

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

16 febbraio 2023

ZOLGENSMA (Onasemnogene abeparvovec) – Casi fatali di insufficienza epatica acuta

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), Novartis desidera informarla di quanto segue:

Sintesi

- **Sono stati segnalati casi fatali di insufficienza epatica acuta in pazienti trattati con onasemnogene abeparvovec.**
- **La funzione epatica deve essere monitorata prima del trattamento e regolarmente per almeno 3 mesi dopo l'infusione.**
- **Valutare tempestivamente i pazienti con peggioramento dei test di funzionalità epatica e/o segni o sintomi di malattia acuta.**
- **Se i pazienti non rispondono adeguatamente ai corticosteroidi, consultare un gastroenterologo o un epatologo pediatrici e prendere in considerazione un aggiustamento del regime di corticosteroidi.**
- **I corticosteroidi non devono essere ridotti fino a quando i valori dei test di funzionalità epatica non rientrano nella norma (esame clinico normale, bilirubina totale e livelli di ALT e AST inferiori a 2 × ULN).**
- **Informare le persone che si prendono cura del paziente del grave rischio di danno epatico e della necessità di un monitoraggio periodico della funzionalità epatica.**

Informazioni sul rischio per la sicurezza

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) è indicato per il trattamento della atrofia muscolare spinale (SMA). L'esposizione cumulativa globale ad oggi è approssimativamente di 3000 pazienti.

L'epatotossicità segnalata con onasemnogene abeparvovec si manifesta spesso come funzionalità epatica anomala, come aumento delle aminotransferasi (AST, ALT). Tuttavia, sono stati segnalati danno epatico acuto grave o insufficienza epatica acuta, anche con esito fatale.

Il meccanismo sottostante è probabilmente correlato a una risposta immunitaria innata e/o adattativa al vettore. Si raccomanda pertanto un regime profilattico con corticosteroidi e il monitoraggio della funzionalità epatica al basale e regolarmente per almeno 3 mesi dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec. Ciò include il monitoraggio settimanale per il primo mese e durante l'intero periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi, seguito da un monitoraggio bisettimanale per un altro mese e, se clinicamente indicato, anche in altri momenti.

I pazienti che presentano segni o sintomi indicativi di disfunzione epatica devono essere prontamente valutati per danno epatico. Nel caso in cui i pazienti non rispondano adeguatamente ai corticosteroidi, consultare un gastroenterologo o un epatologo pediatrico. Considerare un aggiustamento del regime di corticosteroidi, inclusa una durata più lunga e/o un aumento della dose o una riduzione più graduale per gestire l'epatotossicità.

Recentemente, sono stati segnalati due casi fatali di insufficienza epatica acuta in pazienti con SMA trattati con onasemnogene abeparvovec, rispettivamente a 4 e 28 mesi di età. Le caratteristiche cliniche comuni di questi due casi sono riassunte di seguito:

- La manifestazione iniziale del danno epatico è stata l'aumento asintomatico delle aminotransferasi epatiche entro le prime 1-2 settimane dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec, che è stato trattato con un aumento della dose di prednisolone.
- La manifestazione clinica dell'epatotossicità includeva vomito, debolezza e un secondo aumento delle aminotransferasi epatiche. Ciò è stato osservato tra le 5 e le 6 settimane dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec e circa 1-2 settimane dopo l'inizio della riduzione graduale del prednisolone.
- A seguire si è presentato un rapido deterioramento della funzionalità epatica e la progressione verso l'encefalopatia epatica e l'insufficienza multiorgano. Il decesso si è verificato 6-7 settimane dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec, durante il periodo di riduzione graduale della dose di corticosteroidi.

Le informazioni di prodotto per onasemnogene abeparvovec saranno aggiornate per tenere conto delle informazioni sopra evidenziate.

Invito alla segnalazione

Segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di onasemnogene abeparvovec in conformità con i requisiti nazionali tramite il sistema nazionale di segnalazione a:

Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

▼ Zolgensma è sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.