnen het normale bereik bevinden, gevolgd door afbouwen gedurende 28 dagen of langer indien nodig.</i></p>	<p>Systemische corticosteroïden moeten geleidelijk afgebouwd worden.</p> <p>Afbouwen van prednisolon (of equivalent als een ander corticosteroïd wordt gebruikt), bijv. 2 weken 0,5 mg/kg/dag en vervolgens 2 weken 0,25 mg/kg/dag oraal prednisolon</p> <p>Systemische corticosteroïden (overeenkomend met orale prednisolon 1 mg/kg/dag)</p> <p>Systemische corticosteroïden moeten geleidelijk afgebouwd worden.</p>
	De leverfunctie moet gemonitord worden gedurende ten minste 3 maanden na de infusie met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.4)	

Een kindergastroenteroloog of -hepatoloog moet worden geraadpleegd als patiënten niet adequaat reageren op het equivalent van 1 mg/kg/dag oraal prednisolon (zie rubriek 4.4). Als een behandeling met orale corticosteroïden niet wordt verdragen, kunnen intraveneuze corticosteroïden overwogen worden zoals klinisch geïndiceerd.

Indien door de arts in plaats van prednisolon een ander corticosteroïd wordt gebruikt, dienen - in voorkomend geval - dezelfde overwegingen en dezelfde werkwijze te worden gevolgd om de dosis na 30 dagen af te bouwen.

Speciale patiëntencategorieën

Nierfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van onasemnogene abeparvovec zijn niet vastgesteld bij patiënten met een nierfunctiestoornis en behandeling met onasemnogene abeparvovec moet zorgvuldig worden overwogen. Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met ALAT-, ASAT-, of totale bilirubinewaarden (behalve omwille van neonatale geelzucht) $>2 \times$ ULN werden niet bestudeerd in de klinische onderzoeken met onasemnogene abeparvovec. Behandeling met onasemnogene abeparvovec moet zorgvuldig worden overwogen bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 4.8). Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen.

OSMN1/1SMN2 genotype

Bij patiënten met een bi-allelische mutatie in het SMN1-gen en slechts één kopie van SMN2 dient aanpassing van de dosis niet te worden overwogen (zie rubriek 5.1).

Antistoffen tegen AAV9

Bij patiënten met AAV9-antistoftiters boven 1:50 in de uitgangssituatie, dient aanpassing van de dosis niet te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van onasemnogene abeparvovec bij premature pasgeborenen die de a terme gestatieleeftijd nog niet hebben bereikt, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Toediening van onasemnogene abeparvovec moet zorgvuldig worden overwogen omdat gelijktijdige behandeling met corticosteroiden een negatief effect kan hebben op de neurologische ontwikkeling.

Er is beperkte ervaring bij patiënten van 2 jaar en ouder of met een lichaamsgewicht boven de 13,5 kg. De veiligheid en werkzaamheid van onasemnogene abeparvovec bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. De data die op dit moment beschikbaar zijn, worden beschreven in rubriek 5.1. Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen (zie tabel 1).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Onasemnogene abeparvovec wordt toegediend als een éénmalige intraveneuze infusie. Het moet met een spuitpomp worden toegediend als een eenmalige intraveneuze infusie met een langzame infusie gedurende ongeveer 60 minuten. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze injectie of bolus.

Het is raadzaam een tweede katheter (back-upkatheter) in te brengen voor het geval de eerste katheter geblokkeerd raakt. Na afloop van de infusie moet de lijn met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden gespoeld.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat een genetisch gemodificeerd organisme. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten daarom gepaste voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas en armbeschermers moeten worden gebruikt) bij het hanteren of toedienen van het geneesmiddel (zie rubriek 6.6).

Voor gedetailleerde instructies over bereiding, hantering, accidentele blootstelling en verwijdering (inclusief de juiste hantering van lichaamsafval) van onasemnogene abeparvovec, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Vooraf bestaande immuniteit voor AAV9

Vorming van antistoffen tegen AAV9 kan plaatsvinden na natuurlijke blootstelling. Er zijn verschillende onderzoeken naar de prevalentie van antistoffen tegen AAV9 in de algemene populatie uitgevoerd die lage niveaus van eerdere blootstelling aan AAV9 aantonen bij pediatrische patiënten. Voorafgaand aan de infusie met onasemnogene abeparvovec moeten patiënten getest worden op de aanwezigheid van antistoffen tegen AAV9. Bij AAV9-antistoftiters boven 1:50 kan de test herhaald worden. Het is nog niet bekend of, en zo ja onder welke omstandigheden, onasemnogene abeparvovec veilig en effectief kan worden toegediend indien er sprake is van AAV9-antistoffen boven 1:50 (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Gevorderde SMA

Aangezien SMA leidt tot progressieve en niet-reversibele beschadiging van motorische neuronen, is het voordeel van onasemnogene abeparvovec bij symptomatische patiënten afhankelijk van de graad van de ziektelast op het moment van de behandeling, waarbij vroegere behandeling resulteert in een mogelijk groter voordeel. Hoewel patiënten met gevorderde symptomatische SMA niet dezelfde ontwikkeling van de grove motoriek als niet-aangedane gezonde leeftijdgenoten zullen bereiken, kunnen ze klinisch baat hebben bij de genvervangings therapie, afhankelijk van de mate waarin de ziekte is gevorderd op het moment van de behandeling (zie rubriek 5.1).

De behandelend arts moet rekening houden met het feit dat het voordeel veel kleiner is bij patiënten met ernstige spierzwakte en ademhalingsinsufficiëntie, patiënten die continu beademd worden en patiënten die niet kunnen slikken.

Het voordeel/risicoprofiel van onasemnogene abeparvovec is niet vastgesteld bij patiënten met gevorderde SMA die in leven worden gehouden door middel van continue beademing en bij wie geen verbetering meer kan optreden.

Immunogeniciteit

Na de infusie met onasemnogene abeparvovec ontstaat er een immuunrespons op de capside van de AAV9, inclusief de vorming van antistoffen tegen de AAV9-capside, ondanks het immunomodulerend behandelingsschema dat wordt aanbevolen in rubriek 4.2, en de T-cel-gemedieerde immuunrespons.

Systemische immuunrespons, waaronder immuungemedieerde levertoxiciteit, over het algemeen gemanifesteerd als verhoogde ALAT- en/of ASAT-niveaus en soms als acute, ernstige leverschade of acuut leverfalen, is gemeld tijdens het gebruik van onasemnogene abeparvovec. Immuungemedieerde levertoxiciteit kan een aanpassing van het immunomodulerende behandelingsschema inclusief langere duur, verhoogde dosering of verlenging van de afbouw van corticosteroiden noodzakelijk maken. Zie rubriek 4.2 voor het immunomodulerende behandelingsschema en de subrubrieken 'Levertoxiciteit' en 'Immunomodulerend behandelingsschema' hieronder voor details.

