ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zolgensma 2×10^{13} genomi vettoriali/mL soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Onasemnogene abeparvovec è un medicinale per terapia genica che esprime la proteina umana di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN). È un vettore basato su un virus adeno-associato di sierotipo 9 (AAV9) ricombinante, incompetente per la replicazione, contenente il cDNA per il gene umano SMN posto sotto il controllo di un promotore ibrido tra l'enhancer del citomegalovirus e il promotore della β-actina di pollo.

Onasemnogene abeparvovec è prodotto in cellule di rene embrionale umano mediante tecnologia del DNA ricombinante.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni mL contiene onasemnogene abeparvovec con una concentrazione nominale di 2×10^{13} genomi vettoriali (vg). I flaconcini conterranno un volume estraibile non inferiore a 5,5 mL o 8,3 mL.
Il numero totale di flaconcini e la combinazione di volumi di riempimento in ogni confezione finita saranno personalizzati in base alle necessità posologiche dei singoli pazienti in funzione del peso corporeo (vedere paragrafi 4.2 e 6.5).

<u>Eccipiente con effetti noti</u>
Questo medicinale contiene 0,2 mmol di sodio per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.
Una soluzione da trasparente a leggermente opaca, da incolore a bianco pallido.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zolgensma è indicato per il trattamento di:
- pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene *SMN1* e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure
- pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene *SMN1* e fino a 3 copie del gene *SMN2*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e somministrato in centri clinici e supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti con SMA.

Prima di somministrare onasemnogene abeparvovec occorre effettuare esami di laboratorio al basale che comprendono:
- test degli anticorpi AAV9 mediante un test appropriatamente validato,
- funzionalità epatica: alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e bilirubina totale,
- creatinina,
- emocromo completo (inclusi emoglobina e conta piastrinica), e
- troponina I.

Nel definire la tempistica del trattamento con onasemnogene abeparvovec si devono valutare la necessità di un attento monitoraggio della funzionalità epatica, della conta piastrinica e della troponina I dopo la somministrazione e la necessità di un trattamento corticosteroide (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di infezioni attive acute o croniche non controllate, il trattamento deve essere rinviato fino alla risoluzione o al controllo dell'infezione (vedere i sottoparagrafi 4.2 e 4.4 sul regime immunomodulante).

<u>Posologia</u>

Solo per infusione endovenosa di una singola dose.

I pazienti riceveranno una dose di 1,1 x 10^{14} vg/kg nominale di onasemnogene abeparvovec. Il volume totale è determinato in base al peso corporeo del paziente.

Nella tabella 1 è riportato il dosaggio raccomandato per pazienti con peso compreso tra 2,6 kg e 21,0 kg.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1 Dosaggio raccomandato in funzione del peso corporeo del paziente

Intervallo di peso del paziente (kg)	Dose (vg)	Volume totale della dose [a] (mL)
2,6-3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6-9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1-9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6-10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1-10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6-11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1-11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6-12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1-12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6-13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1-13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6-14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1-14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6-15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1-15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6-16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1-16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6-17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1-17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6-18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1-18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6-19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1-19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6-20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1-20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6-21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

[a] NOTA: il numero di flaconcini per kit e il numero di kit necessario variano in funzione del peso. Il volume della dose è calcolato utilizzando il limite superiore dell'intervallo di peso del paziente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Regime immunomodulante
Dopo la somministrazione di onasemnogene abeparvovec si verifica una risposta immunitaria al capside AAV9 (vedere paragrafo 4.4). Ciò può portare ad aumenti delle aminotransferasi epatiche, aumenti della troponina I o riduzioni delle conte piastriniche (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per attenuare la risposta immunitaria, si raccomanda l'immunomodulazione con corticosteroidi. Laddove possibile, la schedula vaccinale del paziente deve essere aggiustata in funzione della somministrazione concomitante di corticosteroidi prima e dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafo 4.5).

Prima dell'inizio del regime immunomodulante e della somministrazione di onasemnogene abeparvovec, si devono controllare i sintomi di malattia infettiva attiva di qualunque natura.

Si raccomanda di iniziare un regime immunomodulante a partire da 24 ore prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec secondo quanto riportato nel programma sottostante (vedere Tabella 2). Le deviazioni da queste raccomandazioni sono a discrezione del medico curante (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2 Regime immunomodulante pre- e post-infusione

Pre-infusione	24 ore prima di onasemnogene abeparvovec	Prednisolone per via orale 1 mg/kg/die (o equivalente se viene utilizzato un altro corticosteroide)
Post-infusione	30 giorni (incluso il giorno di somministrazione di onasemnogene abeparvovec)	Prednisolone per via orale 1 mg/kg/die (o equivalente se viene utilizzato un altro corticosteroide)
	Seguito da 28 giorni: *per pazienti con risultati nella norma (esame clinico e bilirubina totale nella norma e con valori di ALT e AST entrambi inferiori a 2 × il limite superiore della norma (ULN)) al termine del periodo di 30 giorni:* **oppure** *per pazienti con anomalie della funzionalità epatica al termine del periodo di 30 giorni: continuare fino a portare i valori di AST e ALT al di sotto di 2 × ULN e tutte le altre valutazioni nel range della norma, con successiva riduzione a scalare fino all'interruzione nell'arco di 28 giorni o più se necessario.*	I corticosteroidi per via sistemica devono essere ridotti gradualmente a scalare. Riduzione a scalare fino all'interruzione di prednisolone (o equivalente se viene utilizzato un altro corticosteroide), ad esempio, 2 settimane a 0,5 mg/kg/giorno, quindi 2 settimane a 0,25 mg/kg/giorno di prednisolone orale Corticosteroidi per via sistemica (equivalenti a 1 mg/kg/die di prednisolone orale) I corticosteroidi per via sistemica devono essere ridotti gradualmente a scalare.
	Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato per almeno 3 mesi dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafo 4.4)	

Un gastroenterologo o epatologo pediatrici devono essere consultati se i pazienti non rispondono adeguatamente all'equivalente di 1 mg/kg/die di prednisolone orale (vedere paragrafo 4.4). Se la terapia con corticosteroidi per via orale non viene tollerata può essere considerata una terapia con corticosteroidi per via endovenosa secondo indicazione clinica.

Se il medico usa un corticosteroide diverso da prednisolone, vanno adottate considerazioni ed un approccio simili per ridurre correttamente la dose dopo 30 giorni.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

Compromissione renale
La sicurezza e l'efficacia di onasemnogene abeparvovec in pazienti con compromissione renale non sono state stabilite e la terapia con onasemnogene abeparvovec deve essere valutata attentamente. Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose.

Compromissione epatica
Pazienti con ALT, AST, o livelli di bilirubina totale (tranne che a causa di ittero neonatale) >2 × ULN non sono stati studiati negli studi clinici con onasemnogene abeparvovec. La terapia con onasemnogene abeparvovec deve essere valutata attentamente nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose.

Genotipo 0SMN1/1SMN2
Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose nei pazienti con mutazione biallelica del gene *SMN1* e una sola copia di *SMN2* (vedere paragrafo 5.1).

Anticorpi anti-AAV9
Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose nei pazienti con titoli anticorpali anti-AAV9 superiori a 1:50 al basale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di onasemnogene abeparvovec in neonati prematuri, prima del raggiungimento dell'età gestazionale a termine, non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. La somministrazione di onasemnogene abeparvovec deve essere valutata attentamente perché il trattamento concomitante con corticosteroidi può avere conseguenze avverse sullo sviluppo neurologico.

L'esperienza nei pazienti di età pari o superiore a 2 anni o con peso corporeo superiore a 13,5 kg è limitata. La sicurezza e l'efficacia di onasemnogene abeparvovec in questi pazienti non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati al paragrafo 5.1. Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose (vedere Tabella 1).

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Onasemnogene abeparvovec è somministrato in un'unica dose mediante infusione endovenosa. Deve essere somministrato tramite una pompa a siringa in una singola infusione endovenosa lenta, nell'arco di circa 60 minuti. Non deve essere somministrato in infusione endovenosa rapida o bolo endovenoso.

