

▼ 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<sup>13</sup> 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-β-Aktin-Hybrid-Promotors enthält.

Onasemnogen abeparvovec wird durch DNA-Rekombinationstechnologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen gebildet.

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält Onasemnogen abeparvovec mit einer nominalen Konzentration von 2 x 10<sup>13</sup> 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

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-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patienten mit 5q-assoziiierter 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, aber nicht beschränkt auf:

- AAV9-Antikörpertestung mit einem entsprechend validierten Test,
- Leberfunktion: Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Gesamtbilirubin, Albumin, Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit (PTT) und *International Normalized Ratio* (INR),
- 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 und der Thrombozytenzahl nach der Verabreichung sowie die erforderliche begleitende Corticosteroidbehandlung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des erhöhten Risikos einer schwerwiegenden systemischen Immunantwort wird empfohlen, dass die Patienten vor der Onasemnogen abeparvovec-Infusion einen klinisch stabilen allgemeinen Gesundheitszustand (z. B. Hydratations- und Ernährungszustand, keine Infektion) aufweisen. Liegt eine akute oder chronische, unkontrollierte aktive Infektion vor, sollte die Behandlung so lange aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen und der Patient klinisch stabil ist (siehe Unterabschnitte 4.2 „Immunmodulatorisches Therapieregime“ und 4.4 „Systemische Immunantwort“).

#### Dosierung

Nur zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion bestimmt.

Die Patienten erhalten eine Dosis von nominal 1,1 x 10<sup>14</sup> 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 <sup>a</sup> (ml) |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|
| 2,6 – 3,0                     | 3,3 x 10 <sup>14</sup>  | 16,5                                        |
| 3,1 – 3,5                     | 3,9 x 10 <sup>14</sup>  | 19,3                                        |
| 3,6 – 4,0                     | 4,4 x 10 <sup>14</sup>  | 22,0                                        |
| 4,1 – 4,5                     | 5,0 x 10 <sup>14</sup>  | 24,8                                        |
| 4,6 – 5,0                     | 5,5 x 10 <sup>14</sup>  | 27,5                                        |
| 5,1 – 5,5                     | 6,1 x 10 <sup>14</sup>  | 30,3                                        |
| 5,6 – 6,0                     | 6,6 x 10 <sup>14</sup>  | 33,0                                        |
| 6,1 – 6,5                     | 7,2 x 10 <sup>14</sup>  | 35,8                                        |
| 6,6 – 7,0                     | 7,7 x 10 <sup>14</sup>  | 38,5                                        |
| 7,1 – 7,5                     | 8,3 x 10 <sup>14</sup>  | 41,3                                        |
| 7,6 – 8,0                     | 8,8 x 10 <sup>14</sup>  | 44,0                                        |
| 8,1 – 8,5                     | 9,4 x 10 <sup>14</sup>  | 46,8                                        |
| 8,6 – 9,0                     | 9,9 x 10 <sup>14</sup>  | 49,5                                        |
| 9,1 – 9,5                     | 1,05 x 10 <sup>15</sup> | 52,3                                        |
| 9,6 – 10,0                    | 1,10 x 10 <sup>15</sup> | 55,0                                        |
| 10,1 – 10,5                   | 1,16 x 10 <sup>15</sup> | 57,8                                        |
| 10,6 – 11,0                   | 1,21 x 10 <sup>15</sup> | 60,5                                        |
| 11,1 – 11,5                   | 1,27 x 10 <sup>15</sup> | 63,3                                        |
| 11,6 – 12,0                   | 1,32 x 10 <sup>15</sup> | 66,0                                        |
| 12,1 – 12,5                   | 1,38 x 10 <sup>15</sup> | 68,8                                        |
| 12,6 – 13,0                   | 1,43 x 10 <sup>15</sup> | 71,5                                        |
| 13,1 – 13,5                   | 1,49 x 10 <sup>15</sup> | 74,3                                        |
| 13,6 – 14,0                   | 1,54 x 10 <sup>15</sup> | 77,0                                        |
| 14,1 – 14,5                   | 1,60 x 10 <sup>15</sup> | 79,8                                        |
| 14,6 – 15,0                   | 1,65 x 10 <sup>15</sup> | 82,5                                        |
| 15,1 – 15,5                   | 1,71 x 10 <sup>15</sup> | 85,3                                        |
| 15,6 – 16,0                   | 1,76 x 10 <sup>15</sup> | 88,0                                        |
| 16,1 – 16,5                   | 1,82 x 10 <sup>15</sup> | 90,8                                        |
| 16,6 – 17,0                   | 1,87 x 10 <sup>15</sup> | 93,5                                        |
| 17,1 – 17,5                   | 1,93 x 10 <sup>15</sup> | 96,3                                        |
| 17,6 – 18,0                   | 1,98 x 10 <sup>15</sup> | 99,0                                        |
| 18,1 – 18,5                   | 2,04 x 10 <sup>15</sup> | 101,8                                       |
| 18,6 – 19,0                   | 2,09 x 10 <sup>15</sup> | 104,5                                       |
| 19,1 – 19,5                   | 2,15 x 10 <sup>15</sup> | 107,3                                       |
| 19,6 – 20,0                   | 2,20 x 10 <sup>15</sup> | 110,0                                       |
| 20,1 – 20,5                   | 2,26 x 10 <sup>15</sup> | 112,8                                       |
| 20,6 – 21,0                   | 2,31 x 10 <sup>15</sup> | 115,5                                       |

<sup>a</sup> 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 AAV9 erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Dies kann zu einer Erhöhung der Leberaminotransferasen, 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 Corticosteroiden empfohlen. Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Corticosteroid-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 Anzeichen und 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). Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt nicht ausreichend auf das Äquivalent von 1 mg/kg/Tag oralem Prednisolon ansprechen, sollte basierend auf dem klinischen Verlauf des Patienten eine sofortige Konsultation mit einem pädiatrischen Gastroenterologen oder Hepatologen und eine Anpassung an das empfohlene immunmodulatorische Regime, einschließlich einer Dosiserhöhung, längerer Anwendungsdauer oder Verlängerung der Corticosteroid-Aus-

schleichung, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine orale Corticosteroidtherapie nicht vertragen wird, kann ein intravenöses Corticosteroid als klinisch indiziert in Erwägung gezogen werden.

