

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Warszawa, 15/03/2021

Zolgensma (onasemnogen abeparwówek): Ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej

Szanowni Państwo,

Firma Novartis Gene Therapies EU Limited w porozumieniu z Europejską Agencją Leków i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragnie poinformować Państwa o ryzyku wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA) po leczeniu produktem leczniczym Zolgensma (onasemnogen abeparwówek).

Podsumowanie

- Występowanie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) zgłaszano u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) leczonych onasemnogenem abeparwówek, zwłaszcza w pierwszych tygodniach po leczeniu.
- TMA jest ostrym, zagrażającym życiu stanem charakteryzującym się występowaniem małopłytkowości, niedokrwistości hemolitycznej i ostrego uszkodzenia nerek.
- Od teraz konieczne jest badanie stężenia kreatyniny i morfologii krwi (w tym oznaczenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek) przed podaniem onasemnogenu abeparwówek, dodatkowo do obecnie zalecanych wyjściowych badań laboratoryjnych.
- Liczbę płytek krwi należy ściśle monitorować w tygodniu po infuzji, a później w regularnych odstępach czasu. W przypadku wystąpienia małopłytkowości należy przeprowadzić dalszą ocenę, w tym diagnostykę w kierunku niedokrwistości hemolitycznej i zaburzeń czynności nerek.
- Jeśli pacjent wykazuje objawy przedmiotowe, podmiotowe lub wyniki badań laboratoryjnych sugerujące TMA, należy zasięgnąć bezpośredniej porady specjalisty i zespołu wielodyscyplinarnego, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie w ramach leczenia TMA, stosownie do wskazań klinicznych.
- Należy poinformować opiekunów o przedmiotowych i podmiotowych objawach TMA (np. występowaniu siniaków, napadów drgawkowych, skąpomocz) i doradzić im pilne zgłoszenie się po pomoc medyczną, jeśli takie objawy wystąpią.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) jest wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). Dotychczas łączna liczba pacjentów, którzy otrzymali lek wynosi około 800.

TMA to zróżnicowana grupa zaburzeń, które obejmują zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *haemolytic uraemic syndrome*, HUS) i zakrzepową plamicę małopłytkową (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP). Szacuje się, że częstość występowania TMA u wszystkich dzieci to zaledwie kilka przypadków na milion dzieci rocznie.

Rozpoznanie TMA opiera się na stwierdzeniu małopłytkowości, niedokrwistości hemolitycznej i ostrego uszkodzenia nerek, a jej występowanie jest wynikiem deregulacji i (lub) nadmiernej aktywacji alternatywnego szlaku dopełniacza. TMA może mieć etiologię genetyczną lub być zaburzeniem nabytym. TMA poddaje się leczeniu i może ustąpić na skutek właściwych interwencji podjętych w odpowiednim czasie. Ważna jest zwiększona świadomość dotycząca możliwego wystąpienia TMA u pacjentów otrzymujących onasemnogen abeparwovek.

Dotychczas po leczeniu onasemnogenem abeparwovek zgłoszono łącznie pięć potwierdzonych przypadków TMA u pacjentów w wieku 4-23 miesięcy, spośród około ośmiuset leczonych pacjentów.

W tych pięciu przypadkach TMA wystąpiła w ciągu 6-11 dni po infuzji onasemnogenu abeparwovek. Objawy występujące u pacjentów obejmowały wymioty, nadciśnienie, skąpomocz/bezmocz i (lub) obrzęki. Badania laboratoryjne ujawniły występowanie małopłytkowości, zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy, białkomoczu i (lub) krwimoczu oraz niedokrwistości hemolitycznej (zmniejszonego stężenia hemoglobiny ze schistocytozą w rozmazie krwi obwodowej). U dwóch pacjentów występowały także zakażenia i obaj oni otrzymali w ostatnim czasie szczepionki (w ciągu 2-3 tygodni po podaniu onasemnogenu abeparwovek). Informacje o tym, jak planować podanie szczepionek u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zolgensma opisano w drukach informacyjnych produktu.

W ostrej fazie choroby wszyscy pacjenci dobrze odpowiedzieli na interwencje medyczne obejmujące plazmaferezę, podanie kortykosteroidów układowych, transfuzje i leczenie podtrzymujące. Dwóch pacjentów poddano terapii nerkozastępczej (hemodializie lub hemofiltracji). Niestety, jeden pacjent wymagający terapii nerkozastępczej (hemofiltracji) zmarł po 6 tygodniach od zdarzenia.

Druki informacyjne onasemnogenu abeparwovek zostaną zaktualizowane w taki sposób, by uwzględniały ryzyko TMA, porady dotyczące monitorowania w celu odpowiednio wczesnego wykrycia TMA i zalecenie poinformowania opiekunów o konieczności pilnego zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów TMA.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub bezpośrednio do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmy Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów

tel.: (22) 375 48 80, faks: (22) 375 47 50

e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

▼ Produkt leczniczy Zolgensma podlega dodatkowemu monitorowaniu, aby umożliwić szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego są proszone o jak najszybsze zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych.

Dane kontaktowe firmy

W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji, prosimy o kontakt z firmą Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

tel. 22 375 48 88, fax 22 375 47 00

Dyrektor Medyczny
Piotr Czerkies

Piśmiennictwo

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.