Levertoxiciteit

- Toediening van een AAV-vector kan tot aminotransferaseverhogingen leiden, hetgeen ernstig kan zijn.
- Acute, ernstige leverschade en acuut leverfalen zijn opgetreden (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een vooraf bestaande leverfunctiestoornis of een acute virale leverinfectie kunnen een verhoogd risico lopen op acute, ernstige leverschade (zie rubriek 4.2).
- Vóór de infusie moet bij elke patiënt de leverfunctie worden beoordeeld door middel van klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek (bijv. de leveraminotransferasen ASAT en ALAT, en totaal bilirubine (zie rubriek 4.2)).
- Om mogelijke aminotransferaseverhogingen te beperken, moet bij elke patiënt vóór en na de infusie met onasemnogene abeparvovec een systemisch corticosteroid worden toegediend (zie rubriek 4.2).
- De leverfunctie moet gedurende ten minste 3 maanden na de infusie worden gecontroleerd.
- De risico's en voordelen van een infusie met onasemnogene abeparvovec bij patiënten met reeds bestaande leverschade moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's van het niet behandelen van de patiënt.

ASAT/ALAT/totaal bilirubine moeten gedurende 30 dagen wekelijks en vervolgens gedurende een aanvullende periode van 60 dagen na toediening van onasemnogene abeparvovec om de twee weken beoordeeld worden totdat de corticosteroidenbehandeling volledig is afgebouwd, of langer indien nodig. Het afbouwen van prednisolon mag pas overwogen worden bij ASAT/ALAT-waarden die lager zijn dan $2 \times \text{ULN}$.

Trombocytopenie

In klinisch onderzoek met onasemnogene abeparvovec zijn voorbijgaande afnames van het aantal bloedplaatjes waargenomen, waarvan sommige de criteria voor trombocytopenie bereikten. In de meeste gevallen trad de laagste bloedplaatjeswaarde op in de eerste week na de infusie met

onasemnogene abeparvovec. Het aantal bloedplaatjes moet vóór de infusie met onasemnogene abeparvovec worden gemeten en moet nauwkeurig worden gecontroleerd in de week na de infusie en vervolgens met regelmaat, wekelijks gedurende de eerste maand en om de twee weken gedurende de tweede en de derde maand totdat het aantal bloedplaatjes genormaliseerd is tot de waarde in de uitgangssituatie.

Trombotische microangiopathie

Gevallen van trombotische microangiopathie (TMA) werden gemeld na ongeveer één week na de infusie met onasemnogene abeparvovec in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.8). TMA is een acute en levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopathische hemolytische anemie. Acuut nierfalen werd tevens geobserveerd.. In sommige gevallen werd de gelijktijdige activering van het immuunsysteem (zoals bij infecties en vaccinaties) gemeld (zie rubriek 4.2 en 4.5 voor informatie over de toediening van vaccinaties).

Trombocytopenie is een belangrijk kenmerk van TMA. Daarom moet het aantal bloedplaatjes nauwkeurig worden gecontroleerd in de week na de infusie en vervolgens met regelmaat (zie subrubriek Trombocytopenie). In het geval van trombocytopenie moet verdere evaluatie worden uitgevoerd, inclusief diagnostische tests voor hemolytische anemie en nierfunctiestoornissen. Als patiënten klachten, verschijnselen of laboratoriumresultaten vertonen die wijzen op TMA, dient direct gespecialiseerd advies te worden ingewonnen, en dient TMA onmiddellijk behandeld te worden zoals klinisch geïndiceerd. Zorgverleners moeten worden geïnformeerd over klachten en verschijnselen van TMA en moeten worden geadviseerd om dringende medische hulp in te roepen als dergelijke verschijnselen optreden.

Verhoogd troponine-I

Na de infusie met onasemnogene abeparvovec zijn verhogingen van cardiale troponine-I-concentraties waargenomen (zie rubriek 4.8). Verhoogde troponine-I-concentraties die bij sommige patiënten worden waargenomen, kunnen wijzen op mogelijk letsel aan myocardweefsel. Op basis van deze bevindingen en de waargenomen cardiale toxiciteit bij muizen moeten de troponine-I-concentraties worden gemeten vóór de infusie met onasemnogene abeparvovec en gecontroleerd gedurende ten minste 3 maanden na de infusie met onasemnogene abeparvovec of totdat de concentraties zich weer binnen het normale referentiebereik voor SMA-patiënten bevinden. Overweeg, indien nodig, om een hartspecialist te raadplegen.

Immunomodulerend behandelingsschema

De immunomodulerende behandeling moet niet tegelijk worden gestart met actieve infecties, hetzij acute (zoals acute luchtweginfecties of acute hepatitis) hetzij ongecontroleerde chronische infecties (zoals chronische actieve hepatitis B) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Het immunomodulerend behandelingsschema (zie rubriek 4.2) kan ook effect hebben op de immunorespons op gelijktijdige infecties (bijv. luchtweginfecties), wat mogelijk leidt tot een ernstiger klinisch beloop van de gelijktijdige infectie. Extra voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de timing van de toediening van onasemnogene abeparvovec indien er sprake is van een prodromale of afnemende infectie. Verhoogde waakzaamheid is geboden bij de diagnose en actieve behandeling van een infectie. Seizoensgebonden profylactische behandelingen, ter voorkoming van infecties met respiratoir syncytieel virus (RSV), worden aanbevolen en dienen up-to-date te zijn. Waar mogelijk moet het vaccinatieschema van de patiënt worden aangepast aan de gelijktijdige toediening van corticosteroiden voorafgaand aan en na de infusie met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.5).

Als de duur van de behandeling met corticosteroiden wordt verlengd of de dosis wordt verhoogd, moet de behandelend arts bekend zijn met de mogelijkheid van bijnierinsufficiëntie.

Uitscheiding

Onasemnogene abeparvovec wordt tijdelijk uitgescheiden, voornamelijk via afvalproducten van het lichaam. Verzorgers en gezinsleden van de patiënt moeten geadviseerd worden over de volgende instructies met betrekking tot een correcte hantering van ontlasting van de patiënt:

- een goede handhygiëne is vereist bij direct contact met lichaamsafval van de patiënt gedurende minimaal 1 maand na behandeling met onasemnogene abeparvovec.
- wegwerpluiers moeten in afgesloten dubbele plastic zakken worden geplaatst en kunnen met het huishoudelijk afval worden verwijderd.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten behandeld met Zolgensma mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 4,6 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,23% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Elke injectieflacon van 5,5 ml bevat 25,3 mg natrium en elke injectieflacon van 8,3 ml bevat 38,2 mg natrium.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De ervaring met het gebruik van onasemnogene abeparvovec bij patiënten die hepatotoxische geneesmiddelen krijgen of hepatotoxische stoffen gebruiken, is beperkt. De veiligheid van onasemnogene abeparvovec bij deze patiënten is niet vastgesteld.

De ervaring met het gebruik van gelijktijdige op 5q SMA gerichte middelen, is beperkt.