**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, wenn andere Corticosteroide verwendet werden)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nach der Infusion | 30 Tage (einschl. Tag der Verabreichung von Onasemnogen abeparvovec),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Prednisolon p.o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent, wenn andere Corticosteroide verwendet werden)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                   | Anschließend 28 Tage:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Systemische Corticosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                   | <p><i>Bei Patienten mit unauffälligem Befund (unauffälliger klinischer Untersuchungsbefund, Gesamtbilirubin, ALT- und AST-Werte jeweils unter dem 2-Fachen der Normobergrenze (upper limit of normal, ULN)) am Ende des 30-Tages-Zeitraums:</i></p> <p><b>oder</b></p> <p><i>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 Untersuchungsergebnisse (z. B. Gesamtbilirubin) wieder in den Normalbereich zurückgegangen sind, anschließend ausschleichende Reduktion über 28 Tage oder länger, falls notwendig.</i></p> | <p>Ausschleichende Reduktion der Prednisolon-Dosis (oder Äquivalent, wenn andere Corticosteroide verwendet werden), z. B. 2 Wochen mit 0,5 mg/kg/Tag und danach 2 Wochen mit 0,25 mg/kg/Tag Prednisolon p.o.</p> <p>Systemische Corticosteroide (Äquivalent zu Prednisolon 1 mg/kg/Tag) p.o.</p> <p>Systemische Corticosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden.</p> |

Die Leberfunktion (ALT, AST, Gesamtbilirubin) sollte nach der Infusion von Onasemnogen abeparvovec in regelmäßigen Abständen für mindestens 3 Monate überwacht werden (wöchentlich im ersten Monat und während des gesamten Zeitraums der Corticosteroid-Ausschleichung, anschließend alle 2 Wochen für einen weiteren Monat) und zu anderen Zeitpunkten, wenn klinisch indiziert. Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Erkrankung sollten unverzüglich klinisch untersucht und engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Verwendet der behandelnde Arzt ein anderes Corticosteroid 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 in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Patienten mit ALT-, AST-, Gesamtbilirubinspiegeln (außer bei Neugeborenenengelbsucht), die mehr als das 2-Fache der Normobergrenze (ULN) betragen oder positiver Serologie für Hepatitis B oder Hepatitis C, wurden in klinischen Studien mit Onasemnogen abeparvovec nicht untersucht. 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 OSMN1/1SMN2*

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 Corticosteroiden 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 Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung gespült werden.

#### *Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels*

Dieses Arzneimittel enthält einen genetisch veränderten Organismus. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten daher zur Handhabung oder Verabreichung des Produkts geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Verwendung von Handschuhen, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschonern) (siehe Abschnitt 6.6).

Für detaillierte Hinweise zur Zubereitung, Handhabung, versehentlichen Exposition und Entsorgung (einschließlich des ordnungsgemäßen Umgangs mit Körperausscheidungen) von Onasemnogen abeparvovec 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 Schweregrad der Erkrankung 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 Fortschrittsgrad 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.

#### Infusionsbedingte Reaktionen und anaphylaktische Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, sind während und/oder kurz nach der Infusion von Onasemnogen abeparvovec aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten engmaschig auf klinische Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden. Wenn eine Reaktion auftritt, sollte die Infusion unterbrochen und bei Bedarf eine Behandlung durchgeführt werden. Basierend auf der klinischen Bewertung und gängiger Praxis kann die Verabreichung vorsichtig wieder aufgenommen werden.

#### Immunogenität

Nach der Infusion von Onasemnogen abeparvovec erfolgt trotz des in Abschnitt 4.2 empfohlenen immunmodulatorischen Therapieregimes eine Immunreaktion, die die Bildung von Antikörpern gegen das AAV9-Kapsid und eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion einschließt (siehe Unterabschnitt unter „Systemische Immunantwort“).

#### Lebertoxizität

Eine immunvermittelte Lebertoxizität manifestiert sich im Allgemeinen in erhöhten ALT- und/oder AST-Werten. Akute schwerwiegende Leberschädigungen und akutes Leberversagen, einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei der Anwendung von Onasemnogen abeparvovec berichtet, typischerweise innerhalb von 2 Monaten nach der Infusion und trotz der Gabe von Corticosteroiden vor und nach der Infusion. Die immunvermittelte Lebertoxizität kann die Anpassung des immunmodulatorischen Regimes einschließlich einer längeren Anwendungsdauer, einer Dosiserhöhung oder einer Verlängerung der Corticosteroid-Ausschleichung erfordern (siehe Abschnitt 4.8).

- Risiken und Nutzen einer Onasemnogen abeparvovec-Infusion bei Patienten mit einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung sollten sorgfältig abgewogen werden.
- Patienten mit einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder einer akuten Virusinfektion der Leber haben möglicherweise ein höheres Risiko für eine akute schwerwiegende Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.2).
- Daten aus einer kleinen Studie an Kindern mit einem Gewicht von  $\geq 8,5$  kg bis  $\leq 21$  kg (im Alter von etwa 1,5 bis 9 Jahren) deuten auf eine größere Häufigkeit von AST- oder ALT-Erhöhungen hin (bei 23 von 24 Patienten) im Vergleich zu Häufigkeiten von AST/ALT-Erhöhungen, die in anderen Studien bei Patienten mit einem Gewicht von  $< 8,5$  kg beobachtet wurden (bei 31 von 99 Patienten) (siehe Abschnitt 4.8).
- Die Anwendung eines AAV-Vektors hat oft erhöhte Aminotransferasewerte zur Folge.

- Akute schwerwiegende Leberschädigung und akutes Leberversagen sind mit Onasemnogen abeparvovec aufgetreten. Es wurde über Fälle von akutem Leberversagen mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
- Vor der Infusion sollte immer die Leberfunktion der Patienten durch klinische Untersuchung und Labortests (siehe Abschnitt 4.2) beurteilt werden.
- Um mögliche Aminotransferase-Erhöhen zu mildern, sollte jeder Patient vor und nach der Infusion von Onasemnogen abeparvovec mit einem systemischen Corticosteroid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Die Leberfunktion sollte nach der Infusion in regelmäßigen Abständen für mindestens 3 Monate und zu anderen Zeitpunkten, wenn klinisch indiziert, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Erkrankung sollten sofort klinisch untersucht und engmaschig überwacht werden.
- Bei Verdacht auf eine Leberschädigung wird eine sofortige Konsultation mit einem pädiatrischen Gastroenterologen oder Hepatologen, eine Anpassung des empfohlenen immunmodulatorischen Regimes und weitere Tests empfohlen (z. B. Albumin, Prothrombinzeit, PTT und INR).

