



18 maart 2021

**Belangrijke risico-informatie: Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) – risico op thrombotische microangiopathie**

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europeese Medicijnagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Novartis Gene Therapies u informeren over het risico op thrombotische microangiopathie (TMA) na behandeling met Zolgensma (onasemnogene abeparvovec).

**Samenvatting**

- **Thrombotische microangiopathie (TMA) is gemeld bij patiënten met spinale musculaire atrofie (SMA) die werden behandeld met onasemnogene abeparvovec. TMA ontstond met name in de eerste weken na de behandeling.**
- **TMA is een acute en levensbedreigende aandoening, die wordt gekenmerkt door trombocytopenie, hemolytische anemie en acuut nierfalen.**
- **Controle van creatinine en volledig bloedbeeld (waaronder hemoglobine en trombocytentelling) is nu vereist voorafgaand aan de toediening van onasemnogene abeparvovec. Dit is in aanvulling op de momenteel aanbevolen laboratoriumtesten bij baseline.**
- **Het aantal bloedplaatjes moet in de week na de infusie en daarna regelmatig worden gecontroleerd. In het geval van trombocytopenie moet verder worden getest op hemolytische anemie en nierfunctiestoornissen.**
- **Als patiënten klachten, verschijnselen of laboratoriumresultaten vertonen die wijzen op TMA, moet direct in multidisciplinair verband overlegd worden, en moet TMA onmiddellijk behandeld worden zoals klinisch geïndiceerd.**
- **Ouders/verzorgers moeten worden geïnformeerd over klachten en symptomen van TMA (bijv. blauwe plekken, epileptische aanvallen, oligurie) en moeten worden geadviseerd om dringend medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden.**

**Aanvullende informatie**

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) is geïndiceerd voor de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA). Wereldwijd zijn er tot op heden ongeveer 800 patiënten blootgesteld.

TMA vertegenwoordigt een diverse groep aandoeningen, waartoe ook het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) en thrombotische trombocytopenische purpura (TTP) behoren. De incidentie van TMA bij kinderen in het algemeen wordt geschat op slechts enkele gevallen per miljoen per jaar.

TMA wordt gediagnosticeerd door de aanwezigheid van trombocytopenie, hemolytische anemie en acuut nierfalen, en treedt op door een ontregeling en/of overmatige activering van de alternatieve route van het complementsysteem. De etiologie kan genetisch of verworven zijn. TMA is behandelbaar en de patiënt kan bij tijdige en juiste interventie herstellen. Het is belangrijk om alert te zijn op TMA bij patiënten die behandeld worden met onasemnogene abeparvovec.

In totaal zijn tot dusver vijf bevestigde gevallen van TMA bij patiënten van 4 tot 23 maanden oud gemeld na behandeling met onasemnogene abeparvovec, van de ongeveer achthonderd behandelde patiënten.

In deze vijf gevallen ontwikkelde de TMA zich binnen 6 tot 11 dagen na infusie van onasemnogene abeparvovec. De kenmerken waren braken, hypertensie, oligurie/anurie en/of oedeem. De laboratoriumgegevens duiden op trombocytopenie, een verhoogd serumcreatinine, proteïnurie en/of hematurie en hemolytische anemie (verlaagd hemoglobine met schistocytose op perifere bloeduitstrijkjes). Twee van de patiënten hadden ook infecties. Beide patiënten waren onlangs (binnen 2-3 weken na de toediening van onasemnogene abeparvovec) gevaccineerd. Informatie over het plannen van de toediening van vaccins wordt beschreven in de Zolgensma productinformatie.

In de acute fase reageerden alle patiënten goed op medische interventies, waaronder plasmafereze, systemische corticosteroiden, transfusies en ondersteunende zorg. Twee patiënten ondergingen niervervangende therapie (hemodialyse of hemofiltratie). Helaas overleed een patiënt, die niervervangende therapie (hemofiltratie) nodig had, 6 weken na het voorval.

De productinformatie voor onasemnogene abeparvovec zal worden aangepast om het risico op TMA aan te geven en om advies te geven voor monitoring van de patiënt en tijdige herkenning van TMA. Het wordt tevens aanbevolen om ouders/verzorgers te informeren over de noodzaak om direct medische hulp in te roepen als er klachten en verschijnselen van TMA optreden.

#### **Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **Contactinformatie**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Zolgensma, kunt u contact opnemen met Novartis Gene Therapies Medical Information, te bereiken via telefoonnummer +353 1 566 2364, of via [medinfoemea.gtx@novartis.com](mailto:medinfoemea.gtx@novartis.com).

Met vriendelijke groeten,

Novartis Gene Therapies

Executive Regional Medical Director Benelux

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: Gezondheidszorgbeoefenaars betrokken bij Early Access Programma's voor Zolgensma.

Lijst van literatuurreferenties:

- 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, Goedecker 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.