

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

18 Marzo 2021

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec): Rischio di microangiopatia trombotica

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In accordo con l'Agazia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agazia Italiana del Farmaco (AIFA), Novartis Gene Therapies EU Limited desidera informarla sul rischio di microangiopatia trombotica (TMA) a seguito del trattamento con Zolgensma (onasemnogene abeparvovec).

Sintesi

- La microangiopatia trombotica (TMA) è stata riportata in pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (SMA) trattati con onasemnogene abeparvovec, in particolare durante le prime settimane successive al trattamento.
- La TMA è una condizione acuta e che mette a rischio la vita caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica e danno renale acuto.
- Gli esami della creatinina ed emocromo completo (inclusa l'emoglobina e la conta piastrinica) sono ora necessari prima della somministrazione di onasemnogene abeparvovec, in aggiunta agli esami di laboratorio attualmente raccomandati al basale.
- La conta piastrinica deve essere monitorata attentamente nella settimana successiva all'infusione e regolarmente a seguire. In caso di trombocitopenia, deve essere effettuata una ulteriore valutazione che include test diagnostici per l'anemia emolitica e la disfunzione renale.
- Se i pazienti presentano segni, sintomi o risultati di laboratorio indicativi della TMA, è opportuno ricercare una consulenza specialistica diretta e multidisciplinare, e questa condizione deve essere gestita immediatamente secondo indicazione clinica.
- Chi si prende cura del paziente deve essere informato riguardo ai segni e ai sintomi della TMA (ad es. lividi, convulsioni, oliguria) e deve essere istruito a chiedere assistenza medica urgente se si verificano tali sintomi.

Informazioni sul rischio per la sicurezza

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) è indicato per il trattamento della atrofia muscolare spinale (SMA). L'esposizione cumulativa globale ad oggi è approssimativamente di 800 pazienti.

La TMA rappresenta un gruppo eterogeneo di condizioni, che include la sindrome uremica emolitica (HUS) e la porpora trombotica trombocitopenica (TTP). Si stima che l'incidenza generale della TMA nei bambini sia soltanto di pochi casi/milione/anno.

La TMA viene diagnosticata dalla presenza di trombocitopenia, anemia emolitica e danno renale acuto, e si verifica a causa della disregolazione e/o eccessiva attivazione della via alternativa del complemento. La sua eziologia può essere genetica o acquisita. La TMA è curabile e può essere risolta con interventi tempestivi ed adeguati. E' importante avere una maggiore consapevolezza sulla TMA per i pazienti in trattamento con onasemnogene abeparvovec.

Finora sono stati riportati in totale cinque casi confermati di TMA in pazienti di età compresa tra 4 e 23 mesi dopo il trattamento con onasemnogene abeparvovec, su approssimativamente ottocento pazienti trattati.

In questi cinque casi, la TMA si è sviluppata entro 6-11 giorni dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec. Le caratteristiche presentate includevano vomito, ipertensione, oliguria/anuria e/o edema. I dati di laboratorio hanno rivelato trombocitopenia, creatinina sierica elevata, proteinuria e/o ematuria e anemia emolitica (riduzione dell'emoglobina con schistocitosi su striscio di sangue periferico). Due dei pazienti hanno presentato anche infezioni, ed entrambi erano stati vaccinati di recente (entro 2-3 settimane dopo la somministrazione di onasemnogene abeparvovec). Le informazioni su come programmare la somministrazione delle vaccinazioni nei pazienti trattati con Zolgensma sono riportate nelle informazioni del prodotto.

Durante la fase acuta, tutti i pazienti hanno risposto bene agli interventi medici inclusi plasmferesi, corticosteroidi sistemici, trasfusioni e cure di supporto. Due pazienti sono stati sottoposti a terapia di sostituzione renale (emodialisi ed emofiltrazione). Sfortunatamente un paziente che richiedeva terapia di sostituzione renale (emofiltrazione), è deceduto 6 settimane dopo l'evento.

Le informazioni del prodotto per onasemnogene abeparvovec saranno aggiornate per tenere conto del rischio di TMA, e per fornire sia informazioni relative al monitoraggio volto al riconoscimento tempestivo della TMA, che l'avvertenza di informare coloro i quali si prendono cura dei pazienti della necessità di richiedere assistenza medica urgente se si verificano segni e sintomi di TMA.

Invito alla segnalazione

Segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di onasemnogene abeparvovec in conformità con i requisiti nazionali tramite il sistema nazionale di segnalazione a:

Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

▼ Zolgensma è sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Riferimenti bibliografici

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.