Si raccomanda l'inserimento di un catetere secondario ("di riserva") nell'eventualità di un blocco del catetere primario. Una volta completata l'infusione, la linea deve essere lavata con una soluzione iniettabile a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Precauzioni da osservare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale
Questo medicinale contiene un organismo geneticamente modificato. Gli operatori sanitari devono quindi prendere opportune precauzioni (uso di guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio con maniche) durante la manipolazione o la somministrazione del prodotto (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, sulla manipolazione, sull'esposizione accidentale e sullo smaltimento (inclusa la corretta gestione dei rifiuti corporei) di onasemnogene abeparvovec, vedere paragrafo 6.6.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Immunità pre-esistente a AAV9
La formazione di anticorpi anti-AAV9 può avvenire in seguito a esposizione naturale. Sono stati effettuati diversi studi sulla prevalenza degli anticorpi AAV9 nella popolazione generale che evidenziano bassi tassi di pregressa esposizione a AAV9 nella popolazione pediatrica. I pazienti devono essere sottoposti a test per stabilire la presenza di anticorpi AAV9 prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec. È possibile ripetere il test se i titoli degli anticorpi AAV9 risultano superiori a 1:50. Non è ancora noto se e in quali condizioni onasemnogene abeparvovec possa essere somministrato in maniera sicura ed efficace in presenza di anticorpi anti-AAV9 superiori a 1:50 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

SMA avanzata
Poiché la SMA determina un danno progressivo e non reversibile dei motoneuroni, il beneficio di onasemnogene abeparvovec in pazienti sintomatici dipende dal carico di malattia al momento del trattamento, associandosi ad un trattamento precoce un potenziale maggiore beneficio. Mentre i pazienti con SMA sintomatica avanzata non raggiungono lo stesso sviluppo grosso-motorio dei loro coetanei sani senza patologia, possono trarre un beneficio clinico dalla terapia di sostituzione genica in funzione dello stato di avanzamento della malattia al momento del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Il medico curante deve considerare che il beneficio è seriamente ridotto nei pazienti con profonda debolezza muscolare e insufficienza respiratoria, nei pazienti in ventilazione permanente e nei pazienti non in grado di deglutire.

Il profilo beneficio/rischio di onasemnogene abeparvovec in pazienti con SMA avanzata, mantenuti in vita mediante ventilazione permanente e senza possibilità di accrescimento, non è stato stabilito.

Immunogenicità
Dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec si verifica una risposta immunitaria al capside AAV9, inclusa la formazione di anticorpi al capside AAV9 nonostante il regime immunomodulante raccomandato al paragrafo 4.2, e la risposta immunitaria mediata da linfociti T.

Con l'uso di onasemnogene abeparvovec è stata segnalata una risposta immunitaria sistemica, inclusa epatotossicità immuno-mediata, che si è manifestata generalmente con elevati livelli di ALT e/o AST e a volte con grave danno epatico acuto o insufficienza epatica acuta. L'epatotossicità immuno-mediata potrebbe richiedere un aggiustamento del regime immunomodulante, inclusi prolungamento della terapia, aumento della dose o prolungamento della riduzione graduale del corticosteroide. Fare riferimento al paragrafo 4.2 per il regime immunomodulante e per i dettagli vedere i sottoparagrafi seguenti "Epatotossicità" e "Regime immunomodulante".

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Epatotossicità

- La somministrazione del vettore AAV può determinare aumenti delle aminotransferasi, anche gravi.
- Si sono verificati grave danno epatico acuto e insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8).
- I pazienti con compromissione epatica pre-esistente o con infezione virale epatica acuta possono essere a maggiore rischio di grave danno epatico acuto (vedere paragrafo 4.2).
- Prima dell'infusione, occorre valutare la funzionalità epatica di tutti i pazienti tramite un esame clinico e test di laboratorio (per esempio, aminotransferasi epatiche AST e ALT e bilirubina totale (vedere paragrafo 4.2)).
- Al fine di attenuare i potenziali aumenti delle aminotransferasi, occorre somministrare un corticosteroide sistemico a tutti i pazienti prima e dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafo 4.2).
- La funzionalità epatica deve essere monitorata per almeno 3 mesi dopo l'infusione.
- Nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente, occorre soppesare attentamente i rischi e i benefici dell'infusione di onasemnogene abeparvovec rispetto ai rischi di un mancato trattamento.

I valori di AST/ALT/bilirubina totale devono essere valutati settimanalmente per 30 giorni e ogni due settimane per ulteriori 60 giorni dopo la somministrazione di onasemnogene abeparvovec fino alla fine del periodo di riduzione della dose di corticosteroidi, o più a lungo se necessario. La riduzione della dose di prednisolone non deve essere presa in considerazione fino a quando i livelli di AST/ALT non scendono al di sotto di 2 × ULN.

Trombocitopenia

Negli studi clinici su onasemnogene abeparvovec sono state osservate riduzioni transitorie della conta piastrinica, alcune delle quali hanno soddisfatto i criteri per trombocitopenia. Nella maggior parte dei casi, il valore piastrinico più basso è stato rilevato nella prima settimana dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec.

Sono stati segnalati casi post-marketing con conta piastrinica $<50 \times 10^9$/L entro due settimane dalla somministrazione.

La conta piastrinica deve essere determinata prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec e deve essere attentamente monitorata entro le prime due settimane successive all'infusione e a seguire su base regolare, ogni settimana per il primo mese e a settimane alterne per il secondo e il terzo mese fino a quando rientrano nei valori basali.

Microangiopatia trombotica

Sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica (TMA) circa una settimana dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec nella fase post-commercializzazione (vedere paragrafo 4.8). La TMA è una condizione acuta e pericolosa per la vita, caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica. E' stata anche osservata una lesione renale acuta. In alcuni casi, è stata segnalata l'attivazione concomitante del sistema immunitario (es. infezioni, vaccinazioni) (vedere paragrafi 4.2 e 4.5 per informazioni sulla somministrazione di vaccini).

La trombocitopenia è una caratteristica chiave della TMA, pertanto la conta piastrinica deve essere monitorata attentamente entro le prime due settimane successive all'infusione e a seguire regolarmente (vedere il sotto-paragrafo 'Trombocitopenia'). In caso di trombocitopenia, devono essere effettuate ulteriori valutazioni inclusi test diagnostici per l'anemia emolitica e la disfunzione renale. Se i pazienti mostrano segni, sintomi o risultati di laboratorio compatibili con la TMA, è necessario consultare immediatamente uno specialista per gestire la TMA secondo indicazione clinica. Gli assistenti devono essere informati sui segni e sintomi di TMA e devono essere istruiti a chiedere assistenza medica urgente se si verificano tali sintomi.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Troponina I elevata
A seguito dell'infusione di onasemnogene abeparvovec sono stati osservati aumenti dei livelli di troponina I cardiaca (vedere paragrafo 4.8). I livelli elevati di troponina I riscontrati in alcuni pazienti possono indicare una potenziale lesione tissutale del miocardio. Sulla base di questi reperti e della tossicità cardiaca osservata nei topi, i livelli di troponina I devono essere determinati prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec e monitorati per almeno 3 mesi dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec o fino a quando rientrano nel normale range di riferimento per i pazienti con SMA. Prendere in considerazione un consulto con un cardiologo, se necessario.

Regime immunomodulante
Il trattamento immunomodulante non deve essere iniziato se sono presenti infezioni concomitanti attive, siano esse acute (come infezioni respiratorie acute o epatite acuta) o croniche non controllate (come l'epatite B attiva cronica) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Il regime immunomodulante (vedere paragrafo 4.2) potrebbe inoltre avere un impatto sulla risposta immunitaria a infezioni concomitanti (per es. respiratorie), che potrebbero potenzialmente portare a decorsi clinici più gravi dell'infezione concomitante. Si consiglia particolare cautela in merito alla tempistica di somministrazione di onasemnogene abeparvovec in presenza di prodromi o di infezione in via di risoluzione. Si raccomanda di aumentare la vigilanza nella diagnosi e nella gestione attiva dell'infezione. I trattamenti profilattici stagionali che prevengono le infezioni respiratorie da virus sinciziale (RSV) sono raccomandati e devono essere mantenuti aggiornati. Laddove possibile, la schedula vaccinale del paziente deve essere aggiustata in funzione della somministrazione concomitante di corticosteroidi prima e dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafo 4.5).