Nach Infusion von Onasemnogen abeparvovec sollten AST/ALT/Gesamtbilirubin im ersten Monat und während des gesamten Zeitraums der Corticosteroid-Ausschleichung wöchentlich beurteilt werden. Das Ausschleichen von Prednisolon sollte nicht in Betracht gezogen werden, bis die AST/ALT-Spiegel weniger als 2 x ULN betragen und alle anderen Messungen (z. B. Gesamtbilirubin) in den Normalbereich zurückgekehrt sind (siehe Abschnitt 4.2). Wenn der Patient am Ende der Ausschleichphase klinisch stabil ist und unauffällige Befunde aufweist, sollte die Leberfunktion einen weiteren Monat alle zwei Wochen überwacht werden.

#### 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.

In der Zeit nach der Markteinführung wurden Fälle mit einer Thrombozytenzahl  $<25 \times 10^9/l$  berichtet, die innerhalb von drei Wochen nach der Anwendung auftraten.

Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von Onasemnogen abeparvovec ermittelt und sorgfältig innerhalb der ersten drei Wochen nach der Infusion und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat mindestens wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.

Daten aus einer kleinen Studie an Kindern mit einem Gewicht von  $\geq 8,5$  kg bis  $\leq 21$  kg (im Alter von etwa 1,5 bis 9 Jahren) deuten auf eine größere Häufigkeit von Thrombozytopenie hin (bei 20 von 24 Patienten) im Vergleich zu Häufigkeiten von Thrombozytopenie, die in anderen Studien bei Patienten mit einem Gewicht von  $< 8,5$  kg (bei 22 von 99 Patienten) beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Erhöhter Troponin-I-Wert

Nach der Infusion von Onasemnogen abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 sollen die Troponin-I-Spiegel vor der Infusion von Onasemnogen abeparvovec ermittelt und wie klinisch angezeigt überwacht werden. Die Konsultation eines Kardiologen ist bei Bedarf in Betracht zu ziehen.

#### Thrombotische Mikroangiopathie

Es wurden einige Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) mit Onasemnogenen-Abeparvovec berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Fälle traten im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infusion von Onasemnogen abeparvovec auf. Die TMA ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung, die durch Thrombozytopenie und durch mikroangiopathische hämolytische Anämie gekennzeichnet ist. Es wurde über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet. 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 innerhalb der ersten drei Wochen nach der Infusion und danach regelmäßig überwacht werden (siehe Unterabschnitt „Thrombozytopenie“). Im Falle einer Thrombozytopenie sollten sofort weitere Untersuchungen einschließlich diagnostischer Tests auf hämolytische Anämie und Nierenfunktionsstörung 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.

#### Systemische Immunantwort

Aufgrund des erhöhten Risikos einer schwerwiegenden systemischen Immunreaktion wird empfohlen, dass die Patienten vor der Onasemnogen abeparvovec-Infusion einen klinisch stabilen allgemeinen Gesundheitszustand (z. B. Hydratations- und Ernährungszustand, keine Infektion) aufweisen. Die Behandlung sollte nicht eingeleitet werden, wenn zeitgleich aktive Infektionen bestehen. Dies gilt für akute (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) sowie für unkontrollierte chronische Infektionen (wie chronische aktive Hepatitis B), bis die Infektion abgeklungen ist und der Patient klinisch stabil ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).



Das immunmodulatorische Regime (siehe Abschnitt 4.2) könnte auch die Immunantwort auf Infektionen (z. B. respiratorische) beeinflussen, was möglicherweise zu schwereren klinischen Verläufen der Infektionen führt. Patienten mit einer Infektion wurden von der Teilnahme an klinischen Studien mit Onasemnogen abeparvovec ausgeschlossen. Bei der Prävention, Überwachung und dem Management einer Infektion wird eine erhöhte Wachsamkeit vor und nach der Onasemnogen abeparvovec-Infusion 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 Corticosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn die Dauer der Corticosteroidbehandlung verlängert oder die Dosis erhöht wird, sollte sich der behandelnde Arzt über die Möglichkeit einer Nebenniereninsuffizienz bewusst sein.

#### Risiko der Tumorigenität infolge der Vektorintegration

Es besteht ein theoretisches Risiko der Tumorigenität aufgrund der Integration von AAV-Vektor-DNA in das Genom.

Onasemnogen abeparvovec besteht aus einem nicht replizierenden AAV9-Vektor, dessen DNA größtenteils in episomaler Form persistiert. Bei rekombinantem AAV ist in seltenen Fällen eine zufällige Vektorintegration in die menschliche DNA möglich. Die klinische Relevanz einzelner Integrationsereignisse ist nicht bekannt, aber es wird anerkannt, dass einzelne Integrationsereignisse potenziell zu einem Risiko der Tumorigenität beitragen könnten.

Bisher wurden keine Fälle von Malignitäten im Zusammenhang mit einer Onasemnogen abeparvovec-Behandlung berichtet. Im Falle eines Tumors sollte der Inhaber der Zulassung kontaktiert werden, um eine Anleitung zur Entnahme von Patientenproben für Testzwecke zu erhalten.

#### 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 (siehe Abschnitt 5.2).

#### Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Patienten, die mit Zolgensma behandelt wurden, sollten kein Blut, keine Organe, keine Gewebe oder Zellen für Transplantationen spenden.

#### 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-Agenzien liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

#### Impfungen

Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Corticosteroid-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.  $\geq 2$  Wochen täglicher Gabe von 20 mg oder 2 mg/kg Körpergewicht Prednison oder Äquivalent) nicht angewendet werden.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Onasemnogen abeparvovec bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Onasemnogen abeparvovec beim Menschen auf den Fötus übertragen werden könnte. Zolgensma ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

#### Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Onasemnogen abeparvovec in der Muttermilch und über die Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion vor. Zolgensma ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

Fertilität

Es liegen keine Daten über den Einfluss von Onasemnogen abeparvovec auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Fertilitätsstudien hatte Onasemnogen abeparvovec in einer Dosis von 1,1 x 10<sup>14</sup> vg/kg intravenös verabreicht keine Auswirkungen auf die Fertilität bei männlichen und weiblichen Mäusen (siehe Abschnitt 5.3).