Vaccinaties

Waar mogelijk moet het vaccinatieschema van de patiënt worden aangepast aan de gelijktijdige toediening van corticosteroïden voorafgaand aan en na de infusie met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.2 en 4.4). Seizoensgebonden RSV-profylaxe wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4). Levende vaccins, zoals het BMR- en het varicellavaccin, mogen niet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met een immunosuppressieve dosis steroïden (d.w.z. ≥ 2 weken dagelijkse behandeling met 20 mg of 2 mg/kg lichaamsgewicht prednisolon of een equivalent).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding bij de mens zijn niet beschikbaar en er is geen vruchtbaarheids- of reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Onasemnogene abeparvovec heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van onasemnogene abeparvovec werd onderzocht bij 99 patiënten die onasemnogene abeparvovec kregen aan de aanbevolen dosis ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) in 5 open-label klinische onderzoeken. De meest frequent gemelde bijwerkingen na toediening waren verhoogd leverenzymen (24,2%), hepatotoxiciteit (9,1%), braken (8,1%), trombocytopenie (6,1%), troponine verhoogd (5,1%) en pyrexie (5,1%) (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 3 zijn de bijwerkingen weergegeven die met onasemnogene abeparvovec zijn waargenomen bij alle patiënten die behandeld werden met een intraveneuze infusie met de aanbevolen dosis en waarbij een oorzakelijk verband met de behandeling is vastgesteld. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Lijst van bijwerkingen van onasemnogene abeparvovec

Bijwerkingen volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse, -voorkeursterm en frequentie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Trombocytopenie ¹⁾
Niet bekend	Trombotische microangiopathie ²⁾
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Braken
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Hepatotoxiciteit ³⁾
Niet bekend	Acuut leverfalen ²⁾
Niet bekend	Acute leverschade ²⁾
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pyrexie
Onderzoeken	
Zeer vaak	Leverenzymen verhoogd ⁴⁾
Vaak	Troponine verhoogd ⁵⁾
¹⁾ Trombocytopenie waaronder trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd. ²⁾ Behandelingsgerelateerde bijwerkingen gemeld buiten de klinische onderzoeken, waaronder in de postmarketingsetting. ³⁾ Hepatotoxiciteit waaronder hepatische steatose en hypertransaminasemie. ⁴⁾ Leverenzymen verhoogd waaronder alanine-aminotransferase verhoogd, ammonium verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzymen verhoogd, leverfunctietest verhoogd en transaminasen verhoogd. ⁵⁾ Troponine verhoogd waaronder troponine verhoogd, troponine T verhoogd, en troponine I verhoogd (gemeld buiten de klinische onderzoeken, waaronder in de postmarketingsetting).	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lever- en galaandoeningen

In de klinische studies zijn verhoogde transaminasen $> 2 \times$ ULN (en in sommige gevallen $> 20 \times$ ULN) waargenomen bij 31% van de patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosis. Deze patiënten waren klinisch asymptomatisch en geen van hen had klinisch significante verhogingen van bilirubine. Verhogingen van serumtransaminasen losten gewoonlijk op met behandeling met prednisolon en patiënten herstelden zonder klinische gevolgen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Buiten de klinische studies, waaronder in de postmarketingsetting, waren er meldingen van kinderen die klachten en verschijnselen ontwikkelden van acuut leverfalen (bijv. geelzucht, coagulopathie, encefalopathie) binnen 2 maanden na de behandeling met onasemnogene abeparvovec, ondanks het krijgen van corticosteroiden voor en na de infusie. Volgens deze casusrapporten werd een aangepast behandelingsregime met corticosteroiden gegeven bij diagnose van leverfalen. Deze kinderen herstelden.

Voorbijgaande trombocytopenie

In klinische studies zijn op verschillende tijdstippen na de toediening voorbijgaande afnames van het gemiddelde aantal bloedplaatjes ten opzichte van de uitgangssituatie, waarvan sommige

beantwoordden aan de criteria voor trombocytopenie (6,1%), waargenomen die doorgaans binnen twee weken verdwenen. De afnames van het aantal bloedplaatjes waren meer uitgesproken gedurende de eerste week van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Verhogingen in troponine I-concentraties

Na de infusie met onasemnogene abeparvovec zijn verhogingen van cardiale troponine I-concentraties tot 0,2 mcg/l waargenomen. In het klinische studieprogramma werden er geen klinisch duidelijke cardiale bevindingen waargenomen na toediening van onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

In de klinische onderzoeken werden vóór en na de gentherapie antistoffen tegen AAV9 gemeten (zie rubriek 4.4). Alle patiënten die onasemnogene abeparvovec ontvingen, hadden een AAV9-antistoftiter van 1:50 of lager vóór de behandeling. Gemiddelde verhogingen van de AAV9-antistoftiter ten opzichte van de uitgangssituatie werden bij alle patiënten waargenomen op elk van de meetpunten behalve 1 voor antistoftiters tegen AAV9-peptide, wat wijst op een normale respons op niet-eigen viraal antigeen. Sommige patiënten hadden AAV9-antistoftiters die hoger waren dan het kwantificatieniveau, maar de meeste van deze patiënten hadden geen potentieel klinisch significante bijwerkingen. Er is dus geen verband vastgesteld tussen hoge AAV9-antistoftiters en de kans op bijwerkingen of werkzaamheidsparameters.

In het klinisch onderzoek AVXS-101-CL-101 werden 16 patiënten gescreend op AAV9-antistoftiters: 13 patiënten hadden titers beneden 1:50 en werden in het onderzoek opgenomen; drie patiënten hadden titers boven 1:50, van wie twee opnieuw getest werden na stopzetting van de borstvoeding. Bij hen werden vervolgens titers beneden 1:50 gemeten en beide patiënten werden alsnog opgenomen in het onderzoek. Er is geen informatie over het feit of borstvoeding moet worden beperkt bij moeders die mogelijk seropositief zijn voor antistoffen tegen AAV9. Vóór de behandeling met onasemnogene abeparvovec hadden alle patiënten een AAV9-antistoftiter van minder dan of gelijk aan 1:50 en vervolgens vertoonden zij een verhoging van de AAV9-antistoftiter tot minimaal 1:102.400 en maximaal 1:819.200.

De detectie van antistofvorming is sterk afhankelijk van de gevoeligheid en de specificiteit van de test. Bovendien kan de waargenomen incidentie van positiviteit voor antistoffen (waaronder neutraliserende antistoffen) in een test door verschillende factoren beïnvloed worden, waaronder de methodologie van de test, de hantering van het monster, het tijdstip van monsternamen, gelijktijdige medicatie en een onderliggende ziekte.

Geen enkele patiënt die met onasemnogene abeparvovec behandeld werd, vertoonde een immuunrespons op het transgen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens van klinisch onderzoek beschikbaar met betrekking tot overdosering van onasemnogene abeparvovec. Het is raadzaam de dosis prednisolon aan te passen en een zorgvuldige klinische observatie en controle van de laboratoriumparameters uit te voeren (inclusief klinische chemie en hematologie) voor een systemische immuunrespons (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor aandoeningen van het skeletspierstelsel, ATC-code: M09AX09

Werkingsmechanisme

Onasemnogene abeparvovec is een gentherapie die ontwikkeld is om een functionele kopie van het 'survival motor neuron'-gen (*SMN1-gen*) in te brengen in de getransduceerde cellen om de monogene grondoorzaak van de ziekte aan te pakken. Door in een alternatieve bron van SMN-eiwitexpressie in motorische neuronen te voorzien, verwacht men dat dit de overleving en de werking van getransduceerde motorische neuronen bevordert.

