

Meddelande till hälso- och sjukvårdspersonal

2023-02-15

Onasemnogen-abeparvovek, ZOLGENSMA - Fall av akut leversvikt med dödlig utgång

Till hälso- och sjukvårdspersonal:

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Läkemedelsverket vill Novartis informera om följande:

Sammanfattning

- **Fall av akut leversvikt med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som behandlats med onasemnogen-abeparvovek.**
- **Leverfunktionen ska kontrolleras före behandling och regelbundet under minst 3 månader efter infusionen.**
- **Utvärdera omedelbart patienter med försämrade resultat vid leverfunktionstest och/eller tecken eller symtom på akut sjukdom.**
- **Om patienterna inte svarar adekvat på kortikosteroider, konsultera en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog och överväg en justering av kortikosteroid-regimen.**
- **Kortikosteroider ska inte trappas ned förrän leverfunktionstester blir icke anmärkningsvärda (normal klinisk undersökning, normalt totalt bilirubin och ASAT/ALAT-nivåer under $2 \times$ ULN).**
- **Informera vårdgivare om den allvarliga risken för leverskada och behovet av periodisk kontroll av leverfunktionen.**

Bakgrund till säkerhetsproblemet

Zolgensma (onasemnogen-abeparvovek) är indicerat för behandling av spinal muskelatrofi (SMA). Den totala, kumulativa exponeringen är cirka 3 000 patienter hittills.

Levertoxicitet som rapporterats med onasemnogen-abeparvovek manifesteras ofta som onormal leverfunktion såsom förhöjda aminotransferaser (ASAT, ALAT). Akut allvarlig leverskada och akut leversvikt, inklusive dödsfall, har dock rapporterats.

Den underliggande mekanismen är sannolikt relaterad till ett medfött och/eller adaptivt immunsvaret mot vektorn. En profylaktisk kortikosteroid-regim samt kontroll av leverfunktionen vid baslinjen och regelbundet under minst 3 månader efter infusion av onasemnogen-abeparvovek rekommenderas därför. Detta inkluderar kontroll varje vecka under den första månaden och under hela nedtrappningsperioden för kortikosteroiden,

och därefter varannan vecka i ytterligare en månad, och vid andra tidpunkter om det anses vara kliniskt indicerat.

Patienter som uppvisar tecken eller symtom som tyder på nedsatt leverfunktion bör omedelbart utvärderas för leverskada. Om patienterna inte svarar adekvat på kortikosteroiderna, konsultera en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog. Överväg justering av kortikosteroid-regimen, inklusive längre varaktighet och/eller ökad dos, eller mer gradvis nedtrappning för att hantera levertoxicitet.

Nyligen har två dödsfall av akut leversvikt rapporterats hos patienter med SMA som behandlats med onasemnogen-abeparvovek vid 4 respektive 28 månaders ålder. Gemensamma kliniska egenskaper hos dessa två fall sammanfattas nedan:

- Den initiala manifestationen av leverskada var asymtomatisk förhöjning av leveraminotransferaser inom de första 1-2 veckorna efter infusion av onasemnogen-abeparvovek, som behandlades med en ökad prednisolondos.
- Den kliniska presentationen av levertoxicitet inkluderade kräkningar, svaghet och en andra förhöjning av leveraminotransferaser. Detta sågs mellan 5 och 6 veckor efter infusion av onasemnogen-abeparvovek och cirka 1-2 veckor efter påbörjad prednisolonedtrappning.
- Snabb försämring av leverfunktionen och progression till leverencefalopati och multiorgansvikt följde. Död inträffade 6-7 veckor efter infusionen av onasemnogen-abeparvovec, under perioden av kortikosteroiddosnedtrappning.

Produktinformationen för onasemnogen-abeparvovek kommer att uppdateras för att återspegla informationen ovan.

Biverkningsrapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till LäkeMedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

▼ Zolgensma är föremål för utökad övervakning för att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning så fort som möjligt.

Ytterligare information

Om du har frågor eller önskar ytterligare information rörande användningen av Zolgensma, vänligen kontakta:

Petteri Knudsen, Executive Regional Medical Director, Novartis Gene Therapies,
tel.nr. + 358 40 1718 254

Eller:

Medical Information Europe and International

Novartis Gene Therapies

Telefon: +353 (1) 566 2364

e-post: medinfoemea.gtx@novartis.com

Med vänliga hälsningar



Petteri Knudsen
Executive Regional Medical Director
Novartis Gene Therapies