Se la durata del trattamento con corticosteroidi viene prolungata o se la dose viene aumentata, il medico curante deve essere consapevole della possibilità di insufficienza surrenalica.

Disseminazione
Si verifica disseminazione temporanea di onasemnogene abeparvovec, principalmente mediante rifiuti corporei. Occorre informare l'assistente e i familiari dei pazienti in merito alle seguenti istruzioni per la corretta gestione delle feci dei pazienti:

- è necessaria una buona igiene delle mani quando si entra a contatto diretto con i rifiuti corporei dei pazienti per almeno 1 mese dopo il trattamento con onasemnogene abeparvovec;
- i pannolini usa-e-getta possono essere sigillati in doppie buste di plastica e smaltiti nei rifiuti domestici.

Donazione di sangue, organi,tessuti e cellule
I pazienti trattati con Zolgensma non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene 14,6 mg di sodio per mL, equivalente allo 0,23% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ogni flaconcino da 5,5 mL contiene 25,3 mg di sodio e ogni flaconcino da 8,3 mL contiene 38,2 mg di sodio.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'esperienza con l'uso di onasemnogene abeparvovec in pazienti che ricevono medicinali epatotossici o che usano sostanze epatotossiche è limitata. La sicurezza di onasemnogene abeparvovec in questi pazienti non è stata stabilita.

L'esperienza con l'uso di agenti diretti contro SMA 5q somministrati in concomitanza è limitata.

Vaccinazioni
Laddove possibile, la schedula vaccinale del paziente deve essere aggiustata in funzione della concomitante somministrazione di corticosteroidi prima e dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Si raccomanda la profilassi stagionale per il RSV (vedere paragrafo 4.4). I vaccini vivi, come il vaccino MMR e il vaccino della varicella, non devono essere somministrati a pazienti in terapia con steroidi a dosi immunosoppressive (ovvero 20 mg o 2 mg/kg di peso corporeo di prednisolone o equivalente su base giornaliera per ≥2 settimane).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'uomo sull'uso durante la gravidanza o l'allattamento e non sono stati effettuati studi sulla fertilità o sulla riproduzione negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onasemnogene abeparvovec non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La sicurezza di onasemnogene abeparvovec è stata valutata in 99 pazienti che hanno ricevuto onasemnogene abeparvovec alla dose raccomandata ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) in 5 studi clinici in aperto. Le reazioni avverse più frequentemente osservate dopo la somministrazione sono state un aumento degli enzimi epatici (24,2%), epatotossicità (9,1%), vomito (8,1%), trombocitopenia (6,1%), troponina aumentata (5,1%) e piressia (5,1%) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse individuate con onasemnogene abeparvovec in tutti i pazienti trattati con infusione endovenosa alla dose raccomandata, che presentano un'associazione causale con il trattamento, sono presentate nella Tabella 3. Le reazioni avverse sono state raggruppate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza si basano sulle seguenti convenzioni: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3 Tabella delle reazioni avverse a onasemnogene abeparvovec

Reazioni avverse per SOC/PT MedDRA e frequenza	
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Trombocitopenia[1)]
Non nota	Microangiopatia trombotica[2)]
Patologie gastrointestinali	
Comune	Vomito
Patologie epatobiliari	
Comune	Epatotossicità[3)]
Non nota	Insufficienza epatica acuta[2)]
Non nota	Lesione epatica acuta[2)]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Piressia
Esami diagnostici	
Molto comune	Enzimi epatici aumentati[4)]
Comune	Troponina aumentata[5)]

[1)]Trombocitopenia include trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.
[2)]Reazioni avverse correlate al trattamento segnalate al di fuori degli studi clinici, anche nella fase post-commercializzazione.
[3)]Epatotossicità include steatosi epatica e ipertransaminasemia.
[4)]Enzimi epatici aumentati include: alanina aminotransferasi aumentata, ammoniaca aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamiltransferasi aumentata, enzima epatico aumentato, test della funzionalità epatica aumentato e transaminasi aumentate.
[5)]Troponina aumentata include troponina aumentata, troponina T aumentata e troponina I aumentata (segnalate al di fuori degli studi clinici, anche nella fase post- commercializzazione).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie epatobiliari
Nell'ambito di studi clinici, sono stati osservati aumenti delle transaminasi > 2 × l'ULN (e in alcuni casi > 20 x l'ULN) nel 31% di pazienti trattati alla dose raccomandata. Questi pazienti erano clinicamente asintomatici e nessuno di loro ha avuto aumenti clinicamente significativi della bilirubina. Gli aumenti delle transaminasi sieriche si sono generalmente risolti mediante trattamento con prednisolone e i pazienti sono guariti senza sequele cliniche (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Al di fuori dell'ambito degli studi clinici, inclusa la fase post-commercializzazione, sono stati segnalati casi di bambini che hanno sviluppato segni e sintomi di insufficienza epatica acuta (ad es. ittero, coagulopatia, encefalopatia) entro 2 mesi dal trattamento con onasemnogene abeparvovec, nonostante avessero ricevuto corticosteroidi prima e dopo l'infusione. Secondo quanto riportato nelle cartelle cliniche, quando è stata diagnosticata l'insufficienza epatica, è stato somministrato un regime terapeutico modificato con corticosteroidi. Questi bambini sono guariti.

Trombocitopenia transitoria
Negli studi clinici, in molteplici rilevazioni post-dose sono state osservate riduzioni transitorie delle conte piastriniche medie rispetto al basale, alcune delle quali soddisfacevano i criteri della trombocitopenia (6,1%), e normalmente si sono risolte entro due settimane. Le riduzioni delle conte piastriniche sono risultate più pronunciate durante la prima settimana di trattamento. Sono stati segnalati casi post-marketing con diminuzione transitoria della conta piastrinica a livelli <50 x 10^9/L entro due settimane dalla somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti nei livelli di troponina I
Dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec sono stati osservati aumenti dei livelli di troponina I cardiaca fino a 0,2 mcg/L. Nel programma di studi clinici, dopo somministrazione di onasemnogene abeparvovec non sono stati osservati reperti cardiaci clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Immunogenicità
Nell'ambito degli studi clinici sono stati misurati titoli degli anticorpi anti-AAV9 sia pre- sia post-terapia genica (vedere paragrafo 4.4).
Tutti i pazienti trattati con onasemnogene abeparvovec presentavano titoli anti-AAV9 pari o superiori a 1:50 pre-trattamento. Aumenti medi dei titoli AAV9 rispetto al basale sono stati osservati in tutti i pazienti a tutte le rilevazioni per i livelli dei titoli anticorpali al peptide AAV9 tranne una, il che riflette una normale risposta ad un antigene virale non-self. Alcuni pazienti hanno manifestato titoli AAV9 superiori al livello di quantificazione, tuttavia la maggioranza non ha avuto reazioni avverse potenzialmente significative dal punto di vista clinico. Pertanto, non sono state stabilite relazioni tra titoli elevati degli anticorpi anti-AAV9 e il potenziale di reazioni avverse o i parametri di efficacia.

Nello studio clinico AVXS-101-CL-101, 16 pazienti sono stati sottoposti a screening per il titolo degli anticorpi anti-AAV9: 13 pazienti presentavano titoli inferiori a 1:50 e sono stati arruolati nello studio; 3 pazienti avevano titoli superiori a 1:50, due di loro sono stati nuovamente sottoposti al test una volta interrotto l'allattamento al seno e, presentando titoli inferiori a 1:50, sono stati arruolati entrambi nello studio. Non vi sono informazioni circa un'eventuale limitazione dell'allattamento alle madri che potrebbero mostrare sieropositività per gli anticorpi anti-AAV9. Prima del trattamento con onasemnogene abeparvovec, tutti i pazienti presentavano titoli anticorpali anti-AAV9 pari o inferiori a 1:50, successivamente hanno evidenziato un aumento dei titoli ad un livello minimo di 1:102.400 e fino ad un livello massimo >1:819.200.