Onasemnogene abeparvovec is een niet-replicerende, recombinante AAV9-vector die gebruik maakt van AAV9-capside om een stabiel, volledig functionerend, humaan *SMN*-transgen af te leveren. Er is aangetoond dat de AAV9-capside de bloed-hersenbarrière passeert en motorische neuronen transduceert. Het *SMN1*-gen dat aanwezig is in onasemnogene abeparvovec is ontwikkeld om als een DNA-episoom in de kern van getransduceerde cellen te verblijven en wordt naar verwachting gedurende langere tijd stabiel tot expressie gebracht in post-mitotische cellen. Van het AAV9-virus is niet bekend dat het aandoeningen zou veroorzaken bij de mens. Het transgen wordt ingebracht in doelcellen als een zelf-complementair, dubbelstrengs molecuul. De expressie van het transgen wordt aangestuurd door een constitutieve promotor (door het cytomegalovirus versterkt kippen- β -actine hybride), wat tot een continue en duurzame expressie van het SMN-eiwit leidt. Bewijs van het werkingsmechanisme is ondersteund door niet-klinisch onderzoek en gegevens met betrekking tot de biologische distributie bij de mens.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Fase 3-onderzoek AVXS-101-CL-303 bij patiënten met SMA-type 1

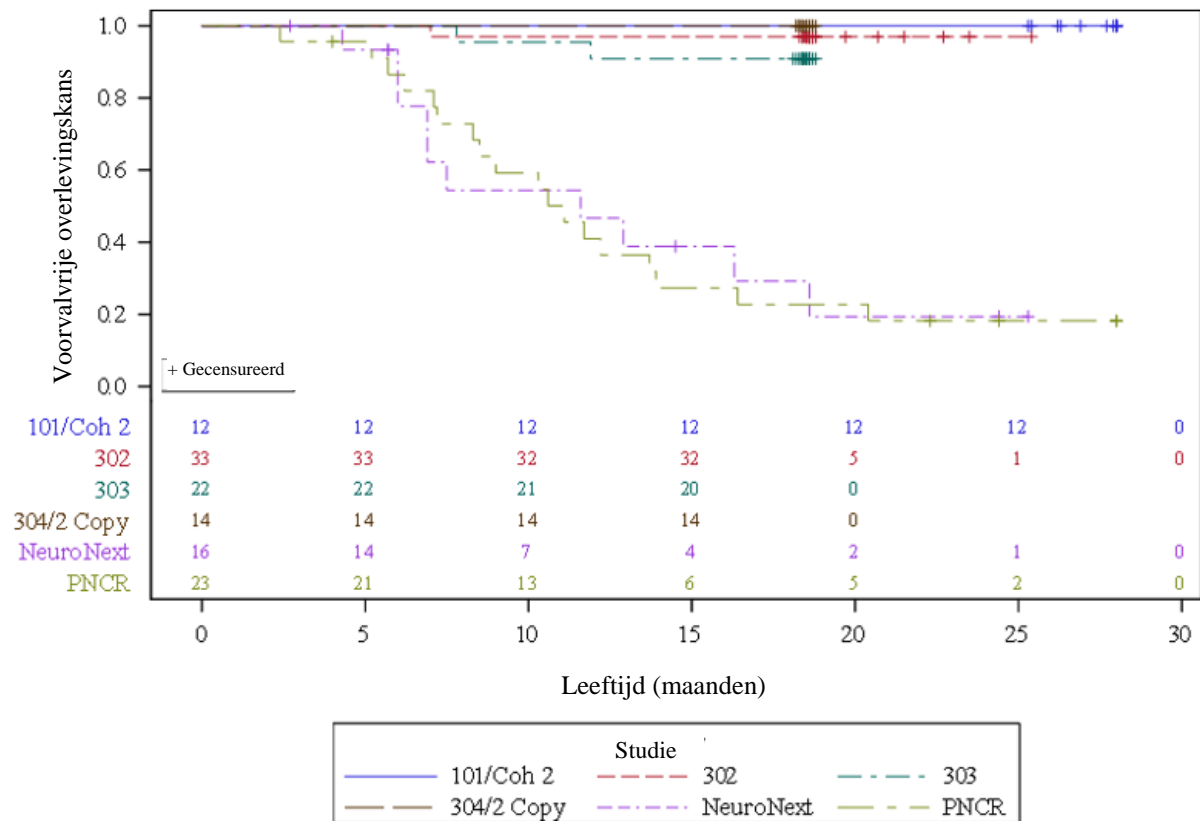
AVXS-101-CL-303 (onderzoek CL-303) is een open-label fase 3-onderzoek met één enkele groep en een enkelvoudige dosis ter beoordeling van intraveneuze toediening van een therapeutische dosis onasemnogene abeparvovec ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). In dit onderzoek werden 22 patiënten met type 1 SMA en 2 kopieën van *SMN2* opgenomen. Voor de behandeling met onasemnogene abeparvovec had geen van de 22 patiënten niet-invasieve ventilatie (NIV)-ondersteuning nodig, en alle patiënten konden uitsluitend oraal eten (d.w.z. niet-orale voeding was niet nodig). De gemiddelde *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND)-score bij baseline bedroeg 32,0 (spreiding: 18 tot 52). De gemiddelde leeftijd van de 22 patiënten op het moment van de toediening was 3,7 maanden (0,5 tot 5,9 maanden).

Van de 22 opgenomen patiënten overleefden 21 patiënten zonder permanente ventilatie (d.w.z. voorvalvrije overleving) tot een leeftijd van $\geq 10,5$ maanden, 20 patiënten overleefden tot een leeftijd van ≥ 14 maanden (co-primair werkzaamheidseindpunt), en 20 patiënten overleefden voorvalvrij tot een leeftijd van ≥ 18 maanden.

Drie patiënten maakten het onderzoek niet af en bij 2 van deze 3 patiënten deed zich een voorval (overlijden of continue beademing) voor, waardoor de voorvalvrije overleving (in leven zonder continue beademing) op een leeftijd van 14 maanden 90,9% (95%-BI: 79,7%; 100.0%) bedroeg, zie Figuur 1.

Figuur 1 Tijd (maanden) tot overlijden of continue beademing in samengevoegde onderzoeken naar onasemnogene abeparvovec IV (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-2 kopie cohort)

Met aantal proefpersonen die risico lopen



PNCR = cohort met een natuurlijk beloop in pediatriesch neuromusculair klinisch onderzoek (*Pediatric Neuromuscular Clinical Research*).

NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, cohort met een natuurlijk beloop

Voor de 14 patiënten die in onderzoek CL-303 de mijlpaal van zelfstandig zitten gedurende ten minste 30 seconden bij eender welk bezoek tijdens het onderzoek bereikten, bedroeg de mediane leeftijd op het moment dat deze mijlpaal voor het eerst werd aangetoond 12,6 maanden (spreiding: 9,2 en 18,6 maanden). Dertien patiënten (59,1%) bevestigden de mijlpaal van zelfstandig zitten gedurende ten minste 30 seconden tijdens het bezoek op 18 maanden (coprimair eindpunt, $p < 0,0001$). Eén patiënt bereikte de mijlpaal van zelfstandig zitten gedurende 30 seconden op een leeftijd van 16 maanden, maar deze mijlpaal werd niet bevestigd tijdens het bezoek op 18 maanden. De met videobeelden bevestigde mijlpalen voor ontwikkeling bij patiënten in onderzoek CL-303 zijn samengevat in tabel 4. Drie patiënten bereikten geen enkele motorische mijlpaal (13,6%) en nog 3 andere patiënten (13,6%) bereikten hoofdcontrole als maximale motorische mijlpaal vóór het laatste onderzoeksbezoek op de leeftijd van 18 maanden.

Tabel 4 Mediane tijd tot het bereiken van met videobeelden gedocumenteerde motorische mijlpalen in onderzoek CL-303

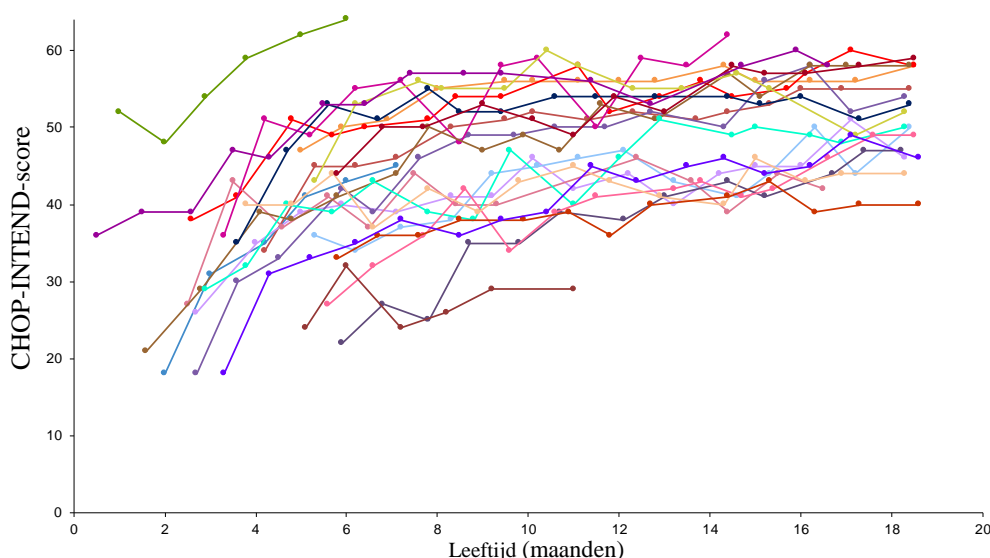
Met videobeelden gedocumenteerde mijlpaal	Aantal patiënten die de mijlpaal bereiken n/N (%)	Mediane leeftijd tot het bereiken van de mijlpaal (maanden)	95%-betrouwbaarheidsinterval
Hoofdcontrole	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Rollen van rug naar zij	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Zitten zonder steun gedurende 30 seconden (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Zitten zonder steun gedurende ten minste 10 seconden (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* Op basis van een klinisch beoordeling werd van 2 patiënten gemeld dat zij hoofdcontrole hadden in de uitgangssituatie.

Eén patiënt (4,5%) kon ook met hulp lopen op een leeftijd van 12,9 maanden. Op basis van het natuurlijke beloop van de ziekte werd verwacht dat patiënten die aan de inclusiecriteria van het onderzoek voldeden er niet in zouden slagen om zonder steun te zitten. Daarnaast waren 18 van de 22 patiënten onafhankelijk van beademingsondersteuning op de leeftijd van 18 maanden.

Verbeteringen in de motoriek werden ook waargenomen in metingen op basis van de CHOP-INTEND, zie figuur 2. Eenentwintig patiënten (95,5%) bereikten een CHOP-INTEND-score ≥ 40 , 14 patiënten (63,6%) bereikten een CHOP-INTEND-score ≥ 50 , en 9 patiënten (40,9%) bereikten een CHOP-INTEND-score ≥ 58 . Patiënten met onbehandelde SMA-type 1 bereiken bijna nooit een CHOP-INTEND-score ≥ 40 . Het bereiken van een motorische mijlpaal werd waargenomen bij sommige patiënten ondanks de zich stabiliserende scores van CHOP-INTEND. Er werd geen duidelijke correlatie waargenomen tussen de CHOP-INTEND-scores en het bereiken van een motorische mijlpaal.

Figuur 2 CHOP-INTEND-scores voor motoriek in onderzoek CL-303 (N=22)



Fase 3-onderzoek AVXS-101-CL-302 bij patiënten met SMA-type 1

AVXS-101-CL-302 (onderzoek CL-302) is een fase 3, open-label, enkelarmig, enkele dosis onderzoek waarin onasemnogene abeparvovec werd toegediend als een intraveneuze infusie aan de therapeutische dosis ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Drieëndertig patiënten werden opgenomen met SMA-type 1 en

2 kopieën van *SMN2*. Vóór de behandeling met onasemnogene abeparvovec meldden 9 patiënten (27,3%) beademing en 9 patiënten (27,3%) voedingsondersteuning. De gemiddelde CHOP-INTEND-score van de 33 patiënten bij baseline bedroeg 27,9 (spreiding: 14 tot 55). De gemiddelde leeftijd van de 33 patiënten op het moment van de behandeling bedroeg 4,1 maanden (spreiding: 1,8 tot 6 maanden).

Van de 33 opgenomen patiënten (Efficacy Completers-populatie) was één patiënt (3%) gedoseerd buiten het leeftijdsbereik in het protocol en daarom niet opgenomen in de ‘intent to treat’ (ITT)-populatie. Van de 32 patiënten in de ITT-populatie overleed één patiënt tijdens het onderzoek door ziekteprogressie.

Van de 32 patiënten in de ITT-populatie bereikten 14 patiënten (43,8%) de mijlpaal van zitten zonder ondersteuning gedurende minstens 10 seconden bij elk bezoek tot en met het bezoek op 18 maanden (primair werkzaamheidseindpunt). De mediane leeftijd wanneer deze mijlpaal eerst bereikt werd, bedroeg 15,9 maanden (spreiding: 7,7 tot 18,6 maanden). Eenendertig patiënten (96,9%) in de ITT-populatie overleefden zonder permanente beademing (i.e. voorvalvrije overleving) tot de leeftijd van ≥ 14 maanden (secundair werkzaamheidseindpunt).

