



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
**Universidad de la República Oriental del Uruguay**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*

## **Onasemnogén abeparvovec (▼Zolgensma): nuevas recomendaciones de control de la función hepática**

*Dras. Maite Inthamoussu, Florencia Galarra*

Agosto 2023

En febrero de 2023, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una alerta farmacológica acerca de casos de insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con desenlace mortal, en pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec <sup>[1]</sup>.

Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) es una terapia génica que utiliza un vector recombinante sin capacidad de replicación (adenovirus ser Otilio 9 recombinante AAV9), diseñada para introducir una copia funcional del gen de supervivencia de las motoneuronas (SMN1) en las células transducidas. Este gen se encuentra afectado en la atrofia muscular espinal (AME) <sup>[2, 3]</sup>.

Las grandes agencias regulatorias aprobaron su uso para el tratamiento de pacientes con 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 <sup>[2, 3]</sup>.

La pauta posológica es en dosis única por vía intravenosa, ajustando la dosis en función del peso corporal del paciente. Se debe administrar en un centro hospitalario, supervisado por médico y se requiere estudios de laboratorio previo a su administración (anticuerpos anti AAV9, enzimas hepáticas, crisis, troponinas y hemograma) <sup>[2, 3]</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes descritos en sus fichas técnicas incluyen náuseas, vómitos, trombocitopenia, aumento de la troponina, pirexia y hepatotoxicidad <sup>[2, 3]</sup>.

La hepatotoxicidad suele manifestarse con elevación asintomática de las transaminasas, pudiendo progresar a daño hepático o insuficiencia hepática aguda.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente o infección viral hepática aguda podrían tener un mayor riesgo de daño hepático grave agudo <sup>[2, 3]</sup>.

La frecuencia descrita en las fichas técnicas de este producto a nivel internacional en base a los ensayos clínicos pivotaes es de 31% de aumento de las transaminasas clínicamente asintomático por encima de 2 veces del límite superior de la normalidad (LSN), sin elevación significativa de la bilirrubina <sup>[2, 3]</sup>.

En la fase de comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda grave y recientemente se han notificado dos casos mortales. En los dos casos se identificó una elevación asintomática de transaminasas dentro de las 2 primeras semanas tras la administración del medicamento. A las 5-6 semanas, (aproximadamente, 1-2 semanas tras comenzar a reducirse los corticosteroides), comenzaron las manifestaciones clínicas con una nueva elevación de transaminasas y un rápido deterioro de la función hepática, agravamiento de la situación clínica, y fallecimiento de los pacientes a las 6-7 semanas de la perfusión <sup>[2, 3]</sup>.

El mecanismo subyacente podría estar relacionado con una respuesta inmunitaria innata y/o adaptativa al vector viral. Dado este mecanismo inmunitario, se recomienda la administración de corticosteroides en régimen profiláctico <sup>[2, 3]</sup>.

Según los datos disponibles en el Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Uppsala, al 17 de agosto de 2023, habían reportados un total de 1678 casos de eventos adversos, de los cuales 148 (4%) corresponden a trastornos hepatobiliares, incluyendo elevación de las enzimas hepáticas (64 reportes) <sup>[4]</sup>.

Por los motivos anteriormente descritos, la AEMPS establece nuevas recomendaciones sobre el control de la función hepática de los pacientes en tratamiento con este medicamento, intensificando el control y ampliando los parámetros que deben determinarse antes y luego de administrado el medicamento. Además, se han introducido nuevas recomendaciones sobre la pauta de reducción del régimen profiláctico con corticosteroides dependiendo de los resultados de las pruebas de función hepática <sup>[1]</sup>.

Las **recomendaciones** se muestran en el siguiente recuadro <sup>[1]</sup>:

- Antes de administrar la perfusión, determinar los niveles de albúmina, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, y el INR, además de transaminasas (ALT, AST) y bilirrubina total.
- Después de la perfusión se recomienda monitorizar la función hepática (AST, ALT, y bilirrubina total), durante al menos 3 meses, con una frecuencia semanal durante el primer mes, y también durante todo el período de reducción gradual de corticosteroides, seguido de controles cada dos semanas durante otro mes.
- Los corticosteroides no deben reducirse hasta que los niveles de ALT y AST sean inferiores a 2 veces el límite superior normal y los demás parámetros de función hepática vuelvan a normalizarse (por ejemplo bilirrubina total).

### **¿Qué hacer con esta información?**

Se alienta a los médicos prescriptores a seguir las recomendaciones de la AEMPS de monitoreo de la función hepática en pacientes que reciban onasemnogén abeparvovec.

A su vez, se recalca la importancia de explicar a los pacientes la realización de consulta médica precoz en caso de aparición de síntomas sugestivos de daño hepático, y por parte de los profesionales sanitarios realizar una farmacovigilancia espontánea de este medicamento, mediante la notificación espontánea de eventos adversos ante el Ministerio de Salud Pública (MSP).

Se recomienda consulta con gastroenterólogo o hepatólogo pediátrico en casos pertinentes, por ejemplo, frente a una inadecuada respuesta a corticoides. Asimismo, en estos casos se debe valorar un ajuste posológico, aumentando la duración y/o la dosis.

Informar a las personas cuidadoras sobre el riesgo de daño hepático grave y la necesidad de un control periódico de la función hepática.

Onasemnogén abeparvovec presenta una advertencia triángulo negro en la ficha técnica por lo que está sujeto a seguimiento adicional.

Dado que es un medicamento nuevo (aún no comercializado en Uruguay) con indicación en una patología poco frecuente y con un precio muy elevado que limita su accesibilidad, la caracterización de su perfil de riesgo está en desarrollo. Es posible que surjan nuevos efectos adversos asociados, en la medida que se amplíe su uso, por ejemplo, a otros rangos etarios.

*En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:*

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

### **Referencias bibliográficas:**

[1] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de seguridad: Onasemnogén abeparvovec (▼Zolgensma): nuevas recomendaciones de control de la función hepática. 2023.

[2] European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Zolgensma ®. Consultado agosto 2023. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_es.pdf)

[3] Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica Zolgensma ®. Consultado agosto 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>

[4] VigiAccess Uppsala Monitoring Centre. Disponible: <http://www.vigiaccess.org/>