La rilevazione della formazione di anticorpi è altamente dipendente dalla sensibilità e dalla specificità del test. Inoltre, l'incidenza osservata di positività per gli anticorpi (inclusi anticorpi neutralizzanti) in un test può essere influenzata da diversi fattori quali la metodologia impiegata, la manipolazione del campione, il momento temporale di raccolta del campione, i medicinali concomitanti e la malattia sottostante.

Nessun paziente trattato con onasemnogene abeparvovec ha manifestato una risposta immunitaria al transgene.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati di studi clinici sul sovradosaggio di onasemnogene abeparvovec. Si consigliano l'aggiustamento della dose di prednisolone, un'attenta osservazione clinica e uno stretto monitoraggio dei parametri di laboratorio (compresi i parametri ematochimici ed ematologici) per la risposta immunitaria sistemica (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per patologie del sistema muscoloscheletrico, codice ATC: M09AX09

Meccanismo d'azione
Onasemnogene abeparvovec è una terapia genica progettata per introdurre una copia funzionale del gene di sopravvivenza dei motoneuroni (*SMN1*) nelle cellule trasdotte al fine di intervenire sulla causa monogenica all'origine della malattia. Fornendo una fonte alternativa di espressione della proteina SMN nei motoneuroni, si prevede che promuova la sopravvivenza e la funzionalità dei motoneuroni trasdotti.

Onasemnogene abeparvovec è un vettore AAV ricombinante, non-replicante che usa un capside AAV9 per veicolare un transgene *SMN* umano stabile, pienamente funzionante. Il capside di AAV9 ha dimostrato la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e di trasdurre i motoneuroni. Il gene SMN1 presente in onasemnogene abeparvovec è progettato per risiedere, sotto forma di DNA episomiale, nel nucleo delle cellule trasdotte e si prevede una sua espressione stabile per un periodo di tempo esteso nelle cellule post-mitotiche. Il virus AAV9 non è noto per causare malattie nell'uomo. Il transgene viene introdotto nelle cellule bersaglio come molecola a doppio filamento, autocomplementare. L'espressione del transgene è indotta da un promotore costitutivo (ibrido β-actina di pollo potenziata da citomegalovirus), che determina l'espressione continua e sostenuta delle proteine SMN. Il meccanismo d'azione è stato dimostrato in studi non clinici e dati sulla biodistribuzione nell'uomo.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio di fase 3 AVXS-101-CL-303 in pazienti con SMA tipo 1

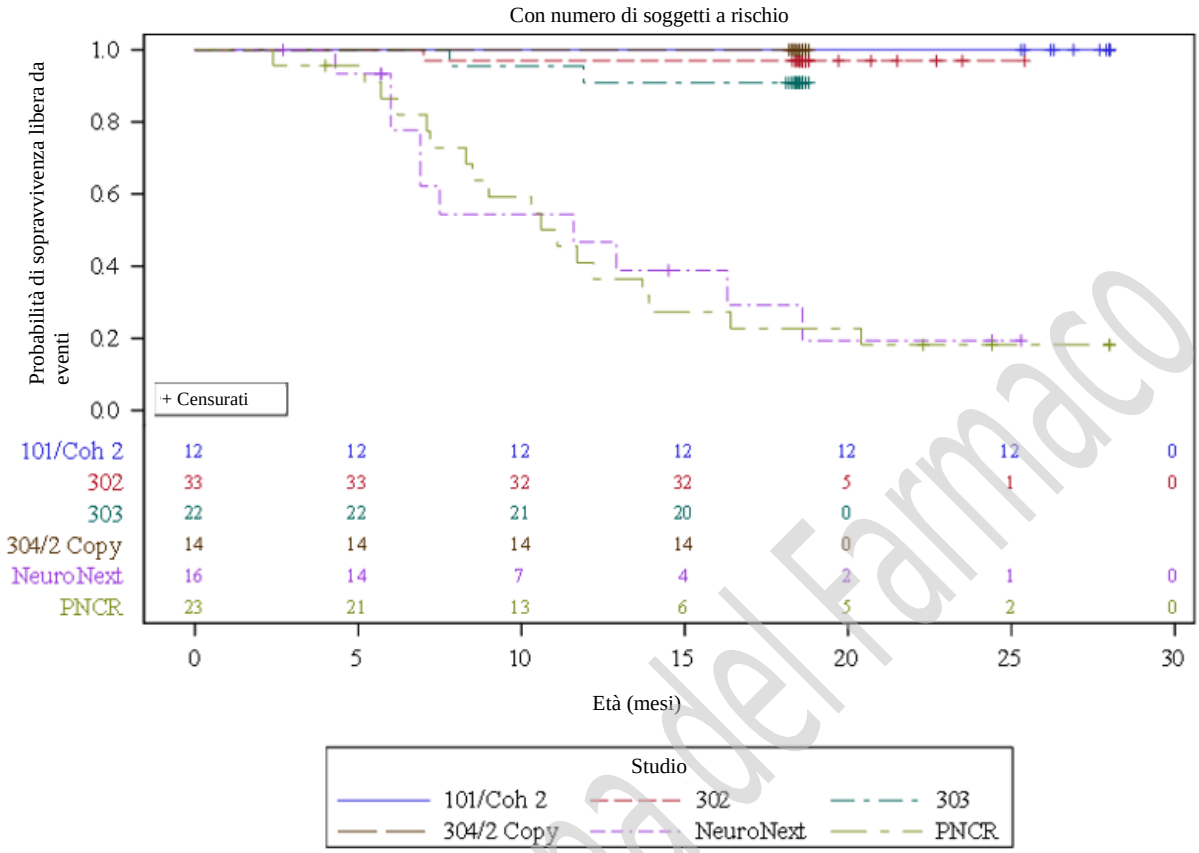
AVXS-101-CL-303 (Studio CL-303) è uno studio di fase 3, a singola dose, a singolo braccio, in aperto, sulla somministrazione endovenosa di onasemnogene abeparvovec alla dose terapeutica ($1{,}1 \times 10^{14}$ vg/kg). Sono stati arruolati 22 pazienti con SMA tipo 1 e 2 copie di *SMN2*. Prima del trattamento con onasemnogene abeparvovec, nessuno dei 22 pazienti necessitava il supporto del ventilatore non invasivo (NIV), e tutti i pazienti potevano essere alimentati esclusivamente per via orale (cioè, non necessitavano di nutrizione non orale). Il punteggio medio del Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) al basale era di 32,0 (range 18-52). L'età media dei 22 pazienti al momento del trattamento era 3,7 mesi (0,5 e 5,9 mesi).

Dei 22 pazienti arruolati, 21 pazienti sono sopravvissuti senza ventilazione permanente (cioè, sopravvivenza libera da eventi) fino ≥10,5 mesi di età, 20 pazienti sono sopravvissuti fino ≥14 mesi di età (endpoint co-primario di efficacia), e 20 pazienti sono sopravvissuti liberi da eventi fino a 18 mesi di età.

