

# Onasemnogén abeparvovec (▼Zolgensma®): casos de muerte por fallo hepático

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La AEMPS, junto con la EMA, ha informado directamente y a través de una comunicación directa a los profesionales remitida por el laboratorio titular del medicamento ▼Zolgensma® (onasemnogén abeparvovec) del riesgo grave hepático identificado con su utilización. Así, en dicha comunicación se informa de que se han notificado casos con desenlace mortal por insuficiencia hepática aguda en pacientes tratados con este medicamento; recomienda que se debe controlar la función hepática antes del

tratamiento y periódicamente durante al menos 3 meses después de la perfusión; y los pacientes que presenten empeoramiento de las pruebas de función hepática y/o signos o síntomas de enfermedad aguda deben ser evaluados inmediatamente. Además, se debe informar a los cuidadores sobre el riesgo de desarrollar daño hepático grave y de la necesidad de un control periódico de la función hepática.

La AEMPS, junto con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha informado mediante Nota informativa (AEMPS, 2023a) y, para reforzar la comunicación, también a través de una comunicación directa a los profesionales de la salud (DHPC, por sus siglas en inglés), remitida por el laboratorio titular del medicamento ▼Zolgensma®, sobre los riesgos graves asociados a su utilización (AEMPS, 2023b).

El medicamento ▼Zolgensma® (onasemnogén abeparvovec) está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME). Hasta la fecha, la exposición global acumulada es aproximadamente de 3000 pacientes. Se trata de un medicamento de terapia génica que expresa la proteína de supervivencia de las motoneuronas (SMN) humana. Es un vector basado en el virus adenoasociado, serotipo 9 (AAV9) recombinante, sin capacidad de replicación, que contiene el ADN complementario del gen SMN humano bajo el control del híbrido formado

por el potenciador de citomegalovirus (CMV)/promotor de  $\beta$ -actina de pollo. Onasemnogén abeparvovec se produce en células embrionarias de riñón humano mediante tecnología de ADN recombinante. Cada ml de solución inyectable contiene una concentración nominal de  $2 \times 10^{13}$  genomas vectoriales (vg).

Más concretamente, el medicamento está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1; o
- pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.

La AME tipo 1 aparece después del parto o en los primeros 6 meses de vida, y los pacientes pocas veces logran sobrevivir más de 3 años. La AME tipo 2 y 3 aparecen durante los

primeros meses de vida o en la infancia, después de los 2 años. La supervivencia es más larga, en algunos casos hasta la vida adulta.

En líneas generales, la hepatotoxicidad notificada con onasemnogén abeparvovec se manifiesta como alteración de los resultados de la función hepática con elevación de las aminotransferasas (AST, ALT). Sin embargo, también se han notificado casos de daño hepático agudo grave o fallo hepático agudo, incluyendo casos con un desenlace mortal. El mecanismo subyacente posiblemente esté relacionado con una respuesta inmunitaria innata y/o adaptativa al vector. Se recomienda, por tanto, administrar un régimen profiláctico de corticosteroides y monitorizar la función hepática al inicio y de forma periódica durante al menos 3 meses después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec. Este seguimiento incluye controles semanales durante el primer mes tras la perfusión y durante todo el periodo

de reducción gradual de los corticosteroides, seguido de controles cada 2 semanas durante otro mes más y en otros momentos, si la situación clínica lo requiere.

Si se presentan signos o síntomas que sugieran disfunción hepática, los pacientes deben ser evaluados de inmediato. En caso de que los pacientes no respondan adecuadamente a la administración de corticosteroides, se debe consultar con un gastroenterólogo o hepatólogo pediátricos y considerarse el ajuste de la corticoterapia, incluyendo el aumento de la duración y/o de la dosis, o bien con una disminución más gradual para controlar la hepatotoxicidad.

Recientemente, se han notificado dos casos mortales por insuficiencia hepática aguda en dos pacientes de 4 y 28 meses de edad en tratamiento con onasemnogén abeparvovec para la AME. A continuación, se resumen las características clínicas comunes de estos dos casos:

- El signo inicial de daño hepático fue la elevación asintomática de las aminotransferasas hepáticas dentro de las 1-2 primeras semanas tras la perfusión de onasemnogén abeparvovec, que se trató con una dosis mayor de prednisolona.

- La manifestación clínica de hepatotoxicidad incluyó vómitos, debilidad y una segunda elevación de las aminotransferasas hepáticas. Esto se observó entre la 5ª y la 6ª semana tras la perfusión del medicamento, y aproximadamente de 1 a 2 semanas después de iniciar la reducción gradual de prednisolona.
- La función hepática presentó un rápido deterioro, seguido de progresión a encefalopatía hepática y fallo multiorgánico. La muerte ocurrió a las 6-7 semanas de la perfusión de onasemnogén abeparvovec, durante el periodo de reducción gradual de prednisolona.

En la actualidad se está actualizando la información del medicamento Zolgensma® para reflejar lo indicado anteriormente.

## RECOMENDACIONES

Las recomendaciones acordadas para minimizar el riesgo identificado son las siguientes:

- Se han notificado casos con desenlace mortal por insuficiencia hepática aguda en pacientes trata-

dos con onasemnogén abeparvovec (▼Zolgensma®).

- Se debe controlar la función hepática antes del tratamiento y periódicamente durante al menos 3 meses después de la perfusión.
- Los pacientes que presenten empeoramiento de las pruebas de función hepática y/o signos o síntomas de enfermedad aguda deben ser evaluados inmediatamente.
- Si los pacientes no responden adecuadamente a los corticosteroides, se debe consultar a un gastroenterólogo o hepatólogo pediátricos y considerarse el ajuste del régimen de corticosteroides.
- Los corticosteroides no deben reducirse hasta que las pruebas de función hepática vuelvan a ser normales (examen clínico normal, bilirrubina total normal y niveles de ALT y AST inferiores a 2 veces el límite superior normal/LSN).
- Se debe informar a los cuidadores sobre el riesgo de desarrollar daño hepático grave y de la necesidad de un control periódico de la función hepática.

## Referencias

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Onasemnogén abeparvovec (▼Zolgensma®): nuevas recomendaciones de control de la función hepática. Nota informativa MUH (FV), 02/2023. 2023a. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2023/NI\\_MUH\\_FV-2-2023-Zolgensma.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2023/NI_MUH_FV-2-2023-Zolgensma.pdf) (consultado a 27 de marzo de 2023).

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Onasemnogén abeparvovec, (▼Zolgensma®) - Casos de muerte por fallo hepático. DHPC de Novartis. 2023b. Disponible en: <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2023/DHPC-Zolgensma-2023.pd> (consultado a 27 de marzo de 2023).