**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 Sicherheit von Onasemnogen abeparvovec wurde bei 99 Patienten ausgewertet, die Onasemnogen abeparvovec in der empfohlenen Dosierung (1,1 x 10<sup>14</sup> vg/kg) in 5 klinischen Open-Label-Studien erhalten hatten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach der Anwendung waren erhöhte Leberenzyme (24,2 %), Lebertoxizität (9,1 %), Erbrechen (8,1 %), Thrombozytopenie (6,1 %), erhöhtes Troponin (5,1 %), und Fieber (5,1 %) (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 in der empfohlenen Dosierung 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, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                 |
| Häufig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Thrombozytopenie <sup>1)</sup>                  |
| Gelegentlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Thrombotische Mikroangiopathie <sup>2) 3)</sup> |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                 |
| Selten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Anaphylaktische Reaktionen                      |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                 |
| Häufig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Erbrechen                                       |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                 |
| Häufig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Lebertoxizität <sup>4)</sup>                    |
| Gelegentlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Akutes Leberversagen <sup>2) 3)</sup>           |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                 |
| Häufig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fieber                                          |
| Gelegentlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Infusionsbedingte Reaktionen                    |
| <b>Untersuchungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                 |
| Sehr häufig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Leberenzyme erhöht <sup>5)</sup>                |
| Häufig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Troponin erhöht <sup>6)</sup>                   |
| <sup>1)</sup> Thrombozytopenie beinhaltet Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl.<br><sup>2)</sup> Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die außerhalb von klinischen Studien vor der Markteinführung, einschließlich nach der Markteinführung, berichtet wurden.<br><sup>3)</sup> Inklusive Todesfälle.<br><sup>4)</sup> Lebertoxizität beinhaltet hepatische Steatose und Hypertransaminasämie.<br><sup>5)</sup> Leberenzyme erhöht beinhaltet: Alaninaminotransferase erhöht, Ammoniak erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht, Leberfunktionstest erhöht und Transaminasen erhöht.<br><sup>6)</sup> Troponin erhöht beinhaltet Troponin erhöht, Troponin-T erhöht und Troponin-I erhöht (außerhalb von klinischen Studien einschließlich nach der Markteinführung berichtet). |                                                 |

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenLeber- und Gallenerkrankungen

Im klinischen Entwicklungsprogramm (siehe Abschnitt 5.1) wurden erhöhte Transaminasenwerte, die mehr als das 2-Fache der ULN (und in manchen Fällen > 20 x ULN) betrugten, bei 31 % der mit der empfohlenen Dosis behandelten Patienten beobachtet. Diese Patienten waren klinisch asymptomatisch und keiner der Patienten zeigte eine klinisch signifikante Erhöhung von Bilirubin. Serum-Transaminase-Erhöhen 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 wurde von Kindern berichtet, die typischerweise innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate mit Onasemnogen abeparvovec trotz Einnahme von Corticosteroiden, vor und nach der Infusion, Anzeichen und Symptome eines

akuten Leberversagens (z. B. Gelbsucht, Koagulopathie, Enzephalopathie) entwickelten. Es wurde über Fälle von akutem Leberversagen mit tödlichem Ausgang berichtet.

In einer Studie (COAV101A12306) mit 24 Kindern mit einem Gewicht von  $\geq 8,5$  kg bis  $\leq 21$  kg (im Alter von etwa 1,5 bis 9 Jahren; vorherige SMA-Behandlung bei 21 Patienten abgebrochen) wurden bei 23 von 24 Patienten erhöhte Transaminasen beobachtet. Die Patienten waren asymptomatisch und es gab keine Bilirubinerhöhungen. Die AST- und ALT-Erhöhungen wurden mithilfe von Corticosteroiden behandelt, typischerweise mit längerer Dauer (in Woche 26 setzten 17 Patienten die Einnahme von Prednisolon fort, in Woche 52 erhielten 6 Patienten weiterhin Prednisolon) und/oder einer höheren Dosis.

#### *Vorübergehende Thrombozytopenie*

Im klinischen Entwicklungsprogramm (siehe Abschnitt 5.1) wurde eine vorübergehende Thrombozytopenie an mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung beobachtet. Diese entsprachen innerhalb von zwei Wochen wieder den normalen Werten. Die Verminderung der Thrombozytenzahl war in der ersten Woche der Behandlung stärker ausgeprägt. In der Zeit nach der Markteinführung wurden Fälle mit einer vorübergehenden verminderten Thrombozytenzahl bis zu  $< 25 \times 10^9/l$  berichtet, die innerhalb von drei Wochen nach der Anwendung auftraten (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie (COAV101A12306) mit 24 Kindern mit einem Gewicht von  $\geq 8,5$  kg bis  $\leq 21$  kg (im Alter von etwa 1,5 bis 9 Jahren) wurde bei 20 von 24 Patienten eine Thrombozytopenie beobachtet.

#### *Erhöhung der Troponin-I-Spiegel*

Nach der Infusion von Onasemnogen abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel 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).

#### *Immunogenität*

In den klinischen Studien wurden die Anti-AAV9-Antikörpertiter vor und nach der Genterapie 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 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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 770, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de), 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 Genterapie, die darauf abzielt, eine funktionsfähige Kopie des Survival-Motoneuron-Gens (*SMN2*) 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 erwartet, dass das Überleben und die Funktion der transduzierten Motoneuronen gefördert wird.



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- $\beta$ -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.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

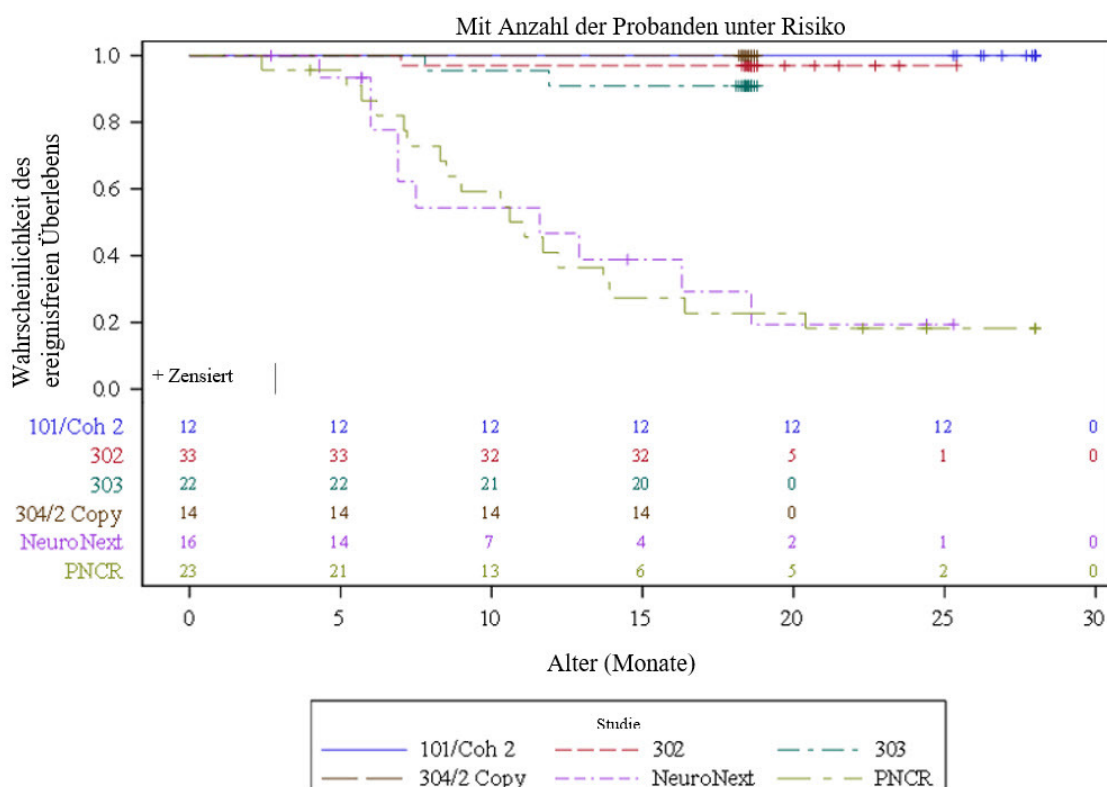
##### Phase-3-Studie AVXS-101-CL-303 bei Patienten mit Typ-1-SMA

