

18. marts 2021

▼ **Zolgensma (onasemnogene abeparvovec): Risiko for trombotisk mikroangiopati**

Kære Sundhedsperson,

Novartis Gene Therapies EU Limited ønsker efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen at informere dig om risikoen for trombotisk mikroangiopati (TMA) efter behandling med Zolgensma (onasemnogene abeparvovec).

Resumé:

- TMA er blevet rapporteret hos patienter med spinal muskelatrofi (SMA) behandlet med onasemnogene abeparvovec, særligt i de første uger efter behandlingen.
- TMA er en akut og livstruende tilstand, som er karakteriseret ved trombocytopeni, hæmolytisk anæmi og akut nyreskade.
- Det er nu nødvendigt at udføre kreatininmåling og fuld blodtælling (inklusive hæmoglobin-niveau og trombocytaltal), inden administration af onasemnogene abeparvovec som et supplement til de nuværende anbefalede baseline laboratorietests.
- Trombocytallene bør monitoreres tæt i ugen efter infusionen og regelmæssigt derefter. I tilfælde af trombocytopeni, bør der foretages yderligere vurdering inklusive tests til diagnosticering af hæmolytisk anæmi og nedsat nyrefunktion.
- Hvis patienter udviser tegn, symptomer eller laboratoriefund, forenelige med TMA, bør en specialist konsulteres og multidisciplinær rådgivning søges og TMA bør straks håndteres, som klinisk indiceret.
- Omsorgspersoner bør informeres om tegn og symptomer på TMA (f.eks. blå mærker, krampeanfald og oliguri) og bør rådgives om at søge akut lægehjælp, hvis sådanne symptomer opstår.

Baggrund for sikkerhedsbekymringen

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) er indiceret til behandling af spinal muskelatrofi. Den samlede kumulative eksponering er per dags dato på omtrent 800 patienter.

TMA repræsenterer en bred gruppe af sygdomme, som inkluderer hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) og trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP). Incidensen af TMA hos børn, er overordnet estimeret til kun at være et par tilfælde per million per år.

TMA diagnosticeres ved tilstedeværelsen af trombocytopeni, hæmolytisk anæmi og akut nyreskade og opstår på grund af dysregulering og/eller overaktivering af komplementsystemets alternative aktiveringsvej. Ætiologien kan være genetisk eller erhvervet. TMA kan behandles og kan kureres med rettidige og korrekte interventioner. Det er vigtigt at øge opmærksomheden omkring TMA hos patienter, som modtager behandling med onasemnogene abeparvovec.

Blandt omkring 800 behandlede patienter, er der indtil videre i alt blevet rapporteret fem bekræftede tilfælde af TMA hos patienter i alderen 4-23 måneder efter behandling med onasemnogene abeparvovec.

I disse fem tilfælde, udviklede TMA sig indenfor 6-11 dage efter infusionen med onasemnogene abeparvovec. Symptomerne inkluderede opkastning, hypertension, oliguri/anuri og/eller ødem. Laboratoriedata viste trombocytopeni, øget serumkreatinin, proteinuri og/eller hæmaturi og hæmolytisk anæmi (nedsat hæmoglobin niveau med fragmentering af de røde blodceller i en smear af perifert blod). To af patienterne havde yderligere infektioner og begge var for nylig (indenfor 2-3 uger efter administration af onasemnogene abeparvovec) blevet vaccineret. Information om hvordan planlægning af administration af vaccinationer i forhold til Zolgensma er beskrevet i produktinformationen.

I den akutte fase responderede alle patienter godt på de medicinske behandlinger inklusiv plasmaferese, systemiske kortikosteroider, transfusioner og understøttende behandling. To patienter gennemgik renalsubstitutionsbehandling (hæmodialyse eller hæmofiltration). Seks uger efter hændelsen, døde den ene af patienterne, som krævede renalsubstitutionsbehandling (hæmofiltration).

Produktinformationen for onasemnogene abeparvovec vil blive opdateret så den afspejler risikoen for TMA og giver monitoreringsråd for rettidig opdagelse af TMA og yderligere rådgiver omsorgspersoner omkring nødvendigheden af at søge akut lægehjælp, hvis tegn og symptomer på TMA opstår.

Indberetning af bivirkninger

Sundhedspersoner bør indberette alle formodede bivirkninger som er forbundet med brugen af onasemnogene abeparvovec i overensstemmelse med de lokale krav via det nationale rapporteringssystem til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Telefon: +45 44 88 95 95

For at øge sporbarheden af biologiske lægemidler, bør navn og batch nummer af det administrerede lægemiddel registreres tydeligt.

▼ Zolgensma er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger hurtigst muligt.

Virksomhedens kontaktoplysninger

Novartis Gene Therapies EU Limited
medinfoemea.gtx@novartis.com
Tel. +353 (1) 566 2364

Med venlig hilsen



Anne-Marie Grauholt
Head of Medical Affairs Nordic
Novartis Gene Therapies EU Limited

Referencer

Bérangère S, Joly X, Long Zheng, et al (2018). Understanding thrombotic microangiopathies in children. *Intensive Care Med.*, Sep;44(9):1536–1538.

Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, Goedeker NL, Dharnidharka VR, Dandamudi R, Reyna SP. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *J Pediatr.* 2020 Nov 28:S0022-3476(20)31466-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054. Epub ahead of print. PMID: 33259859.

Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, et al. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 2014;3(2):34–45.

Joly BS, Zheng XL, Veyradier A. Understanding thrombotic microangiopathies in children. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1536–1538.

Wijngaarde CA, Huisman A, Wadman RI, et al. Abnormal coagulation parameters are a common non-neuromuscular feature in patients with spinal muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(2):212–214.