Tre pazienti non hanno completato lo studio e, di questi, 2 hanno avuto un evento (decesso o ventilazione permanente), per una sopravvivenza libera da eventi (in vita senza ventilazione permanente) del 90,9% (IC 95%: 79,7%, 100,0%) all'età di 14 mesi, vedere Figura 1.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 1 **Tempo (mesi) al decesso o alla ventilazione permanente, dati aggregati degli studi su onasemnogene abeparvovec IV (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304- coorte con 2 copie)**



PNCR = coorte storica naturale di Pediatric Neuromuscular Clinical Research; Coh = Coorte;
304/2 Copy = 304/2 copie
NeuroNext = coorte storica naturale di Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials

Per i 14 pazienti dello studio CL-303 che hanno raggiunto la tappa miliare della posizione seduta indipendente per almeno 30 secondi in ogni visita dello studio, l'età mediana in cui questa tappa è stata raggiunta per la prima volta era di 12,6 mesi (range: 9,2-18,6 mesi). Per 13 pazienti (59,1%), la tappa miliare della posizione seduta indipendente è stata confermata per almeno 30 secondi alla visita di studio dei 18 mesi (endpoint co-primario, p<0,0001). Un paziente ha raggiunto la tappa miliare della posizione seduta indipendente per 30 secondi all'età di 16 mesi ma questa tappa non è stata confermata alla visita di studio dei 18 mesi. Nella Tabella 4 sono riepilogate le tappe miliari evolutive confermate da video per i pazienti dello studio CL-303. Tre pazienti non hanno raggiunto nessuna delle tappe miliari motorie (13,6%) e altri 3 pazienti (13,6%) hanno raggiunto il controllo motorio come tappa miliare motoria massima prima della visita di studio finale ai 18 mesi di età.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4 Tempo mediano al raggiungimento delle tappe miliari motorie documentate mediante video nello Studio CL-303

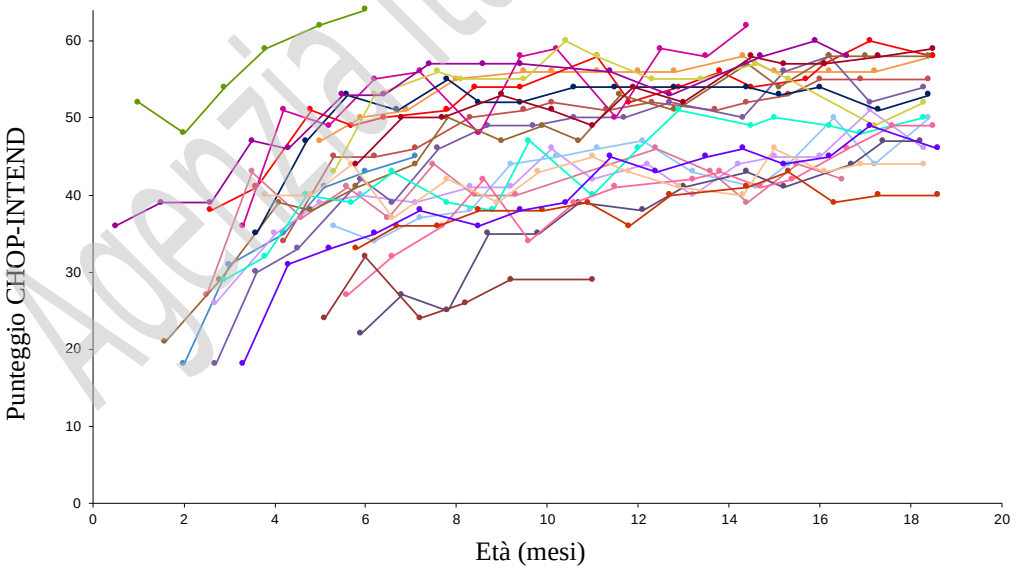
Tappa miliare con documentazione video	Numero di pazienti che hanno raggiunto la tappa miliare n/N (%)	Età mediana al raggiungimento della tappa miliare (mesi)	Intervallo di confidenza al 95%
Controllo del capo	17/20* (85,0)	6,8	(4,77, 7,57)
Rotolamento laterale dalla posizione supina	13/22 (59,1)	11,5	(7,77, 14,53)
Posizione seduta senza supporto per 30 secondi (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17, 15,20)
Posizione seduta senza supporto per almeno 10 secondi (OMS)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00, 16,17)

* Per 2 pazienti è stato segnalato il Controllo del capo alla valutazione clinica al basale.

Un paziente (4,5%) è riuscito anche a camminare con aiuto all'età di 12,9 mesi. Sulla base della storia naturale della malattia, non ci si attendeva che i pazienti che soddisfacevano i criteri di ingresso nello studio fossero in grado di sedersi senza supporto. In aggiunta, 18 dei 22 pazienti erano indipendenti dal supporto ventilatorio all'età di 18 mesi.

Sono stati osservati miglioramenti della funzionalità motoria anche al CHOP-INTEND, vedere Figura 2. Ventuno pazienti (95,5%) hanno ottenuto un punteggio CHOP-INTEND ≥40, 14 pazienti (63,6%) un punteggio CHOP-INTEND ≥50 e 9 pazienti (40,9%) un punteggio CHOP-INTEND ≥58. I punteggi con SMA tipo 1 non trattata non raggiungono quasi mai un punteggio CHOP-INTEND ≥40. Il raggiungimento delle tappe miliari motorie è stato osservato in alcuni pazienti nonostante il plateau osservato per CHOP-INTEND. Non sono state osservate chiare correlazioni tra i punteggi CHOP-INTEND e il raggiungimento delle tappe miliari motorie.

Figura 2 Punteggi della funzionalità motoria secondo CHOP-INTEND nello Studio CL-303 (N=22)



Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studio di fase 3 AVXS-101-CL-302 in pazienti con SMA tipo 1

AVXS-101-CL-302 (Studio CL-302) è uno studio di fase 3, a singola dose, a singolo braccio, in aperto, sulla somministrazione endovenosa di onasemnogene abeparvovec alla dose terapeutica ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Sono stati arruolati 33 pazienti con SMA tipo 1 e 2 copie di *SMN2*. Prima del trattamento con onasemnogene abeparvovec, 9 pazienti (27,3%) riferivano del supporto ventilatorio e 9 pazienti (27,3%) riferivano del supporto nutrizionale. Il punteggio medio CHOP-INTEND al basale dei 33 pazienti era 27,9 (range, 14-55). L'età media dei 33 pazienti al momento del trattamento era 4,1 mesi (range, 1,8-6,0 mesi).

Dei 33 pazienti arruolati (popolazione valutabile per endpoint di efficacia), un paziente (3%) ha ricevuto il trattamento sebbene al di fuori della fascia di età prevista dal protocollo e, pertanto, non è stato incluso nella popolazione intent-to-treat (ITT). Dei 32 pazienti nella popolazione ITT, un paziente (3%) è morto durante lo studio a causa della progressione della malattia.

Dei 32 pazienti nella popolazione ITT, 14 pazienti (43,8%) hanno raggiunto la tappa miliare della posizione seduta senza supporto per almeno 10 secondi in ogni visita fino alla visita dei 18 mesi inclusa (endpoint primario di efficacia). L'età mediana in cui questa tappa miliare è stata raggiunta per la prima volta era di 15,9 mesi (range, 7,7-18,6 mesi). 31 pazienti (96,9%) nella popolazione ITT sono sopravvissuti senza ventilazione permanente (cioè, sopravvivenza libera da eventi) fino ≥14 mesi di età (endpoint secondario di efficacia).

Nella Tabella 5 sono riepilogate le tappe miliari evolutive confermate da video per i pazienti nella popolazione valutabile per endpoint di efficacia in ogni visita fino alla visita dei 18 mesi inclusa nello studio CL-302.

