



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 16.02.2023
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43(0)50555 36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über das Auftreten von akutem Leberversagen mit tödlichem Ausgang bei der Anwendung von Zolgensma

Zolgensma 2 × 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung

Zulassungsnummer: EU/1/20/1443/001-037

Zulassungsinhaber: Novartis

Wirksamer Bestandteil: Onasemnogen-Abeparvovec

Indikationen:

- Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Zusammenfassung:

- Bei Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, wurde über 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 Kortikosteroidschemas 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 3.000 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 während der gesamten Kortikosteroid-Ausschleichphase, gefolgt von einer zweiwöchentlichen Überwachung während eines weiteren Monats 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 Kortikosteroidschemas 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 berichtet, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, im Alter von vier bzw. 28 Monaten. 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.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Zolgensma dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 16.2.2023

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert.</p> <p>Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>
---	---