



Oslo, 16. februar 2023

Til leger som bruker Zolgensma

▼ ZOLGENSMA® (onasemnogenabeparvovek) – Tilfeller av akutt leversvikt med dødelig utfall

Kjære helsepersonell,

I samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk ønsker Novartis å informere om følgende:

Oppsummering

- Tilfeller av leversvikt med dødelig utfall har blitt rapportert hos pasienter behandlet med onasemnogenabeparvovek.
- Leverfunksjonen bør overvåkes før behandling og regelmessig i minst 3 måneder etter infusjonen.
- Evaluer umiddelbart pasienter med forverring i leverfunksjonstester og/eller tegn eller symptomer på akutt sykdom.
- Hvis pasienter ikke responderer tilstrekkelig på kortikosteroider, konsulter en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog og vurder en justering av kortikosteroidregimet.
- Gradvis nedtrapping av kortikosteroider bør ikke startes før leverfunksjonstestene blir normale (normal klinisk undersøkelse, normal total bilirubin og ASAT- og ALAT-nivåer under $2 \times$ ULN).
- Informer omsorgspersonen(e) om den alvorlige risikoen for leverskade og om behovet for regelmessig kontroll av leverfunksjonen.

Bakgrunn for sikkerhetsbekymring

Zolgensma (onasemnogenabeparvovek) er indisert til behandling av spinal muskelatrofi (SMA). Den samlede kumulative eksponeringen er omtrent 3 000 pasienter per dags dato.

Levertoksisitet rapportert for onasemnogenabeparvovek uttrykkes ofte som unormal leverfunksjon slik som økte nivåer av aminotransferaser (ASAT, ALAT). Akutt alvorlig leverskade eller akutt leversvikt, inkludert dødsfall, har imidlertid blitt rapportert.

Den underliggende mekanismen er sannsynligvis relatert til en medfødt og/eller adaptiv immunrespons mot vektoren. Det anbefales derfor et profylaktisk kortikosteroidregime og kontroll av leverfunksjonen ved oppstart og regelmessig i minst 3 måneder etter infusjon av onasemnogenabeparvovek. Dette inkluderer ukentlig monitorering den første måneden og gjennom hele perioden med gradvis nedtrapping av kortikosteroider, etterfulgt av annenhver uke i ytterligere en måned, og ved andre tidspunkt som klinisk indisert.

Pasienter som viser tegn eller symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon, bør umiddelbart utredes for leverskade. I tilfeller hvor pasienten ikke responderer

tilstrekkelig på kortikosteroider, konsulter en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog. Vurder justering av kortikosteroidregimet, inkludert forlenget varighet og/eller økt dose, eller en mer gradvis nedtrapping for å håndtere levertoksisitet.

Nylig har to dødsfall grunnet akutt leversvikt blitt rapportert hos pasienter med SMA som ble behandlet med onasemnogenabeparvovek, ved henholdsvis 4 og 28 måneders alder. Felles kliniske egenskaper for disse to tilfellene er oppsummert nedenfor:

- Den initielle manifestasjonen på leverskade var asymptomatisk forhøyede leveraminotrasferaser i løpet av de første 1-2 ukene etter infusjonen av onasemnogenabeparvovek, som ble behandlet med en økt prednisolondose.
- Den kliniske presentasjonen på levertoksisitet inkluderte oppkast, svakhet og en andre forhøyning av leveraminotransferaser. Dette ble sett mellom 5 til 6 uker etter infusjonen av onasemnogenabeparvovek, og omtrent 1-2 uker etter initiering av prednisolonedtrappingen.
- Rask forverring av leverfunksjonen og progresjon av hepatisk encefalopati og multiorgansvikt fulgte. Døden inntraff 6-7 uker etter infusjonen av onasemnogenabeparvovek i perioden med nedtrapping av kortikosteroider.

Produktinformasjonen til onasemnogenabeparvovek oppdateres for å gjenspeile informasjonen ovenfor.

Rapportering av bivirkninger

▼ Zolgensma er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Rapporter enhver mistenkt bivirkning forbundet med bruk av onasemnogenabeparvovek i henhold til nasjonale krav via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navn og batchnummeret til det administrerte legemidlet protokollføres.

Kontaktopplysninger

Dersom du har spørsmål eller skulle ha behov for ytterligere opplysninger, vennligst ta kontakt med Petteri Knudsen, tlf. +358 40 1718 254.

Eller:

Medical Information Europe and International, Novartis Gene Therapies
+353 (1) 566-2364
e-mail: medinfoemea.gtx@novartis.com

Med vennlig hilsen
Petteri Knudsen
Medical Director Nordics
Novartis Gene Therapies