AVXS-101-CL-303 (Studie CL-303) ist eine offene, einarmige Phase-3-Einzeldosisstudie, in der Onasemnogen abeparvovec in der therapeutischen Dosis ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg) intravenös angewendet wurde. Es wurden 22 Patienten mit Typ-1-SMA und zwei *SMN2*-Kopien eingeschlossen. Vor der Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec benötigte keiner der 22 Patienten unterstützende nicht-invasive Beatmung (NIV) und alle Patienten konnten ausschließlich oral gefüttert werden (d. h. brauchten keine nicht-orale Ernährung). Der durchschnittliche CHOP-INTEND-Wert (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) betrug am Ausgangswert 32,0 (Bereich: 18–52). Das durchschnittliche Alter der 22 Patienten zur Zeit der Behandlung betrug 3,7 Monate (0,5 bis 5,9 Monate).

Von den 22 eingeschlossenen Patienten überlebten 21 Patienten ohne Dauerbeatmung (d. h. ereignisfreies Überleben) bis zu einem Alter von  $\geq 10,5$  Monaten, überlebten 20 Patienten bis zu einem Alter von  $\geq 14$  Monaten (co-primärer Wirksamkeitseindpunkt) und überlebten 20 Patienten ereignisfrei bis zu einem Alter von 18 Monaten.

Drei Patienten brachen 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 Verlauf (*Natural History*).

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

Bei den 14 Patienten der Studie CL-303, die den Meilenstein „unabhängiges Sitzen über mindestens 30 Sekunden“ bei irgendeiner Studienvisite erreicht haben, betrug das mediane Alter beim erstmaligen Nachweis dieses Meilensteins 12,6 Monate (Bereich: 9,2 bis 18,6 Monate). Bei 13 Patienten (59,1 %) 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 weitere 3 Patienten (13,6 %) erreichten vor dem letzten Studienbesuch im Alter von 18 Monaten die Kopfkontrolle als maximalen motorischen Meilenstein.

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

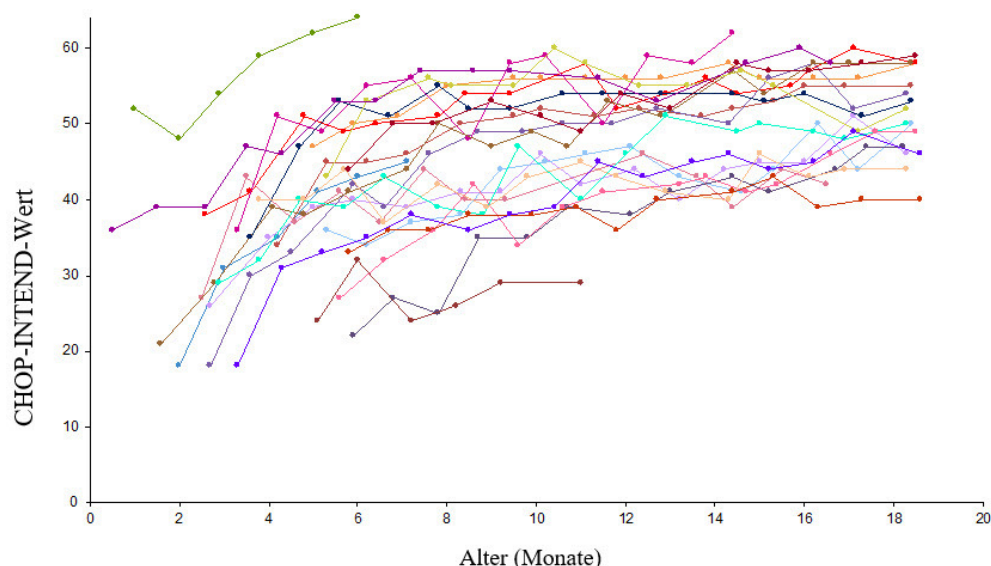
| Videodokumentierter Meilenstein                               | Anzahl Patienten, die den Meilenstein erreichten<br>n/N (%) | Medianes Alter bis Erreichen des Meilensteins (Monate) | 95%-Konfidenzintervall |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|
| Kopfkontrolle                                                 | 17/20* (85,0)                                               | 6,8                                                    | (4,77; 7,57)           |
| Rollt sich vom Rücken auf die Seiten                          | 13/22 (59,1)                                                | 11,5                                                   | (7,77; 14,53)          |
| Sitzt ohne Unterstützung über 30 Sekunden (Bayley)            | 14/22 (63,6)                                                | 12,5                                                   | (10,17; 15,20)         |
| Unterstützungsfreies Sitzen über mindestens 10 Sekunden (WHO) | 14/22 (63,6)                                                | 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 Einschlusskriterien der Studie erfüllten, die Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung erlangten. Zusätzlich benötigten 18 von 22 Patienten im Alter von 18 Monaten keine unterstützende Beatmung.