De bijkomende op video bevestigde ontwikkelingsmijlpalen voor patiënten in de Efficacy Completers populatie in onderzoek CL-302 bij elk bezoek tot en met het bezoek op 18 maanden worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5 Mediane tijd tot bereiken van op video bevestigde motorische mijlpalen in onderzoek CL-302 (Efficacy Completers populatie)

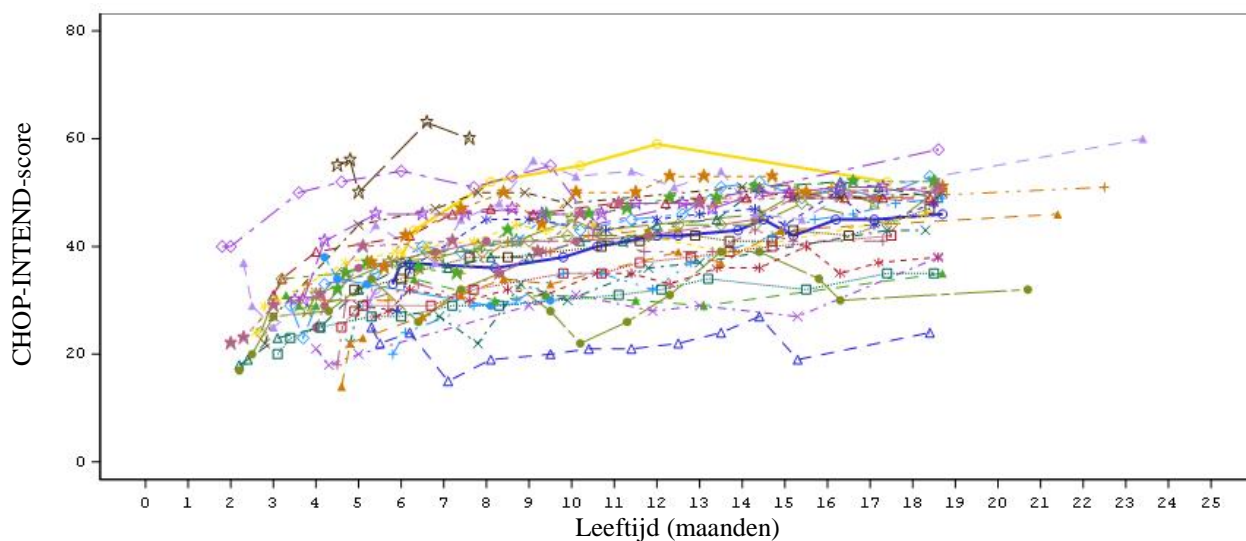
Op video bevestigde mijlpaal	Aantal patiënten die de mijlpaal bereiken n/N (%)	Mediane leeftijd tot het bereiken van de mijlpaal (maanden)	95%-betrouwbaarheidsinterval
Controle van het hoofd	23/30* (76,7)	8,0	(5,8-9,2)
Rolt van rug op zijkant	19/33 (57,6)	15,3	(12,5-17,4)
Zit zonder steun gedurende minstens 30 seconden	16/33 (48,5)	14,3	(8,3-18,3)

* over 3 patiënten werd gemeld dat ze controle over het hoofd hadden, zoals beoordeeld door de arts bij baseline.

Eén patiënt (3%) bereikte de motorische mijlpalen van kruipen, rechtop staan met ondersteuning, alleen staan, lopen met ondersteuning en alleen lopen allemaal op de leeftijd van 18 maanden.

Van de 33 opgenomen patiënten, bereikten 24 patiënten (72,7%) een CHOP-INTEND-score van ≥ 40 , 14 patiënten (42,4%) een CHOP-INTEND-score van ≥ 50 en 3 patiënten (9,1%) een CHOP-INTEND-score van ≥ 58 (zie figuur 3). Patiënten met onbehandelde SMA-type 1 bereiken bijna nooit een CHOP-INTEND-score van ≥ 40 .

Figuur 3 CHOP-INTEND-scores voor motoriek in onderzoek CL-302 (Efficacy Completers populatie; N=33)*



*Opmerking: De voor één patiënt programmatisch berekende totale score (---★---) op maand 7 (totale score=3) wordt als ongeldig beschouwd. Niet alle items hadden een score gekregen en de totale score had op “ontbrekend” (d.w.z. niet berekend) gezet moeten worden.

Fase 1-onderzoek AVXS-101-CL-101 bij patiënten met SMA-type 1

De resultaten van onderzoek CL-303 worden ondersteund door onderzoek AVXS-101-CL-101 (onderzoek CL-101), een fase 1-onderzoek bij patiënten met SMA-type 1 waarin onasemnogene abeparvovec werd toegediend als een éénmalige, intraveneuze infusie aan 12 patiënten tussen 3,6 kg en 8,4 kg (in de leeftijd van 0,9 tot 7,9 maanden). Op een leeftijd van 14 maanden waren alle behandelde patiënten vrij van voorvallen, d.w.z. dat zij zonder continue beademing overleefden, in vergelijking met 25% in het cohort met een natuurlijk beloop. Aan het einde van het onderzoek (24 maanden na toediening) waren alle behandelde patiënten vrij van voorvallen, in vergelijking met minder dan 8% bij een natuurlijk beloop, zie figuur 1.

In het vervolg van 24 maanden na de toediening waren 10 van de 12 patiënten in staat om gedurende ≥ 10 seconden zonder steun te zitten, waren 9 patiënten in staat om gedurende ≥ 30 seconden zonder steun te zitten en waren 2 patiënten in staat om zonder hulp te staan en te lopen. Eén van de 12 patiënten bereikte geen hoofdcontrole als maximale motorische mijlpaal op de leeftijd van 24 maanden. Tien van de 12 patiënten in onderzoek CL-101 worden verder gevolgd in een langetermijnonderzoek (gedurende maximaal 6,6 jaar na de toediening) en alle 10 patiënten waren in leven en vrij van continue beademing op 23 mei 2021. Alle patiënten hebben ofwel eerder bereikte mijlpalen behouden ofwel nieuwe mijlpalen bereikt, zoals zitten met steun, staan met hulp en alleen lopen. Vijf van de 10 patiënten kregen een gelijktijdige behandeling met nusinersen of risdiplam op een bepaald moment tijdens het langdurige onderzoek. Het behoud van de werkzaamheid en het bereiken van mijlpalen kunnen daarom niet bij alle patiënten uitsluitend aan onasemnogene abeparvovec worden toegeschreven. Voor het eerst werd de mijlpaal van staan met hulp bereikt door 2 patiënten die op geen enkel moment nusinersen of risdiplam hadden gekregen voordat deze mijlpaal werd bereikt.

Fase 3-onderzoek AVXS-101-CL-304 bij patiënten met presymptomatische SMA

Onderzoek CL-304 is een wereldwijd, open-label, fase 3-onderzoek met één enkele groep en een enkelvoudige dosis ter beoordeling van intraveneus toegediende onasemnogene abeparvovec bij presymptomatische, pasgeboren patiënten met een maximale leeftijd van 6 weken met 2 (cohort 1, n=14) of 3 (cohort 2, n=15) kopieën van SMN2.

Cohort 1

De 14 behandelde patiënten met 2 kopieën van *SMN2* werden opgevolgd tot de leeftijd van 18 maanden. Alle patiënten overleefden voorvalvrij tot de leeftijd \geq 14 maanden zonder permanente beademing.

Alle 14 patiënten bereikten dat zij zonder steun konden zitten gedurende ten minste 30 seconden bij een bezoek tot het bezoek van de leeftijd van 18 maanden (primair werkzaamheidseindpunt), op een leeftijd tussen 5,7 en 11,8 maanden, waarbij 11 van de 14 patiënten in staat waren om zelfstandig te zitten bij of vóór een leeftijd van 279 dagen, het 99^{ste} percentiel voor ontwikkeling van deze mijlpaal. Negen patiënten bereikten de mijlpaal van het alleen lopen (64,3%). Alle 14 patiënten hebben een CHOP-INTEND-score \geq 58 bereikt op een bezoek tot het bezoek van de leeftijd van 18 maanden. Geen enkele patiënt had beademing of voedingsondersteuning nodig gedurende het onderzoek.