Tabella 5 Tempo mediano al raggiungimento delle tappe miliari motorie documentate mediante video nello Studio CL-302 (popolazione valutabile per endpoint di efficacia)

Tappa miliare con documentazione video	Numero di pazienti che hanno raggiunto la tappa miliare n/N (%)	Età mediana al raggiungimento della tappa miliare (mesi)	Intervallo di confidenza al 95%
Controllo del capo	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Rotolamento laterale dalla posizione supina	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Posizione seduta senza supporto per almeno 30 secondi	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

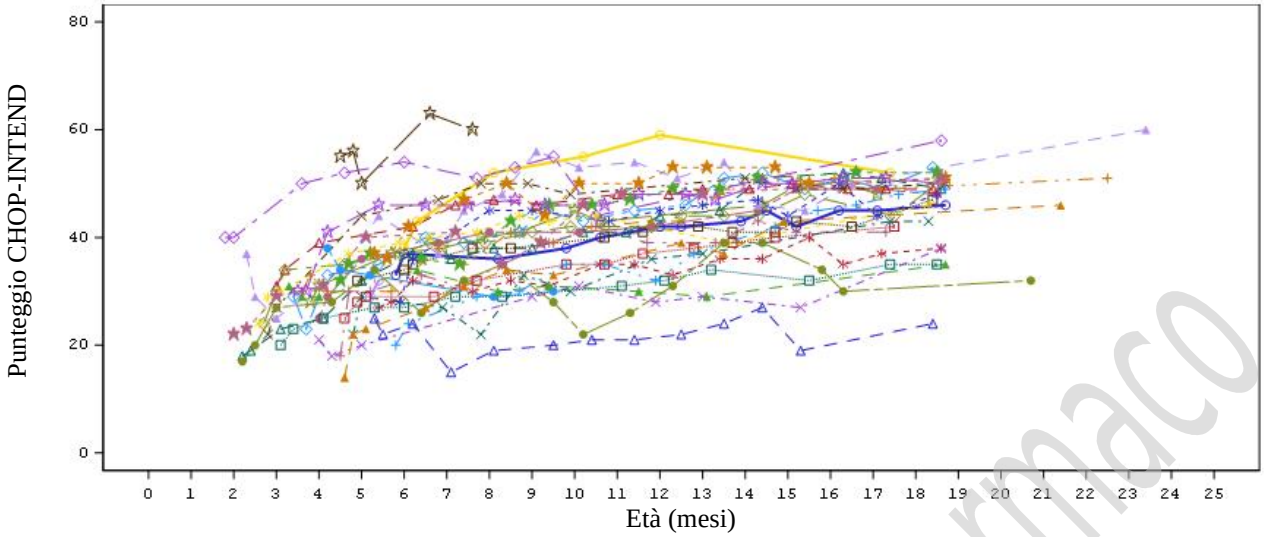
* Per 3 pazienti è stato segnalato il controllo del capo alla valutazione clinica al basale.

Un paziente (3%) ha raggiunto le pietre miliari motorie di gattonare, stare in piedi con assistenza, stare in piedi da solo, camminare con assistenza e camminare da solo all'età di 18 mesi.

Dei 33 pazienti arruolati, 24 pazienti (72,7%) hanno raggiunto un punteggio CHOP-INTEND ≥40, 14 pazienti (42,4%) hanno raggiunto un punteggio CHOP-INTEND ≥50, e 3 pazienti (9,1%) un punteggio CHOP-INTEND ≥58 (vedere Figura 3). I pazienti con SMA tipo 1 non trattata non raggiungono quasi mai un punteggio CHOP-INTEND ≥40.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 3 Punteggi della funzionalità motoria secondo CHOP-INTEND nello Studio CL-302 (popolazione valutabile per endpoint di efficacia; N=33)*



*Nota: Il punteggio totale calcolato in modo programmatico per un paziente ( ) al Mese 7 (punteggio totale=3) è considerato non valido. Tutti gli elementi non sono stati valutati e il punteggio totale avrebbe dovuto essere impostato su Mancante (cioè non calcolato).

Studio di fase 1 AVXS-101-CL-101 in pazienti con SMA tipo 1

I risultati osservati nello Studio CL-303 sono avallati dallo studio AVXS-101-CL-101 (Studio CL-101) uno studio di fase 1 in pazienti con SMA tipo 1, nel quale onasemnogene abeparvovec è stato somministrato mediante una singola infusione endovenosa a 12 pazienti con peso compreso tra 3,6 kg e 8,4 kg (età: 0,9-7,9 mesi). All'età di 14 mesi, tutti i pazienti trattati erano liberi da eventi, ovvero erano in vita senza ventilazione permanente, rispetto al 25% nella coorte di storia naturale. Al termine dello studio (24 mesi post-dose), tutti i pazienti trattati risultavano liberi da eventi, rispetto a meno dell'8% nella storia naturale, vedere Figura 1.

A 24 mesi di follow-up post-dose, 10 dei 12 pazienti erano in grado di stare seduti senza supporto per ≥ 10 secondi, 9 erano in grado di stare seduti senza supporto per ≥ 30 secondi e 2 pazienti erano in grado di stare in piedi e camminare senza aiuto. Un paziente su 12 non ha raggiunto il controllo del capo come massima tappa miliare motoria prima dell'età di 24 mesi. Dieci dei 12 pazienti dello Studio CL-101 continuano a essere seguiti nell'ambito dello studio a lungo termine (per un massimo di 6,6 anni dalla somministrazione) e tutti i 10 pazienti erano vivi e senza ventilazione permanente alla data del 23 maggio 2021. Tutti i pazienti hanno mantenuto tutte le tappe miliari precedentemente raggiunte o hanno raggiunto nuove tappe, quali la posizione seduta con supporto, la posizione in piedi con aiuto e il cammino da soli. Cinque dei 10 pazienti hanno ricevuto un trattamento concomitante con nusinersen o risdiplam nel corso dello studio a lungo termine. Pertanto, il mantenimento dell'efficacia e il raggiungimento delle tappe miliari non possono essere attribuiti unicamente a onasemnogene abeparvovec in tutti i pazienti. La tappa miliare della posizione in piedi con aiuto è stata raggiunta ex novo da 2 pazienti che non sono stati trattati nè con nusinersen nè con risdiplam in nessun momento prima del raggiungimento di questa tappa miliare.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studio di fase 3 AVXS-101-CL-304 in pazienti con SMA pre-sintomatica

Lo studio CL-304 è uno studio di fase 3 globale, a singola dose, a singolo braccio, in aperto, sulla somministrazione per via endovenosa di onasemnogene abeparvovec in pazienti neonati pre-sintomatici fino all'età di 6 settimane con 2 (coorte 1, n=14) o 3 (coorte 2, n=15) copie di *SMN2*.

Coorte 1
I 14 pazienti trattati che presentavano 2 copie di *SMN2* sono stati seguiti fino a 18 mesi di età. Tutti i pazienti sono sopravvissuti senza eventi fino ad un'età ≥ 14 mesi senza ventilazione permanente.

Tutti i 14 pazienti hanno raggiunto la posizione seduta indipendente per almeno 30 secondi ad ogni visita fino alla visita dei 18 mesi di età (endpoint primario di efficacia), a età comprese tra 5,7 e 11,8 mesi, e 11 di 14 pazienti hanno raggiunto la posizione di seduta indipendente entro l'età di 279 giorni, il 99° percentile per lo sviluppo di questa tappa miliare. Nove pazienti hanno raggiunto la tappa miliare del cammino da soli (64,3%). Tutti i 14 pazienti hanno raggiunto un punteggio CHOP-INTEND ≥58 a tutte le visite fino alla visita dei 18 mesi di età. Nessun paziente ha richiesto alcun supporto ventilatorio o supporto nutrizionale durante lo studio.

Coorte 2
I 15 pazienti trattati aventi 3 copie di *SMN2* sono stati seguiti fino a 24 mesi di età. Tutti i pazienti sono sopravvissuti senza eventi fino a 24 mesi di età senza ventilazione permanente.

Tutti i 15 pazienti sono stati in grado di stare in piedi da soli senza supporto per almeno 3 secondi (endpoint primario di efficacia), a un'età compresa tra 9,5 e 18,3 mesi, con 14 dei 15 pazienti che hanno raggiunto lo stare in piedi da soli prima dei 514 giorni di età, il 99° percentile per il raggiungimento di questa tappa miliare. Quattordici pazienti (93,3%) sono stati in grado di compiere almeno cinque passi in modo indipendente. Tutti i 15 pazienti hanno ottenuto un punteggio in scala ≥ 4 nei sottotest Bayley-III Gross e Fine Motor entro 2 deviazioni standard dalla media per età a qualsiasi visita post-basale fino a 24 mesi di età. Nessun paziente ha richiesto alcun supporto ventilatorio o nutrizionale durante lo studio.

