



14 februari 2023

Belangrijke risico-informatie: Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) – acuut leverfalen met fatale afloop

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) informeert Novartis u over het volgende:

Samenvatting

- **Bij patiënten die werden behandeld met onasemnogene abeparvovec zijn fatale gevallen gemeld van acuut leverfalen.**
- **Controleer vóór toediening van Zolgensma de hoeveelheid albumine, de protrombinetijd, de partiële tromboplastinetijd (aPTT) en de internationale genormaliseerde ratio (INR). Dit is een aanvulling op de momenteel aanbevolen leverfunctietesten (alanine-aminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT], totaal bilirubine).**
- **De leverfunctie (ALAT/ASAT, totaal bilirubine) moet ten minste 3 maanden na infusie regelmatig worden gecontroleerd. De aanbevolen frequentie is aangepast: wekelijkse controle in de eerste maand na infusie én tijdens de gehele afbouwperiode van corticosteroiden, daarna om de twee weken.**
- **Corticosteroiden mogen niet worden afgebouwd totdat de ASAT/ALAT waarden lager zijn dan 2x ULN en alle andere beoordelingen (bilirubine, klinisch onderzoek) zich binnen het normale bereik bevinden. Onderzoek patiënten onmiddellijk bij verslechterende leverfunctiewaarden en/of klachten of symptomen van acute ziekte.**
- **Als patiënten niet adequaat reageren op corticosteroiden, raadpleeg dan een kindergastroenteroloog of -hepatoloog en overweeg aanpassing van het corticosteroidregime.**
- **Informeer ouders/verzorgers over het ernstige risico van leverschade en de noodzaak van periodieke controle van de leverfunctie.**

Achtergrondinformatie over het veiligheidsrisico

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) is geïndiceerd voor de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA). Wereldwijd zijn er tot nu toe ongeveer 3000 patiënten behandeld.

Hepatotoxiciteit bij onasemnogene abeparvovec uit zich vaak als afwijkende leverfunctie zoals verhoogde aminotransferasen (ASAT, ALAT). Er zijn ook gevallen gemeld van acute, ernstige leverschade en acuut leverfalen, ook met fatale afloop.

Het onderliggende mechanisme houdt waarschijnlijk verband met een aangeboren en/of adaptieve immuunrespons op de vector. Daarom worden een profylactisch corticosteroïdregime en periodieke controle van de leverfunctie aanbevolen. De leverfunctie moet gecontroleerd worden voor de start van de behandeling en ten minste 3 maanden na de infusie. Het wordt aanbevolen om tijdens de eerste maand na infusie én tijdens de hele afbouwperiode van de corticosteroïden wekelijks te controleren. Na de afbouwperiode moet de leverfunctie nog een maand om de twee weken worden gecontroleerd, en op andere tijdstippen zoals klinisch geïndiceerd.

Patiënten met verslechterde leverfunctiewaarden en/of klachten of symptomen die wijzen op leverfunctiestoornissen moeten onmiddellijk op leverschade worden onderzocht. Bij vermoeden van leverschade wordt direct overleg met een kindergastroenteroloog of -hepatoloog en verder onderzoek aanbevolen (bv. albumine, protrombintijd, aPTT en INR). Overweeg aanpassing van het corticosteroïdregime, inclusief een langere duur en/of verhoogde dosis, of een meer geleidelijke afbouw om hepatotoxiciteit te beperken.

Aanleiding

Onlangs zijn twee gevallen van acuut leverfalen met fatale afloop gemeld bij patiënten van 4 en 28 maanden oud na behandeling met onasemnogene abeparvec. De gemeenschappelijke klinische kenmerken van deze twee patiënten zijn als volgt:

- De initiële manifestatie van leverschade was een asymptomatische verhoging van de leveraminotransferasen binnen de eerste 1-2 weken na de infusie met onasemnogene abeparvec. De verhoging werd behandeld met een verhoogde dosis prednisolon.
- De klinische presentatie van hepatotoxiciteit omvatte braken, zwakte en een tweede verhoging van de leveraminotransferasen. Deze werd gezien tussen 5 en 6 weken na de infusie met onasemnogene abeparvec, en ongeveer 1-2 weken na het begin van de afbouw van prednisolon.
- Een snelle verslechtering van de leverfunctie en progressie naar hepatische encefalopathie en multi-orgaanfalen volgden. Het overlijden vond plaats 6-7 weken na de infusie met onasemnogene abeparvec, tijdens de afbouwperiode van de corticosteroïdendosis.

De productinformatie voor onasemnogene abeparvec zal worden bijgewerkt om de bovengenoemde informatie weer te geven.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Zolgensma, kunt u contact opnemen met Novartis Gene Therapies Medical Information, te bereiken via telefoonnummer +353 1 566 2364, of via medinfoemea.gtx@novartis.com.

Met vriendelijke groeten,

Novartis Pharma B.V.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: Gezondheidszorgbeoefenaars betrokken bij het voorschrijven van Zolgensma.