

## Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus

2021-03-18

### **Zolgensma (onasemnogenas abeparvovekas): trombinės mikroangiopatijos pasireiškimo rizika**

Gerbiamas sveikatos priežiūros specialiste,

Novartis Gene Therapies EU Limited bendrovė, suderinusi su Europos vaistų agentūra ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (VVKT), norėtų Jus informuoti apie trombinės mikroangiopatijos (TMA) pasireiškimo riziką po gydymo *Zolgensma* (onasemnogenas abeparvovekas).

#### **Santrauka**

- Spinaline raumenų atrofija (SRA) sergantiems ir onasemnogenu abeparvoveku gydytiems pacientams buvo nustatyta trombinės mikroangiopatijos (TMA) atvejų, ypatingai per pirmąsias kelias savaites po gydymo.
- TMA yra ūminė ir gyvybei pavojų kelianti būklė, kuriai būdinga trombocitopenija, hemolizinė anemija ir ūminė inkstų pažeidimas.
- Be šiuo metu rekomenduojamų pradinių laboratorinių tyrimų nuo šiol prieš pradėdant skirti onasemnogeno abeparvoveko reikia atlikti kreatinino kiekio ir bendrąjį kraujo tyrimą (įskaitant hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus nustatymą).
- Trombocitų skaičių reikia atidžiai tirti pirmąją savaitę po vaistinio preparato infuzijos ir reguliariai vėliau. Pasireiškus trombocitopenijai, reikia atlikti išsamius tyrimus, įskaitant hemolizinę anemiją ir inkstų funkcijos sutrikimą galinčius parodyti diagnostinius tyrimus.
- Jeigu pasireiškia įtariamų TMA požymių, simptomų ar laboratorinių rodmenų, pacientus reikia nukreipti atitinkamo specialisto konsultacijai ir organizuoti daugiadalykį aptarimą, o TMA reikia pradėti nedelsiant gydyti kaip kliniškai reikalinga.
- Pacientų globėjus reikia informuoti apie galimus TMA požymius ir simptomus (pvz., kraujosruvas, traukulius, oliguriją) ir jiems reikia nurodyti, kad pasireiškus tokiems simptomams nedelsiant kreiptųsi medicininės pagalbos.

## **Saugumo informacijos pagrindimas**

*Zolgensma* (onasemnogenas abeparvovekas) skirtas spinaline raumenų atrofija (SRA) sergantiems pacientams gydyti. Iki šiol bendroji kumuliacinė vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug 800 pacientų.

TMA yra sutrikimas, jungiantis skirtingas būkles, kurios apima hemolizinį ureminį sindromą (HUS) ir trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP). Apskaičiuota, kad bendrasis TMA pasireiškimo dažnis vaikams yra tik keli atvejai milijonui vaikų per metus.

TMA diagnozuojama nustatius trombocitopeniją, hemolizinę anemiją ir ūminę inkstų pažeidimą. Ši būklė pasireiškia dėl alternatyvių komplemento mechanizmų reguliacijos sutrikimo ir (arba) per stipraus jų aktyvinimo. Jos priežastis gali būti genetinė arba įgyta. TMA yra pagydoma būklė ir gali išnykti laiku paskyrus tinkamą gydymą. Svarbu būti budriems ir stebėti onasemnogenu abeparvoveku gydomus pacientus dėl galimo TMA pasireiškimo.

Iki šiol po skirto gydymo onasemnogenu abeparvoveku buvo patvirtinti iš viso penki TMA atvejai 4-23 mėnesių amžiaus pacientams, kai vaistinio preparato vartojo iš viso maždaug aštuoni šimtai pacientų.

Šiais penkiais atvejais TMA pasireiškė per 6-11 dienų nuo onasemnogeno abeparvoveko infuzijos. Pacientams pasireiškė tokie požymiai: vėmimas, hipertenzija, oligurija ar anurija ir (arba) edema. Laboratoriniais tyrimais buvo nustatyta trombocitopenija, padidėjęs kreatinino kiekis serume, proteinurija ir (arba) hematurija bei hemolizinė anemija (sumažėjusi hemoglobino koncentracija su šistocitoze periferinio kraujo tepinėlyje). Dviems iš šių pacientų taip pat nustatyta infekcija, ir jie abu neseniai (per 2-3 savaites po onasemnogeno abeparvoveko skyrimo) buvo paskiepyti. Informacija apie tai, kaip planuoti pacientų skiepimą skiriant *Zolgensma*, pateikta vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

Ūminėje fazėje visiems pacientams buvo veiksmingos medicininės intervencijos priemonės, įskaitant plazmaferezę, sisteminio poveikio kortikosteroidus, kraujo perpylimą ir palaikomojo gydymo priemones. Dviems pacientams buvo skirta pakaitinė inkstų terapija (hemodializė ar hemofiltracija). Deja, vienas pacientas, kuriam prireikė pakaitinės inkstų terapijos (hemofiltracijos), mirė praėjus 6 savaitėms nuo reiškinio pasireiškimo pradžios.

Onasemnogeno abeparvoveko informaciniai dokumentai bus atnaujinti, siekiant nurodyti galimą TMA pasireiškimo riziką bei pateikti patarimus dėl pacientų būklės stebėjimo, kad būtų laiku atpažintas TMA pasireiškimas, ir raginimą informuoti pacientų globėjus apie būtinybę nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pacientui pasireikštų TMA požymių ar simptomų.

## **Raginimas teikti pranešimus**

Prašytume pranešti apie visus įtariamų su onasemnogeno abeparvoveko vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų atvejus, vadovaujantis vietiniais teisės aktų reikalavimais.

Apie nepageidaujamą reakciją į vaistą galima pranešti šiais būdais:

1. Tiesiogiai internetu, prisijungus <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv> ir užpildant formą.
2. Užpildant pranešimo formą, skirtą specialistams, ir atsiunčiant ją:

- el. paštu [NepageidaujamaR@vkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vkt.lt);
- paštu, adresu Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius;
- nemokamu faksu (8-800) 201 31

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

▼ Vykdoma papildoma *Zolgensma* stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas.

### ***Bendrovės kontaktiniai duomenys***

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas, Upės g. 19, 08128 Vilnius, Lietuva.

Tel: +370 5 269 16 50

Pagarbiai, Gerda Viliūnė

Neurologijos frančizės medicinos vadovė Baltijos šalims

### ***Nuorodos***

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.