Onasemnogene abeparvovec non è stato studiato nell'ambito di studi clinici in pazienti con mutazione bi-allelica del gene *SMN1* e con solo una copia di *SMN2*.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con onasemnogene abeparvovec in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'atrofia muscolare spinale nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati effettuati studi di disseminazione del vettore onasemnogene abeparvovec che valutano la quantità di vettore eliminata dall'organismo attraverso saliva, urine e feci.

Onasemnogene abeparvovec è risultato rilevabile in campioni disseminati post-infusione. La clearance di onasemnogene abeparvovec avviene principalmente per via fecale e la maggior parte viene eliminata entro 30 giorni dalla somministrazione della dose.

La biodistribuzione è stata valutata in 2 pazienti deceduti rispettivamente a 5,7 mesi e 1,7 mesi dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec alla dose di $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Entrambi i casi hanno evidenziato che livelli massimi di DNA vettoriale sono stati rilevati nel fegato. Il DNA vettoriale è stato rilevato anche nella milza, nel cuore, nel pancreas, nel linfonodo inguinale, nei muscoli scheletrici, nei nervi periferici, nei reni, nei polmoni, nell'intestino, nelle gonadi, nel midollo spinale, nel cervello e nel timo. L'immunoistochimica per la proteina SMN ha evidenziato un'espressione generalizzata di SMN nei motoneuroni spinali, nelle cellule neuronali e gliali del cervello, e nel cuore, nel fegato, nei muscoli scheletrici e in altri tessuti valutati.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo la somministrazione endovenosa in topi in età neonatale, il vettore è risultato ampiamente distribuito, con i più alti livelli di DNA vettoriale generalmente rilevati nel cuore, fegato, polmoni e muscolo scheletrico. L'espressione dell'mRNA del transgene ha mostrato profili simili. Dopo somministrazione per via endovenosa in primati non umani giovani, il vettore è stato ampiamente distribuito con successiva espressione dell'mRNA del transgene, con le più alte concentrazioni di DNA vettoriale e di mRNA del transgene che tendevano a verificarsi nel fegato, nei muscoli e nel cuore. In entrambe le specie, il DNA vettoriale e l'mRNA del transgene sono stati rilevati nel midollo spinale, nel cervello e nelle gonadi.

Negli studi cardine di tossicologia su topi della durata di 3 mesi, i principali organi target della tossicità sono risultati il cuore e il fegato. I reperti correlati a onasemnogene abeparvovec nei ventricoli cardiaci includevano infiammazione, edema e fibrosi correlati alla dose. Negli atri cardiaci sono stati osservati infiammazione, trombosi, degenerazione/necrosi miocardica e fibroplasia. Negli studi sul topo non è stato osservato un NoAEL (*No Adverse Effect Level*, più alto livello di dose con assenza di effetti avversi) per onasemnogene abeparvovec poiché reperti quali infiammazione/edema/fibrosi miocardici ventricolari e infiammazione atriale sono stati osservati alla dose minima testata ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Questa dose è considerata la dose massima tollerata, corrispondente a circa 1,4 volte la dose clinica raccomandata. Nella maggioranza dei topi, la mortalità correlata a onasemnogene abeparvovec è risultata associata a trombosi atriale, che è stata osservata alla dose di $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Negli animali restanti, la causa di mortalità non è stata determinata benché in questi animali siano state osservate degenerazione/rigenerazione microscopiche a livello cardiaco.

I reperti epatici dei topi comprendevano ipertrofia epatocellulare, attivazione delle cellule di Kupffer e necrosi epatocellulare diffusa. In studi di tossicità a lungo termine con somministrazione endovenosa e intratecale (non indicata per l'uso) di onasemnogene abeparvovec in primati non umani giovani, i reperti epatici, inclusa la necrosi unicellulare degli epatociti e l'iperplasia delle cellule ovali, hanno dimostrato parziale (IV) o completa (IT) reversibilità.

In uno studio di tossicologia condotto su primati non umani (NHP) giovani della durata di 6 mesi, la somministrazione di una singola dose di onasemnogene abeparvovec per via endovenosa alla dose clinicamente raccomandata, con o senza trattamento con corticosteroidi, ha determinato un'infiammazione acuta, da minima a lieve delle cellule mononucleate e la degenerazione neuronale nei gangli della radice dorsale (DRG – Dorsal Root Ganglia) e nei gangli del trigemino (TG), nonchè la degenerazione assonale e/o la gliosi nel midollo spinale. A 6 mesi, questi risultati non progressivi hanno comportato una risoluzione completa nel TG e una risoluzione parziale (ridotta incidenza e/o severità) nel DRG e nel midollo spinale. Dopo la somministrazione intratecale di onasemnogene abeparvovec (non indicato per l'uso), questi reperti acuti e non progressivi sono stati osservati con severità da minima a moderata in primati non umani giovani con risoluzione parziale o totale a 12 mesi. Questi risultati nei primati non umani non avevano osservazioni cliniche correlate, quindi la rilevanza clinica nell'uomo non è nota.

Non sono stati condotti studi di genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva con onasemnogene abeparvovec.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamina
Cloruro di magnesio
Cloruro di sodio
Poloxamer 188
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

1 anno

Dopo lo scongelamento
Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ri-congelato e può essere conservato in frigorifero alla temperatura di 2 °C – 8 °C nella scatola originale per 14 giorni.

Dopo aver aspirato nella siringa il volume della dose, l'infusione deve essere effettuata entro 8 ore.
Se l'infusione non viene effettuata entro 8 ore, la siringa contenente il vettore deve essere gettata via.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in congelatore (≤-60 °C).
Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C) immediatamente al ricevimento.
Conservare nella scatola originale.
Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.
Annotare sulla scatola originale la data del ricevimento prima di conservare il prodotto in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Onasemnogene abeparvovec è fornito in un flaconcino (10 mL, polimero Crystal Zenith) con tappo (20 mm, gomma clorobutilica) e sigillo (alluminio, flip-off) con capsula di chiusura colorata (plastica), in due diversi volumi di riempimento dei flaconcini, 5,5 mL o 8,3 mL.

La dose di onasemnogene abeparvovec e il numero esatto di flaconcini necessari per ciascun paziente vengono calcolati in base al peso del paziente (vedere paragrafo 4.2 e Tabella 6 sottostante).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 6 Configurazione delle scatole/dei kit

Peso del paziente (kg)	Flaconcino da 5,5 mL[a]	Flaconcino da 8,3 mL[b]	Flaconcini totali per scatola
2,6-3,0	0	2	2
3,1-3,5	2	1	3
3,6-4,0	1	2	3
4,1-4,5	0	3	3
4,6-5,0	2	2	4
5,1-5,5	1	3	4
5,6-6,0	0	4	4
6,1-6,5	2	3	5
6,6-7,0	1	4	5
7,1-7,5	0	5	5
7,6-8,0	2	4	6
8,1-8,5	1	5	6
8,6-9,0	0	6	6
9,1-9,5	2	5	7
9,6-10,0	1	6	7
10,1-10,5	0	7	7
10,6-11,0	2	6	8
11,1-11,5	1	7	8
11,6-12,0	0	8	8
12,1-12,5	2	7	9
12,6-13,0	1	8	9
13,1-13,5	0	9	9
13,6-14,0	2	8	10
14,1-14,5	1	9	10
14,6-15,0	0	10	10
15,1-15,5	2	9	11
15,6-16,0	1	10	11
16,1-16,5	0	11	11
16,6-17,0	2	10	12
17,1-17,5	1	11	12
17,6-18,0	0	12	12
18,1-18,5	2	11	13
18,6-19,0	1	12	13
19,1-19,5	0	13	13
19,6-20,0	2	12	14
20,1-20,5	1	13	14
20,6-21,0	0	14	14

[a] Il flaconcino ha una concentrazione nominale di 2×10^{13} vg/mL e contiene un volume estraibile non inferiore a 5,5 mL.