Eine Verbesserung der motorischen Entwicklung wurde auch beobachtet; dabei basierten die Messungen auf dem CHOP-INTEND-Test, siehe Abbildung 2. Einundzwanzig Patienten (95,5 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert  $\geq 40$ , 14 Patienten (63,6 %) hatten einen CHOP-INTEND-Wert  $\geq 50$  und 9 Patienten (40,9 %) hatten einen CHOP-INTEND-Wert  $\geq 58$  erreicht. Patienten mit unbehandeltem Typ-1-SMA erreichen fast nie einen CHOP-INTEND-Wert  $\geq 40$ . 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 (N=22)**



#### Phase-3-Studie AVXS-101-CL-302 bei Patienten mit Typ-1-SMA

AVXS-101-CL-302 (Study CL-302) ist eine offene, einarmige Phase-3-Einzeldosis-Studie, in der Onasemnogen abeparvovec in einer therapeutischen Dosis ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg) intravenös verabreicht wird. Es wurden dreiunddreißig Patienten mit Typ-1-SMA und 2 SMN2-Kopien eingeschlossen. Vor der Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec benötigten 9 Patienten (27,3 %) eine unterstützende Beatmung und 9 Patienten (27,3 %) eine Ernährungsunterstützung. Der durchschnittliche CHOP-INTEND-Wert der 33 Patienten betrug am Ausgangswert 27,9 (Bereich 14 bis 55). Das durchschnittliche Alter der 33 Patienten zur Zeit der Behandlung betrug 4,1 Monate (Bereich 1,8 bis 6,0 Monate).

Von den 33 eingeschlossenen Patienten („Efficacy Completers Population“) wurde ein Patient (3 %) außerhalb des im Protokoll festgelegten Altersbereichs behandelt und daher nicht in die Intent-to-Treat (ITT) Population eingeschlossen. Von den 32 Patienten innerhalb der ITT-Population starb ein Patient (3 %) während der Studie aufgrund der Krankheitsprogression.

Von den 32 Patienten innerhalb der ITT-Population erreichten 14 Patienten (43,8 %) den Meilenstein „selbständiges Sitzen für mindestens 10 Sekunden“ bei irgendeiner Studienvisite, bis einschließlich der 18-Monats-Visite (primärer Wirksamkeitsendpunkt). Das mediane Alter, bei dem dieser Meilenstein erstmalig erreicht wurde, lag bei 15,9 Monaten (Bereich 7,7 bis 18,6 Monate). Einunddreißig Patienten (96,9 %) in der ITT-Population überlebten ohne Dauerbeatmung (d. h. ereignisfreies Überleben) bis zum Alter von  $\geq 14$  Monaten (sekundärer Wirksamkeitsendpunkt).

Die zusätzlichen videobestätigten Entwicklungsmeilensteine für Patienten in der „Efficacy Completers Population“ der Studie CL-302 bei irgendeiner Studienvisite, einschließlich der 18-Monats-Visite, sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5 Mediane Zeit bis zum videodokumentierten Erreichen von Motorik-Meilensteinen in der Studie CL-302 („Efficacy Completers Population“)**

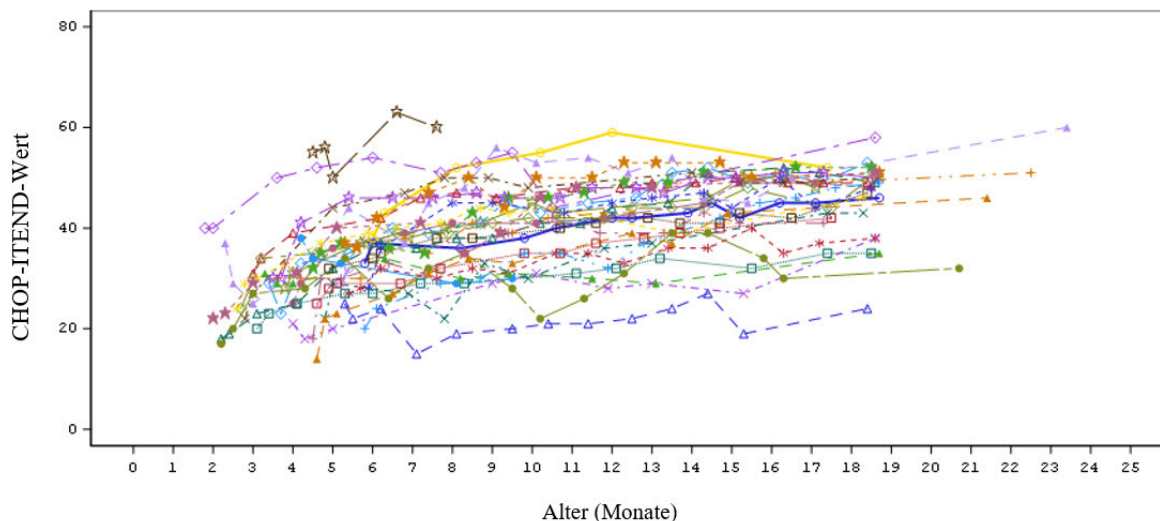
| Videodokumentierter Meilenstein                      | Anzahl Patienten, die den Meilenstein erreichten<br>n/N (%) | Medianes Alter bis Erreichen des Meilensteins (Monate) | 95%-Konfidenzintervall |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|
| Kopfkontrolle                                        | 23/30* (76,7)                                               | 8,0                                                    | (5,8; 9,2)             |
| Rollt sich vom Rücken auf die Seiten                 | 19/33 (57,6)                                                | 15,3                                                   | (12,5; 17,4)           |
| Sitzt ohne Unterstützung über mindestens 30 Sekunden | 16/33 (48,5)                                                | 14,3                                                   | (8,3; 18,3)            |

\* 3 Patienten zeigten laut klinischer Beurteilung zu Therapiebeginn eine Kopfkontrolle.

Ein Patient (3 %) erreichte alle motorischen Meilensteine Krabbeln, Stehen mit Unterstützung, selbstständiges Stehen, Gehen mit Unterstützung und selbstständiges Gehen bis zum Alter von 18 Monaten.

Von den 33 eingeschlossenen Patienten erreichten 24 Patienten (72,7 %) einen CHOP-INTEND-Wert von  $\geq 40$ , 14 Patienten (42,4 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von  $\geq 50$  und 3 Patienten (9,1 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von  $\geq 58$  (siehe Abbildung 3). Patienten mit unbehandelter Typ-1-SMA erreichen fast nie einen CHOP-INTEND-Wert  $\geq 40$ .

**Abbildung 3 Scores der motorischen Funktion nach CHOP-INTEND in der Studie CL-302 (Efficacy Completers Population; N=33)\***



\* Hinweis: Der programmgesteuert berechnete Gesamt-Wert eines Patienten (---▲---) zum Zeitpunkt 7 Monate (Gesamt-Wert = 3) wird als nicht valide betrachtet. Es wurden nicht alle Elemente bewertet und der Gesamt-Wert hätte auf „fehlend“ (d. h. nicht berechnet) gesetzt werden sollen.