Cohort 2

De 15 behandelde patiënten met 3 kopieën van *SMN2* werden opgevolgd tot de leeftijd van 24 maanden. Alle patiënten overleefden voorvalvrij tot de leeftijd van 24 maanden zonder permanente beademing.

Alle 15 patiënten waren in staat om gedurende ten minste 3 seconden alleen te staan zonder steun (primair werkzaamheidseindpunt), bij leeftijden van 9,5 tot 18,3 maanden, met 14 van de 15 patiënten die onafhankelijk konden staan op of voor de leeftijd van 514 dagen, het 99^{ste} percentiel voor ontwikkeling van deze mijlpaal. Veertien patiënten (93,3%) waren in staat om ten minste vijf stappen zelfstandig te lopen. Alle 15 patiënten bereikten een geschaalde score van \geq 4 op Bayley-III Gross en Fine Motor Subtests binnen 2 standaarddeviaties van de gemiddelde leeftijd op een bezoek na baseline tot de leeftijd van 24 maanden. Geen enkele patiënt had beademing of voedingsondersteuning nodig tijdens het onderzoek.

Onasemnogene abeparvovec is niet in klinische studies onderzocht bij patiënten met een bi-allelische mutatie in het *SMN1*-gen en slechts één kopie van *SMN2*.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met onasemnogene abeparvovec in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met spinale spieratrofie bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is onderzoek uitgevoerd naar de uitscheiding van de onasemnogene abeparvovec vector, waarin de hoeveelheid vector die via speeksel, urine en feces door het lichaam wordt uitgescheiden, beoordeeld werd.

Onasemnogene abeparvovec was detecteerbaar in uitscheidingsmonsters die na de infusie werden afgenomen. De klaring van onasemnogene abeparvovec vond voornamelijk plaats via de feces en de grootste hoeveelheid werd binnen 30 dagen na toediening van de dosis geklaard.

De biologische distributie is beoordeeld bij 2 patiënten die respectievelijk 5,7 maanden en 1,7 maanden na infusie met onasemnogene abeparvovec in een dosering van $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg waren overleden. Uit beide gevallen bleek dat de hoogste concentratie vector-DNA in de lever werd gevonden. Er werd ook vector-DNA gedetecteerd in milt, hart, pancreas, lymfeklier in de liesstreek, skeletspieren, perifere zenuwen, nieren, longen, darmen, gonaden, ruggenmerg, hersenen en thymus. Immunokleuring voor SMN-eiwit toonde een gegeneraliseerde SMN-expressie in motorische neuronen in het ruggenmerg, neuronale en gliacellen van de hersenen, en in hart, lever, skeletspieren en andere weefsels die onderzocht werden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na intraveneuze toediening aan neonatale muizen, werd de vector uitgebreid verdeeld, waarbij de hoogste concentraties vector-DNA over het algemeen werden waargenomen in het hart, de lever, de longen en de skeletspieren. De expressie van transgeen mRNA vertoonde gelijkaardige patronen. Na intraveneuze toediening aan niet-humane primaten werd de vector uitgebreid verdeeld met daaropvolgende expressie van transgeen mRNA, met de neiging van hoogste concentraties vector-DNA en transgeen mRNA in de lever, de spieren en het hart. Vector-DNA en transgeen mRNA in beide soorten werd waargenomen in het ruggenmerg, de hersenen en de gonaden.

In toxicologische hoofdonderzoeken met muizen gedurende 3 maanden waren het hart en de lever de belangrijkste doelorganen voor toxiciteit. Aan onasemnogene abeparvovec gerelateerde bevindingen in de ventrikels van het hart bestonden uit dosisgerelateerd(e) ontsteking, oedeem en fibrose. In de atria van het hart werden ontsteking, trombose, myocardiale degeneratie/necrose en fibroplasie waargenomen. Een niveau waarop geen bijwerkingen worden waargenomen (no adverse effect level, NOAEL) werd voor onasemnogene abeparvovec niet waargenomen in onderzoek met muizen, aangezien de laagste geteste dosis ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg) gepaard ging met ontsteking/oedeem/fibrose van het ventriculaire myocard en ontsteking van het atrium. Deze dosis wordt beschouwd als de maximaal verdraagbare dosis en komt overeen met ongeveer 1,4 maal de aanbevolen klinische dosis onasemnogene abeparvovec. De aan onasemnogene abeparvovec gerelateerde mortaliteit was bij de meeste muizen gerelateerd aan atriale trombose en werd waargenomen bij een dosis van $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Bij de overige dieren was de oorzaak van de mortaliteit onbepaald, hoewel in het hart van deze dieren microscopische degeneratie/regeneratie werd vastgesteld.

Bevindingen in de lever bij muizen bestonden uit hepatocellulaire hypertrofie, Kupffercelactivatie en verspreide hepatocellulaire necrose. In langetermijntoxiciteitsstudies met intraveneuze en intrathecale toediening (niet aangewezen voor gebruik) van onasemnogene abeparvovec bij juveniele niet-humane primaten toonden bevindingen in de lever, waaronder enkelvoudige celnecrose van hepatocyten en ovale celhyperplasie, gedeeltelijke (IV) of volledige (IT) omkeerbaarheid.

In een toxicologisch onderzoek van 6 maanden met juveniele niet-humane primaten (NHP) resulteerde toediening van een enkelvoudige dosis onasemnogene abeparvovec aan de klinisch geïndiceerde intraveneuze dosis, met of zonder corticosteroïdenbehandeling, in acute, minimale tot milde ontsteking en neuronale degeneratie van mononucleaire cellen in de dorsale wortelganglia (DRG) en trigeminale ganglia (TG), evenals axonale degeneratie en/of gliose in het ruggenmerg. Op 6 maanden resulteerden deze niet-progressieve bevindingen in volledige resolutie in de TG en gedeeltelijke resolutie (verminderd voorkomen en/of ernst) in de DRG en het ruggenmerg. Na intrathecale toediening (niet aangewezen voor gebruik), werden deze acute, niet-progressieve bevindingen waargenomen met minimale tot matige ernst in niet-humane primaten met een gedeeltelijke of volledige resolutie op 12 maanden. Deze bevindingen in niet-humane primaten hadden geen correlatieve klinische observaties, daardoor is de klinische relevantie bij mensen niet bekend.

Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit uitgevoerd met onasemnogene abeparvovec.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tromethamine
Magnesiumchloride
Natriumchloride
Poloxameer 188
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar

Na ontdooien

Na ontdooien mag het geneesmiddel niet opnieuw worden ingevroren en kan het gedurende 14 dagen in de koelkast worden bewaard bij 2°C tot 8°C in de oorspronkelijke doos.

Zodra het dosisvolume is opgetrokken in de spuit, moet het binnen 8 uur worden geïnfundeed. Werp de spuit met vector weg indien de infusie niet binnen deze periode van 8 uur heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C) onmiddellijk na ontvangst.