[b] Il flaconcino ha una concentrazione nominale di 2×10^{13} vg/mL e contiene un volume estraibile non inferiore a 8,3 mL.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricevimento e scongelamento dei flaconcini

- I flaconcini saranno trasportati in congelatore (≤-60 ºC). Al ricevimento, i flaconcini devono essere riposti immediatamente in frigorifero alla temperatura di 2 °C – 8 °C, e tenuti nella scatola originale. La terapia con onasemnogene abeparvovec deve essere iniziata entro 14 giorni dal ricevimento dei flaconcini.
- I flaconcini devono essere scongelati prima dell'uso. Non usare onasemnogene abeparvovec a meno che non sia stato scongelato.
- Per gli imballaggi contenenti fino a 9 flaconcini, il prodotto si scongela dopo circa 12 ore in frigorifero. Per gli imballaggi contenenti fino a 14 flaconcini, il prodotto si scongela dopo circa 16 ore in frigorifero. In alternativa e per l'uso immediato è possibile scongelarlo a temperatura ambiente.
- Per gli imballaggi contenenti fino a 9 flaconcini, lo scongelamento dallo stato congelato avviene dopo circa 4 ore a temperatura ambiente (20-25 °C). Per gli imballaggi contenenti fino a 14 flaconcini, lo scongelamento dallo stato congelato avviene dopo circa 6 ore a temperatura ambiente (20-25 °C).
- Prima di aspirare il volume di dose nella siringa, ruotare delicatamente il prodotto scongelato. NON agitare.
- Non usare questo medicinale se si nota la presenza di particelle o di alterazioni di colore dopo lo scongelamento del prodotto congelato e prima della somministrazione.
- Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ri-congelato.
- Dopo lo scongelamento, onasemnogene abeparvovec deve essere somministrato quanto prima. Dopo aver aspirato nella siringa il volume della dose, l'infusione deve essere effettuata entro 8 ore. Se l'infusione non viene effettuata entro 8 ore, la siringa contenente il vettore deve essere gettata via.

Somministrazione di onasemnogene abeparvovec al paziente

Per somministrare onasemnogene abeparvovec, aspirare nella siringa l'intero volume della dose. Eliminare l'eventuale aria presente nella siringa prima dell'infusione endovenosa attraverso un catetere venoso.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Precauzioni da adottare per la manipolazione, smaltimento ed esposizione accidentale al medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Devono essere seguite le precauzioni appropriate per la manipolazione, lo smaltimento o l'esposizione accidentale a onasemnogene abeparvovec:

- la siringa di onasemnogene abeparvovec deve essere manipolata asetticamente in condizioni sterili;
- durante la manipolazione o la somministrazione di onasemnogene abeparvovec si devono indossare dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio con maniche). Il personale con tagli o graffi alla cute non deve lavorare con onasemnogene abeparvovec;
- pulire tutti gli sversamenti di onasemnogene abeparvovec con garza assorbente e disinfettare l'area con una soluzione a base di candeggina, seguita da salviette imbevute d'alcol. Tutti i materiali utilizzati per ripulire devono essere riposti in doppia busta e smaltiti in conformità con le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici;
- il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione dei rifiuti biologici;
- tutti i materiali entrati potenzialmente a contatto con onasemnogene abeparvovec (ad esempio, flaconcino, tutti i materiali utilizzati per l'iniezione, inclusi telini sterili e aghi) devono essere smaltiti in conformità con le linee guida per la gestione dei rifiuti biologici;
- evitare l'esposizione accidentale a onasemnogene abeparvovec. In caso di esposizione cutanea, l'area interessata deve essere pulita accuratamente con acqua e sapone per almeno 15 minuti. In caso di esposizione oculare, l'area interessata deve essere sciacquata accuratamente con acqua per almeno 15 minuti.

Disseminazione

Può verificarsi disseminazione temporanea di onasemnogene abeparvovec, principalmente mediante rifiuti corporei. Occorre informare l'assistente e i familiari dei pazienti in merito alle seguenti istruzioni per la corretta gestione dei fluidi e dei rifiuti corporei dei pazienti:

- è necessaria una buona igiene delle mani (indossare guanti protettivi e successivamente lavarsi accuratamente le mani con sapone e acqua calda corrente o usare un detergente per mani contenente alcol), in caso di contatto diretto con i fluidi e rifiuti corporei dei pazienti per almeno 1 mese dopo il trattamento con onasemnogene abeparvovec;
- i pannolini usa-e-getta devono essere sigillati in doppie buste di plastica e possono essere smaltiti nei rifiuti domestici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 maggio 2020
Data dell'ultimo rinnovo: 17 maggio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)
Novartis Gene Therapies, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
Stati Uniti

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti
Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di Zolgensma il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ciascuno Stato Membro deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che, in ciascuno Stato Membro in cui Zolgensma è commercializzato, tutte persone che si prendono cura dei pazienti per i quali è pianificato il trattamento con Zolgensma o che hanno ricevuto Zolgensma abbiano ricevuto il seguente pacchetto informativo per il paziente:

- Foglio Illustrativo
- Guida informativa per la persona che si prende cura del paziente

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Che cos'è la SMA
- Che cos'è Zolgensma e come funziona
- Comprendere i rischi di Zolgensma
- Il trattamento con Zolgensma: informazioni importanti prima del trattamento, il giorno dell'infusione e dopo il trattamento, incluso quando rivolgersi a un medico
    - Zolgensma può aumentare il rischio di coagulazione anormale del sangue nei piccoli vasi sanguigni (microangiopatia trombotica). Informi immediatamente il medico se nota segni e sintomi come lividi, convulsioni o diminuzione della produzione di urina.
- Zolgensma può influenzare la funzione del fegato e causare danni al fegato. Possibili segni a cui prestare attenzione dopo che il bambino ha assunto questo medicinale includono vomito, ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi) o vigilanza ridotta. Il bambino dovrà sottoporsi a un esame del sangue per verificare il corretto funzionamento del fegato prima di iniziare il trattamento con Zolgensma. Il bambino dovrà inoltre sottoporsi a regolari esami del sangue degli enzimi epatici (proteine prodotte dal fegato) per almeno 3 mesi dopo il trattamento per monitorare l'aumento degli enzimi epatici.
    - Zolgensma può portare ad un aumento degli enzimi (proteine presenti nel corpo) prodotti dal fegato. Possibili segni a cui prestare attenzione dopo che il bambino ha assunto questo medicinale includono vomito, ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi) o vigilanza ridotta. Il bambino dovrà sottoporsi a un esame del sangue per verificare il corretto funzionamento del fegato prima di iniziare il trattamento con Zolgensma. Il bambino dovrà anche sottoporsi a regolari esami del sangue per almeno 3 mesi dopo il trattamento per monitorare l'aumento degli enzimi epatici.
    - Un medicinale corticosteroide aiuterà a gestire gli effetti di Zolgensma come l'aumento degli enzimi epatici che il bambino potrebbe sviluppare dopo il trattamento con Zolgensma. Al bambino verrà somministrato un medicinale corticosteroide come il prednisolone prima del trattamento con Zolgensma e per circa 2 mesi o più dopo il trattamento con Zolgensma.
    - Informi il medico in caso di vomito prima o dopo il trattamento con Zolgensma, per assicurarsi che il bambino non salti la somministrazione di corticosteroidi.
    - Informi il medico in caso di segni e sintomi di infezione come infezioni respiratorie, tosse, respiro sibilante, starnuti, naso che cola, mal di gola o febbre prima dell'infusione poiché potrebbe essere necessario ritardare l'infusione fino alla risoluzione dell'infezione o dopo il trattamento con Zolgensma poichè può portare a complicazioni mediche.
- Ulteriori informazioni utili (assistenza, associazioni locali)
- Contatti del medico/prescrittore

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Tempistica**
Studio di efficacia non-interventistico post-autorizzativo (PAES): ai fini di un'ulteriore caratterizzazione e contestualizzazione degli outcome di pazienti con diagnosi di SMA, incluse l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Zolgensma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre un registro osservazionale prospettico AVXS-101-RG001 in base al protocollo concordato e presentarne i risultati.	I rapporti intermedi devono essere presentati con il rinnovo annuale. Relazione finale di studio 2038.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).