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

Die Ergebnisse aus der Studie CL-303 werden gestützt durch die Studie AVXS-101-CL-101 (Studie CL-101), einer Phase-1-Studie mit Patienten mit Typ-1-SMA, in der Onasemnogen abeparvovec als einzelne intravenöse Infusion bei 12 Patienten mit einem Körpergewicht von 3,6 kg bis 8,4 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  $\geq 10$  Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen, 9 Patienten konnten  $\geq 30$  Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen und 2 Patienten konnten ohne Unterstützung 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 werden in einer Langzeitstudie (bis zu 6,6 Jahre nach der Verabreichung) weiter beobachtet und alle 10 Patienten waren am 23. Mai 2021 am Leben und ohne dauerhafte Beatmung. Alle Patienten haben entweder die zuvor erreichten Meilensteine beibehalten oder neue Meilensteine erreicht, wie Sitzen mit Unterstützung, Stehen mit Unterstützung und allein Gehen. Fünf der 10 Patienten erhielten während der Langzeitstudie zu einem Zeitpunkt eine begleitende Behandlung mit Nusinersen oder Risdiplam. Die anhaltende Wirksamkeit und das Erreichen von Meilensteinen kann daher nicht bei allen Patienten allein auf Onasemnogen abeparvovec zurückgeführt werden. Der Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ wurde von 2 Patienten neu erreicht, die zu keinem Zeitpunkt vor dem Erreichen dieses Meilensteins Nusinersen oder Risdiplam erhalten hatten.

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

Die Studie CL-304 ist eine globale, offene, einarmige Phase-3-Einzeldosis-Studie mit intravenöser Verabreichung von Onasemnogen abeparvovec 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**

14 behandelte Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien wurden bis zum Alter von 18 Monaten beobachtet. Alle Patienten überlebten ereignisfrei und benötigten keine dauerhafte Beatmung bis zu einem Alter von  $\geq 14$  Monaten.

Alle 14 Patienten im Alter von 5,7 bis 11,8 Monaten erreichten das unabhängige Sitzen über mindestens 30 Sekunden bei irgendeiner Studienvsiste bis zum Alter von 18 Monaten (primärer Wirksamkeitsendpunkt), wobei 11 von 14 Patienten das unabhängige Sitzen im oder vor einem Alter von 279 Tagen erreichten, dem 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins. Neun Patienten erreichten den Meilenstein „alleine Gehen“ (64,3 %). Alle 14 Patienten haben einen CHOP-INTEND-Wert  $\geq 58$  bei irgendeiner Studienvsiste bis zum Alter von 18 Monaten erreicht. Kein Patient benötigte während der Studie eine unterstützende Beatmung oder Ernährung.

##### **Kohorte 2**

Die 15 behandelten Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien wurden bis zum Alter von 24 Monaten beobachtet. Alle Patienten überlebten ereignisfrei bis zu einem Alter von 24 Monaten und benötigten keine dauerhafte Beatmung.

Alle 15 Patienten im Alter von 9,5 bis 18,3 Monaten konnten mindestens 3 Sekunden lang ohne Unterstützung selbstständig stehen (primärer Wirksamkeitsendpunkt), wobei 14 der 15 Patienten das Alleinestehen im oder vor dem Alter von 514 Tagen erreichten, dem 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins. 14 Patienten (93,3 %) konnten mindestens fünf Schritte ohne Unterstützung gehen. Alle 15 Patienten erreichten eine skalierte Punktzahl von  $\geq 4$  bei Bayley-III Grob- und Feinmotorik-Untertests innerhalb von 2 Standardabweichungen des Altersdurchschnitts bei jeder Studienvsiste bis zum Alter von 24 Monaten nach Studienbeginn. Kein Patient benötigte während der Studie eine unterstützende Beatmung oder Ernährung.

#### *COAV101A12306 Phase-3-Studie bei Patienten mit SMA mit einem Gewicht von $\geq 8,5$ kg bis $\leq 21$ kg*

Die Studie COAV101A12306 ist eine abgeschlossene, offene, einarmige, multizentrische Phase-3-Einzeldosis-Studie zur intravenösen Verabreichung von Onasemnogen abeparvovec in der therapeutischen Dosis ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg) bei 24 pädiatrischen Patienten mit SMA mit einem Gewicht von  $\geq 8,5$  kg bis  $\leq 21$  kg (medianes Gewicht: 15,8 kg). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Verabreichung zwischen etwa 1,5 und 9 Jahre alt. Die Patienten hatten 2 bis 4 Kopien von *SMN2* (zwei [n=5], drei [n=18], vier [n=1] Kopien). Vor der Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec erhielten 19/24 Patienten zuvor Nusinersen für eine mediane Dauer von 2,1 Jahren (Bereich 0,17 bis 4,81 Jahre), und 2/24 Patienten erhielten zuvor Risdiplam für eine mediane Dauer von 0,48 Jahren (Bereich 0,11 bis 0,85 Jahre). Zu Studienbeginn hatten die Patienten einen durchschnittlichen Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) Wert von 28,3 und einen durchschnittlichen Revised Upper Limb Module (RULM) Wert von 22,0. Darüber hinaus zeigten alle Patienten die Meilensteine der Kopfkontrolle und des Sitzens mit Unterstützung, 21 konnten ohne Unterstützung sitzen, und 6 zeigten die höchstmöglichen erreichbaren Meilensteine des alleinigen Stehens und Gehens.

In Woche 52 betrug die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im gesamten HFMSE-Gesamtwert 3,7 (18/24 Patienten). Der durchschnittliche Anstieg im gesamten RULM-Gesamtwert betrug 2,0 (17/24 Patienten) in Woche 52. Vier Patienten erreichten neue Entwicklungsmeilensteine. Die bei der Untersuchung zu Studienbeginn beobachteten Meilensteine wurden bei der Mehrheit der Patienten bis Woche 52 beibehalten. Zwei Patienten, die zuvor keine Entwicklungsmeilensteine gezeigt hatten, zeigten eine Verbesserung des HFMSE-Wertes zu Studienbeginn bis Woche 52.

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

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, Fäzes und Nasensekrete aus dem Körper ausgeschiedenen Vektors ermitteln.

