

▼ 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 “Bijwerkingen” voor het rapporteren van bijwerkingen.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL. Zolgensma 2×10^{13} vectorgenomen/ml oplossing voor infusie. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING.** **Algemene beschrijving.**

Onasemnogene abeparvovec is een geneesmiddel voor gentherapie 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. 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 volledige bijsluiter). Hulpstof(fen) met bekend effect. Dit geneesmiddel bevat 0,2 mmol natrium per ml (zie volledige bijsluiter). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie volledige bijsluiter.

FARMACEUTISCHE VORM. Oplossing voor infusie. Een heldere tot licht ondoorzichtige en kleurloze tot witachtige oplossing.

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.

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: alanineaminotransferase (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 corticosteroïdenbehandeling moeten worden overwogen bij het vaststellen van de timing van de behandeling met onasemnogene abeparvovec (zie volledige bijsluiter). In geval van acute of chronische ongecontroleerde actieve infecties moet behandeling worden uitgesteld tot de infectie is verdwenen of onder controle is (zie volledige bijsluiter). *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

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Dosis (vg)	Totaal dosisvolume ^a (ml)
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
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 capsiden van de AAV9 (zie volledige bijsluiter). Dit kan leiden tot verhoogde concentraties van leveraminotransferasen (zie volledige bijsluiter). Dit kan leiden tot verhoogde concentraties van levertransaminasen, verhoogde concentraties van troponine I of verlaagde aantallen bloedplaatjes (zie volledige bijsluiter). Om de immuunrespons te temperen wordt immunomodulatie met corticosteroïden aanbevolen. 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 volledige bijsluiter). 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 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 volledige bijsluiter).

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)
	Gevolgd door 28 dagen: <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> of <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>	Systemische corticosteroïden moeten geleidelijk afgebouwd worden. 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 Systemische corticosteroïden (overeenkomend met orale prednisolon 1 mg/kg/dag) Systemische corticosteroïden moeten geleidelijk afgebouwd worden.
	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 volledige bijsluiter). Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen. OSM1/ISM2 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 volledige bijsluiter). Antistoffen tegen AAV9. Bij patiënten met AAV9-antistoftiters boven 1:50 in de uitgangssituatie, dient aanpassing van de dosis niet te worden overwogen (zie volledige bijsluiter).

Pediatrie 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 corticosteroïden 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 de volledige bijsluiter. 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 volledige bijsluiter). Voor gedetailleerde instructies over bereiding, hantering, accidentele blootstelling en verwijdering (inclusief de juiste hantering van lichaamsafval) van onasemnogene abeparvovec, zie volledige bijsluiter. **CONTRA-INDICATIES.** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in de volledige bijsluiter vermelde hulpstof(fen). **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%), en pyrexie (5,1%) (zie volledige bijsluiter). 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 en waarbij een oorzakelijk verband met de behandeling is vastgesteld. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie categorieën 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
Niet bekend	Trombotische microangiopathie ¹⁾
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Braken
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Hepatotoxiciteit ²⁾
Niet bekend	Acuut leverfalen ¹⁾
Niet bekend	Acute leverschade ¹⁾
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pyrexie
Onderzoeken	
Zeer vaak	Leverenzymen verhoogd ³⁾
Vaak	Troponine verhoogd ⁴⁾
Vaak	Troponine T verhoogd
Vaak	Plaatjstelling verlaagd
¹⁾ Behandelingsgerelateerde bijwerkingen gemeld buiten de klinische onderzoeken, waaronder in de postmarketingsetting. ²⁾ Hepatotoxiciteit waaronder hepatische steatose en hypertransaminasemie. ³⁾ Leverenzymen verhoogd waaronder alanine-aminotransferase verhoogd, ammonium verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzymen verhoogd, leverfunctietest verhoogd en transaminasen verhoogd. ⁴⁾ Troponine verhoogd waaronder troponine verhoogd en troponine I verhoogd.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen. Lever- en galaandoeningen.

In de klinische onderzoeken zijn verhoogde transaminasen $> 2 \times \text{ULN}$ (en in sommige gevallen $> 20 \times \text{ULN}$) 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 volledige bijsluiter).

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 corticosteroïden voor en na de infusie. Volgens deze casusrapporten werd een aangepast behandelingsregime met corticosteroïden gegeven bij diagnose van leverfalen. Deze kinderen herstelden. *Voorbijgaande trombocytopenie.* In klinische studies is op verschillende tijdstippen na de toediening een voorbijgaande afname van het gemiddelde aantal bloedplaatjes ten opzichte van de uitgangssituatie (4,0%) waargenomen die doorgaans binnen twee weken verdween. De afnames van het aantal bloedplaatjes waren meer uitgesproken gedurende de eerste week van de behandeling (zie de volledige bijsluiter). *Verhogingen van troponine-I-concentraties.* Na de infusie met onasemnogene abeparvovec zijn verhogingen van cardiale troponine-I-concentraties (3,0%) tot 0,2 mcg/l waargenomen. In het klinische onderzoeksprogramma werden er geen klinisch duidelijke cardiale bevindingen waargenomen na toediening van onasemnogene abeparvovec (zie de volledige bijsluiter).

Immunogeniciteit. In de klinische onderzoeken werden vóór en na de gentherapie antistoffen tegen AAV9 gemeten (zie volledige bijsluiter). 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 nationale meldsysteem. **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. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.** EU/1/20/1443/001-037. **AFLEVERINGSWIJZE.** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST.** 18 mei 2021. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.