Bewaren in de oorspronkelijke doos.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooien, zie rubriek 6.3.

De datum van ontvangst moet op de originele doos worden vermeld voordat het product in de koelkast wordt bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onasemnogene abeparovvec wordt afgeleverd in een injectieflacon (10 ml, Crystal Zenith-polymeer) met stop (20 mm, chloorbutylrubber) en sluitzegel (aluminium, flip-off) met een gekleurde dop (plastic), in twee injectieflacons met een verschillend vulvolume, namelijk 5,5 ml of 8,3 ml.

De dosis onasemnogene abeparovvec en het precieze aantal injectieflacons dat voor iedere patiënt vereist is, worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2 en tabel 6 hieronder).

Tabel 6: Configuraties van de doos/kit

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Injectieflacon van 5,5 ml ^a	Injectieflacon van 8,3 ml ^b	Totale aantal injectieflacons per doos
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

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Injectieflacon van 5,5 ml ^a	Injectieflacon van 8,3 ml ^b	Totale aantal injectieflacons per doos
9,6 - 10,0	1	6	7
10,1 - 10,5	0	7	7
10,6 - 11,0	2	6	8
11,1 - 11,5	1	7	8
11,6 - 12,0	0	8	8
12,1 - 12,5	2	7	9
12,6 - 13,0	1	8	9
13,1 - 13,5	0	9	9
13,6 - 14,0	2	8	10
14,1 - 14,5	1	9	10
14,6 - 15,0	0	10	10
15,1 - 15,5	2	9	11
15,6 - 16,0	1	10	11
16,1 - 16,5	0	11	11
16,6 - 17,0	2	10	12
17,1 - 17,5	1	11	12
17,6 - 18,0	0	12	12
18,1 - 18,5	2	11	13
18,6 - 19,0	1	12	13
19,1 - 19,5	0	13	13
19,6 - 20,0	2	12	14
20,1 - 20,5	1	13	14
20,6 - 21,0	0	14	14

^a De injectieflacon bevat een nominale concentratie van 2×10^{13} vg/ml en bevat een extraheerbaar volume van niet minder dan 5,5 ml.

^b De injectieflacon bevat een nominale concentratie van 2×10^{13} vg/ml en bevat een extraheerbaar volume van niet minder dan 8,3 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ontvangst en ontdooien van injectieflacons

- De injectieflacons worden bevroren getransporteerd ($\leq 60^\circ\text{C}$). Na ontvangst moeten de injectieflacons onmiddellijk in de koelkast worden bewaard bij 2°C tot 8°C in de oorspronkelijke doos. De behandeling met onasemnogene abeparvovec moet binnen 14 dagen na ontvangst van de injectieflacons worden opgestart.
- De injectieflacons moeten vóór gebruik worden ontdooid. Gebruik onasemnogene abeparvovec alleen nadat het is ontdooid.
- Voor verpakkingsvormen die maximaal 9 injectieflacons bevatten, is het product ontdooid na ongeveer 12 uur in de koelkast. Voor verpakkingsvormen die maximaal 14 injectieflacons bevatten, is het product ontdooid na ongeveer 16 uur in de koelkast. Voor onmiddellijk gebruik kan het product ook op kamertemperatuur worden ontdooid.
- Voor verpakkingsvormen die maximaal 9 injectieflacons bevatten, vindt ontdooiing uit bevroren toestand plaats na ongeveer 4 uur op kamertemperatuur (20°C tot 25°C).
- Voor verpakkingsvormen die maximaal 14 injectieflacons bevatten, vindt ontdooiing uit bevroren toestand plaats na ongeveer 6 uur op kamertemperatuur (20°C tot 25°C).
- Zwenk het ontdooide product voorzichtig voordat het dosisvolume in de spuit wordt opgetrokken. NIET schudden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes of verkleuring opmerkt nadat het bevroren product is ontdooid en voorafgaand aan de toediening.

- Eens ontdooid mag het geneesmiddel niet meer opnieuw worden ingevroren.
- Na het is ontdooid, moet onasemnogene abeparvovec zo snel mogelijk worden toegediend. Zodra het dosisvolume is opgetrokken in de spuit, moet het binnen 8 uur worden geïnfundeed. Werp de spuit met vector weg indien de infusie niet binnen deze periode van 8 uur heeft plaatsgevonden.

Toediening van onasemnogene abeparvovec aan de patiënt

Om onasemnogene abeparvovec toe te dienen, trekt u het volledige dosisvolume op in de spuit. Verwijder eventuele lucht uit de spuit alvorens de intraveneuze infusie uit te voeren via een veneuze katheter.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de hantering, verwijdering en accidentele blootstelling aan het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Er moeten gepaste voorzorgsmaatregelen worden genomen voor de hantering en verwijdering van of accidentele blootstelling aan onasemnogene abeparvovec:

- De spuit met onasemnogene abeparvovec moet aseptisch worden gehanteerd onder steriele omstandigheden.
- Tijdens de hantering en de toediening van onasemnogene abeparvovec moeten persoonlijke beschermingsmiddelen (met name handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas en armbeschermers) worden gedragen. Onasemnogene abeparvovec mag niet worden gehanteerd door personeel met een snijwond of geschramde huid.
- Als er onasemnogene abeparvovec wordt gemorst, moet dit worden weggeveegd met een absorberend gaasje en moet het gebied waar is gemorst ontsmet worden met een bleekmiddeloplossing en vervolgens met alcoholdoekjes. Al het schoonmaakmateriaal moet in een dubbele zak geplaatst en vernietigd worden overeenkomstig de lokale voorschriften voor het hanteren van biologisch afval.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale richtlijnen voor het hanteren van biologisch afval.
- Al het materiaal dat mogelijk in contact is gekomen met onasemnogene abeparvovec (bijv. de injectieflacon, al het materiaal dat gebruikt is voor de injectie, waaronder steriel afdek materiaal en naalden) moet worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor het hanteren van biologisch afval.
- Accidentele blootstelling aan onasemnogene abeparvovec moet worden vermeden. Bij blootstelling van de huid moet het desbetreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gereinigd met water en zeep. Bij blootstelling van de ogen moet het desbetreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gespoeld met water.

Uitscheiding

Onasemnogene abeparvovec kan tijdelijk worden uitgescheiden, voornamelijk via afvalproducten van het lichaam. Verzorgers en gezinsleden van de patiënt moeten geadviseerd worden over de volgende instructies met betrekking tot een correcte hantering van lichaamsvocht en lichaamsafval van de patiënt:

- Een goede handhygiëne (beschermende handschoenen dragen en de handen nadien zorgvuldig wassen met zeep en warm stromend water, of een handreiniger op basis van alcohol) is vereist bij direct contact met lichaamsvocht en lichaamsafval van de patiënt gedurende minimaal 1 maand na behandeling met onasemnogene abeparvovec.
- Wegwerpluiers moeten in afgesloten dubbele plastic zakken worden geplaatst en kunnen met het huishoudelijk afval worden verwijderd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2020
Datum van laatste verlenging: 18 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17 mei 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.