



Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec): Risiko einer Thrombotischen Mikroangiopathie

18. März 2021

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchte Novartis Gene Therapies EU Limited Sie über das Risiko einer Thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) nach der Behandlung mit Zolgensma (Onasemnogen-Abeparvovec) informieren:

Zusammenfassung

- Bei Patienten mit Spinaler Muskelatrophie (SMA), die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, wurde eine Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) berichtet, die insbesondere in den ersten Wochen nach der Behandlung auftrat.
- Die TMA ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung, die durch Thrombozytopenie, hämolytische Anämie und akute Nierenschädigung gekennzeichnet ist.
- Vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sind nun zusätzlich zu den derzeit empfohlenen Laboruntersuchungen auch die Bestimmung des Kreatininwertes sowie ein großes Blutbild (einschließlich Hämoglobin und Thrombozytenzahl) erforderlich.
- Die Thrombozytenzahl sollte in der Woche nach der Infusion engmaschig kontrolliert und danach regelmäßig überwacht werden. Im Falle einer Thrombozytopenie sollten weitere Untersuchungen einschließlich diagnostischer Tests auf hämolytische Anämie und Nierenfunktionsstörung durchgeführt werden.
- Wenn Patienten Anzeichen, Symptome oder Laborbefunde aufweisen, die auf eine TMA hindeuten, sollte direkt fachärztlicher und multidisziplinärer Rat in spezialisierten Zentren eingeholt werden und die TMA sollte unverzüglich wie klinisch angezeigt behandelt werden.
- Betreuungspersonen sollten über Anzeichen und Symptome einer TMA (z. B. Blutergüsse, Krampfanfälle, Oligurie) informiert werden und sollten angewiesen werden, sich beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich in ärztliche Notfallbehandlung zu begeben.

Hintergrund der Sicherheitsbedenken

Zolgensma (Onasemnogen-Abeparvovec) ist zugelassen zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA). Bis heute wurden weltweit etwa 800 Patienten behandelt.

Die TMA stellt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, zu denen das Hämolytische Urämische Syndrom (HUS) sowie die Thrombotische Thrombozytopenische Purpura (TTP) gehören. Die Inzidenz von TMA bei Kindern wird insgesamt auf wenige Fälle pro eine Million im Jahr geschätzt.

Die Diagnosestellung einer TMA erfolgt durch den Nachweis einer Thrombozytopenie, hämolytischen Anämie und akuten Nierenschädigung und tritt aufgrund einer Dysregulation und/oder einer übermäßigen Aktivierung des Komplementsystems auf. Ihre Ätiologie kann genetisch bedingt oder erworben sein. Die TMA ist behandelbar und kann durch rechtzeitige und angemessene Therapie geheilt werden. Es ist wichtig, das Bewusstsein für das mögliche Auftreten einer TMA bei mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten zu schärfen.

Insgesamt wurden bisher, unter den ungefähr 800 behandelten Patienten, fünf bestätigte Fälle von TMA bei Patienten im Alter von 4 bis 23 Monaten nach der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gemeldet.

In diesen fünf Fällen entwickelte sich die TMA innerhalb von 6 bis 11 Tagen nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec. Die Patienten präsentierten sich mit Erbrechen, erhöhtem Blutdruck, Oligurie/Anurie und/oder Ödemen. Die Laborwerte zeigten Thrombozytopenie, erhöhtes Serumkreatinin, Proteinurie und/oder Hämaturie sowie hämolytische Anämie (verringertes Hämoglobin mit Schistozytose im peripheren Blutaussstrich). Zwei der Patienten hatten zusätzlich Infektionen und beide waren kürzlich (innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec) geimpft worden. Informationen zur Planung von Impfungen unter Zolgensma finden Sie in der Produktinformation.

In der akuten Phase sprachen alle Patienten gut auf medizinische Interventionen wie Plasmapherese, systemische Kortikosteroide, Transfusionen und unterstützende Behandlungen an. Zwei Patienten erhielten eine Dialyse (Hämodialyse oder Hämofiltration). Ein Patient, der eine Dialyse (Hämofiltration) benötigte, verstarb 6 Wochen nach dem Ereignis.

Die Produktinformation für Onasemnogen-Abeparvovec wird aktualisiert, um das Risiko einer TMA widerzuspiegeln, Empfehlungen von Kontrolluntersuchungen zur frühzeitigen Erkennung einer TMA zur Verfügung zu stellen und die Betreuungspersonen über die Notwendigkeit zu informieren, sich beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer TMA unverzüglich in ärztliche Notfallbehandlung zu begeben.

Aufforderung zur Meldung

Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec gemäß den nationalen Anforderungen über das nationale Spontanmeldesystem an das

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Telefon: +49 (0)6103 77 0

Fax: +49 (0) 6103 77 1234

Website: www.pei.de

E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu gewährleisten, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts dokumentiert werden.

▼ Zolgensma unterliegt einer zusätzlichen Überwachung, um eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit zu ermöglichen. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung so bald wie möglich zu melden.

Kontaktstelle des Unternehmens

Abteilung für Medizinische Information, EMEA
Novartis Gene Therapies
+49 069 945189449
medinfoemea.gtx@novartis.com

Mit freundlichen Grüßen

Novartis Gene Therapies

gez. Dr. Andrea Hofmaier
General Manager/Vice President Germany

gez. Dr. Uwe Ernst
Head of Medical Affairs Germany
Executive Regional Medical Director

Referenzen

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.