



▼ Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec) – Tödliche Fälle von akutem Leberversagen

16. Februar 2023

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchte Novartis Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung:

- Bei Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, wurden tödliche Fälle von akutem Leberversagen berichtet.
- Die Leberfunktion sollte vor der Behandlung und regelmäßig für mindestens drei Monate nach der Infusion überwacht werden.
- Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstests und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Erkrankung sind unverzüglich zu untersuchen.
- Wenn Patienten nicht ausreichend auf Kortikosteroide ansprechen, sollte ein pädiatrischer Gastroenterologe oder Hepatologe konsultiert und eine Anpassung des Kortikosteroid-dosierungsschemas in Betracht gezogen werden.
- Die Kortikosteroide sollten erst dann ausgeschlichen werden, wenn die Leberfunktionstests unauffällig sind (normale klinische Untersuchung, Gesamtbilirubin sowie ALT- und AST-Werte unter dem 2-fachen der Normobergrenze ($2 \times \text{ULN}$)).
- Informieren Sie die Betreuungspersonen über das schwerwiegende Risiko einer Leberschädigung und die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion.

Hintergrund der Sicherheitsbedenken

Zolgensma (Onasemnogen-Abeparvovec) ist indiziert für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA). Die kumulative Gesamtexposition beläuft sich bisher auf etwa 3000 Patienten.

Die mit Onasemnogen-Abeparvovec gemeldete Hepatotoxizität äußert sich häufig in Form von Leberfunktionsstörungen wie erhöhten Aminotransferasen (AST, ALT). Es wurde jedoch auch über akute, schwerwiegende Leberschäden oder akutes Leberversagen, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet.

Der zugrunde liegende Mechanismus hängt wahrscheinlich mit einer angeborenen und/oder adaptiven Immunreaktion auf den Vektor zusammen. Daher werden eine prophylaktische Kortikosteroidbehandlung und die Überwachung der Leberfunktion zu Beginn und regelmäßig für mindestens drei Monate nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec empfohlen. Dazu gehört eine wöchentliche Überwachung während des ersten Monats und der gesamten Kortikosteroid-Ausschleichphase, gefolgt von einer zweiwöchentlichen Überwachung für einen weiteren Monat und zu anderen Zeitpunkten, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Patienten mit Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, sollten umgehend auf eine Leberschädigung untersucht werden. Falls die Patienten nicht ausreichend auf die Kortikosteroide ansprechen, ist ein pädiatrischer Gastroenterologe oder Hepatologe hinzuzuziehen. Es sollte eine Anpassung des Kortikosteroid-dosierungsschemas in Erwägung gezogen werden, einschließlich einer längeren Dauer und/oder einer höheren Dosis oder eines langsameren Ausschleichens, um die Hepatotoxizität zu behandeln.

Kürzlich wurden zwei tödliche Fälle von akutem Leberversagen bei Patienten mit SMA im Alter von vier bzw. 28 Monaten berichtet, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden. Die gemeinsamen klinischen Merkmale dieser beiden Fälle sind im Folgenden zusammengefasst:

- Die erste Manifestation einer Leberschädigung war eine asymptomatische Erhöhung der Leberaminotransferasen innerhalb der ersten ein bis zwei Wochen nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec, die mit einer erhöhten Prednisolon-Dosis behandelt wurde.
- Zum klinischen Erscheinungsbild der Hepatotoxizität gehörten Erbrechen, Schwäche und ein zweiter Anstieg der Leberaminotransferasen. Dies wurde zwischen fünf und sechs Wochen nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec und etwa ein bis zwei Wochen nach Beginn des Prednisolon-Ausschleichens beobachtet.
- Es folgten eine rasche Verschlechterung der Leberfunktion, eine hepatische Enzephalopathie und Multiorganversagen. Der Tod trat sechs bis sieben Wochen nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion ein, also in der Zeit, in der die Kortikosteroid-Dosis ausgeschlichen wurde.

Die Produktinformationstexte für Onasemnogen-Abeparvovec werden aktualisiert, um die oben genannten Informationen zu berücksichtigen.

Aufforderung zur Meldung

Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Verbindung mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec gemäß den nationalen Anforderungen über das nationale Spontanmeldesystem an das

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Telefon: +49 (0)6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: www.pei.de
E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung und die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

▼Zolgensma® unterliegt einer zusätzlichen Überwachung, um eine schnelle Identifizierung von neuen Sicherheitsinformationen zu ermöglichen. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung so bald wie möglich zu melden.

Firmenkontakt

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg; Telefon: (09 11) 273-0, Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:
Tel: (+49) 069 945 189 449 (Mo – Fr 09:00 Uhr bis 17:00 Uhr)
E-Mail: medinfoemea.gtx@novartis.com

Mit freundlichen Grüßen
Novartis Pharma GmbH

gez. Dr. med. André Schmidt
Chief Scientific Officer

gez. Dr. med. Andreas Kreiß
Country Head Novartis Patient Safety /
Stufenplanbeauftragter