Onasemnogen abeparvovec-Vektor-DNA war nach der Infusion in Freisetzungspuren nachweisbar. Die Freisetzung von Onasemnogen abeparvovec erfolgte vorwiegend über die Fäzes. Die höchste Ausscheidung bei den meisten Patienten wurde innerhalb



von 7 Tagen nach der Dosis über Fäzes und innerhalb von 2 Tagen nach der Dosis über Speichel, Urin und Nasensekrete beobachtet. Der größte Teil des Vektors war innerhalb von 30 Tagen nach der Verabreichung entfernt.

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, im Pankreas, in den Leistenlymphknoten, in den Skelettmuskeln, in den peripheren Nerven, in der Niere, in der Lunge, im Darm, in den Keimzellen, im Rückenmark, im Gehirn und im 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

#### Bioverteilung

Nach intravenöser Verabreichung an neonatale Mäuse war der Vektor weit verteilt, wobei die höchsten Vektor-DNA-Spiegel im Allgemeinen in Herz, Leber, Lunge und Skelettmuskel nachgewiesen wurden. Die Expression transgener mRNA zeigte ähnliche Muster. Nach intravenöser Verabreichung an juvenile nicht-menschliche Primaten wurde der Vektor mit anschließender Expression von Transgen-mRNA weit verteilt, wobei die höchsten Konzentrationen an Vektor-DNA und Transgen-mRNA tendenziell in Leber, Muskel und Herz auftraten. Vektor-DNA und Transgen-mRNA beider Spezies wurden im Rückenmark, Gehirn und den Keimdrüsen nachgewiesen.

#### Allgemeine Toxizität

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. 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 Ventrikelsmyokards 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.

Leberbefunde bei Mäusen bestanden aus hepatozellulärer Hypertrophie, Kupffer-Zellaktivierung und verstreuter hepatozellulärer Nekrose. In Langzeittoxizitätsstudien mit intravenöser und intrathekaler (nicht zur Anwendung indizierter) Verabreichung von Onasemnogen abeparvovec bei juvenilen nicht-menschlichen Primaten zeigten sich Leberbefunde, einschließlich Einzelzellnekrose von Hepatozyten und Oval-Zellhyperplasie, teilweise (IV) oder vollständig (IT) reversibel.

In einer sechsmonatigen toxikologischen Studie, die an juvenilen nicht-menschlichen Primaten durchgeführt wurde, führte die Verabreichung einer Einzeldosis von Onasemnogen abeparvovec in Höhe der klinisch empfohlenen intravenösen Dosis mit oder ohne Corticosteroidbehandlung zu einer akuten, minimalen bis leichten Entzündung mit mononukleären Zellen und neuronaler Degeneration der Dorsalwurzelganglien (DRG) und Trigeminalganglien (TG) sowie zu axonaler Degeneration und/oder Gliose im Rückenmark. Nach 6 Monaten bildeten sich diese nicht fortschreitenden Befunde in den TG vollständig und in den DRG und im Rückenmark teilweise (verringerte Inzidenz und/oder Schweregrad) zurück. Nach intrathekaler Verabreichung von Onasemnogen abeparvovec (nicht zur Anwendung indiziert) wurden diese akuten, nicht fortschreitenden Befunde mit minimalem bis mittlerem Schweregrad bei juvenilen nicht-menschlichen Primaten mit teilweiser bis vollständiger Rückbildung nach 12 Monaten festgestellt. Für diese Befunde bei nicht-menschlichen Primaten gab es keine entsprechenden klinischen Beobachtungen, daher ist die klinische Relevanz beim Menschen nicht bekannt.

#### Genotoxizität und Karzinogenität

Studien zur Genotoxizität und Karzinogenität wurden mit Onasemnogen abeparvovec nicht durchgeführt.

#### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In Studien zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung (FEED) an Mäusen wurden nach intravenöser Verabreichung von Onasemnogen abeparvovec in Dosen von  $1,1 \times 10^{13}$  vg/kg oder  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Tieren festgestellt.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung (EFD) an Mäusen erhielten trächtige Tiere eine intravenöse Dosis Onasemnogen abeparvovec von entweder  $1,1 \times 10^{13}$  vg/kg oder  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg am 6. Trächtigkeitstag. Es gab keine Hinweise auf maternale Toxizität, embryofetale Toxizität, Teratogenität oder verminderte Lebensfähigkeit. Trotz des Vorhandenseins von Vektor-DNA in Plazenta, Ovarien und Uterus konnte in keinem fetalen Gewebe am 18. Trächtigkeitstag Onasemnogen-abeparvovec-DNA nachgewiesen werden.

Die NOAEL für die EFD-Studie und die FEED-Studien liegt bei  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg, was der empfohlenen klinischen intravenösen Dosis basierend auf dem Körpergewicht entspricht.



## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tromethamin  
Magnesiumchlorid  
Natriumchlorid  
Poloxamer 188  
Salzsäure (zur pH-Wert-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

2 Jahre

#### *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 ( $\leq -60$  °C) lagern und transportieren.

Sofort nach Erhalt im Kühlschrank (2 °C – 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 6 unten).

**Tabelle 6 Karton-/Kit-Konfigurationen**

| Körpergewicht des Patienten (kg) | Durchstechflasche mit 5,5 ml <sup>a</sup> | Durchstechflasche mit 8,3 ml <sup>b</sup> | 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                                       |

| Körpergewicht des Patienten (kg) | Durchstechflasche mit 5,5 ml <sup>a</sup> | Durchstechflasche mit 8,3 ml <sup>b</sup> | Durchstechflaschen insgesamt pro Karton |
|----------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 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                                      |

<sup>a</sup> Die Durchstechflasche mit einer nominalen Konzentration von 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml enthält ein extrahierbares Volumen von mindestens 5,5 ml.

<sup>b</sup> Die Durchstechflasche mit einer nominalen Konzentration von 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml enthält ein extrahierbares Volumen von mindestens 8,3 ml.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

### Erhalt und Auftauen der Durchstechflaschen

- Die Durchstechflaschen werden gefroren (≤ -60 °C) 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. Die Dosis wird als intravenöse Infusion über einen Venenkatheter verabreicht.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, Entsorgung und versehentlicher Exposition gegenüber dem Arzneimittel

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

Freisetzung

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 fließend warmem Wasser oder einem Handreiniger auf Alkohobasis) 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 Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Mai 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Straße 10  
90443 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0

*Medizinischer InfoService*

Telefon: (09 11) 273-12 100

Telefax: (09 11) 273-12 160

E-Mail: [infoservice.novartis@novartis.com](mailto:infoservice.novartis@novartis.com)

## 13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website [www.novartis.de/zolgensma-rm](http://www.novartis.de/zolgensma-rm) heruntergeladen werden.



V010