

CAVE !

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

Datum: 18. 3. 2021

Zolgensma (onasemnogen abeparvovek): Riziko trombotické mikroangiopatie

Vážená paní doktorko, Vážený pane doktore,

Společnost Novartis Gene Therapies EU Limited po dohodě s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky a Státním ústavem pro kontrolu léčiv by vás chtěla informovat o riziku trombotické mikroangiopatie (TMA) po léčbě přípravkem Zolgensma (onasemnogen abeparvovek).

Shrnutí problematiky

- U pacientů se spinální svalovou atrofií (SMA) léčených onasemnogen abeparvovekem byla hlášena trombotická mikroangiopatie (TMA), a to zejména v prvních týdnech po léčbě.
- TMA je akutní a život ohrožující stav charakterizovaný trombocytopenií, hemolytickou anemií a akutním poškozením ledvin.
- Kromě současného doporučeného základního laboratorního vyšetření je nyní před podáním onasemnogen abeparvoveku vyžadováno stanovení kreatininu a kompletního krevního obrazu (včetně hemoglobinu a počtu krevních destiček).
- Počty krevních destiček by měly být v týdnu po infuzi a pravidelně poté pečlivě sledovány. V případě trombocytopenie je třeba provést další vyšetření, včetně diagnostiky hemolytické anemie a renální dysfunkce.
- Pokud pacienti vykazují známky, příznaky nebo laboratorní nálezy svědčící pro TMA, je třeba vyhledat přímé odborné a multidisciplinární poradenství a TMA by měla být okamžitě léčena podle klinické indikace.
- Pečovatelé by měli být informováni o známkách a projevech TMA (jako jsou modřiny, záchvaty, oligurie) a měli by být poučeni, aby vyhledali neodkladnou lékařskou péči, pokud se takové příznaky objeví.

Další informace o bezpečnostní otázce a následná doporučení

Přípravek Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) je indikován k léčbě spinální svalové atrofie (SMA). Celková kumulativní expozice zahrnuje k dnešnímu dni přibližně 800 pacientů.

TMA představuje různorodou skupinu stavů, mezi které patří hemolyticko-uremický syndrom (HUS) a trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Výskyt TMA u dětí se celkově odhaduje pouze na několik případů/milion/rok.

TMA je diagnostikována přítomností trombocytopenie, hemolytické anemie a akutního poškození ledvin a vyskytuje se v důsledku dysregulace a/nebo nadměrné aktivace

alternativní cesty komplementu. Její etiologie může být genetická nebo získaná. TMA je léčitelná a je možné ji vyřešit včasnými a správnými zásahy. Je důležité zvýšit povědomí o TMA u pacientů léčených onasemnogen abeparvovekem.

Celkem bylo dosud po léčbě onasemnogen abeparvovekem hlášeno pět potvrzených případů TMA u pacientů ve věku 4–23 měsíců, z přibližně osmi set léčených pacientů.

V těchto pěti případech se TMA vyvinula během 6–11 dnů po infuzi onasemnogen abeparvoveku. Projevy zahrnovaly zvracení, hypertenzi, oligourii/anurii a/nebo edém. Laboratorní data odhalila trombocytopenii, zvýšený kreatinin v séru, proteinurii a/nebo hematurii a hemolytickou anemii (snížený hemoglobin se schistocytózou v nátěru periferní krve). Dva z pacientů také měli infekce a oba byli čerstvě očkováni (během 2–3 týdnů po podání onasemnogen abeparvoveku). Informace o tom, jak naplánovat podávání očkování spolu s přípravkem Zolgensma, jsou popsány v informacích o přípravku.

V akutní fázi všichni pacienti dobře reagovali na lékařské zákroky včetně plazmaferézy, podání systémových kortikosteroidů, transfuzí a podpůrné péče. Dva pacienti podstoupili renální substituční terapii (hemodialýzu nebo hemofiltraci). Bohužel jeden pacient, jehož stav vyžadoval renální substituční terapii (hemofiltraci), zemřel 6 týdnů od projevu TMA.

Informace o přípravku pro onasemnogen abeparvovek budou aktualizovány tak, aby odrážely riziko TMA a aby poskytly monitorovací poradenství pro včasné rozpoznání TMA, stejně jako rady informující pečovatele o nutnosti vyhledat neodkladnou lékařskou péči, pokud se objeví známky a příznaky TMA.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Nežádoucí účinky lze také hlásit společnosti Novartis na telefonní číslo +420 800 40 40 50 nebo na e-mailovou adresu farmakovigilance.cz@novartis.com.

- ▼ Přípravek Zolgensma podléhá dalšímu sledování, které má umožnit rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Kontaktní osoby společnosti Novartis s.r.o.

S případnými dotazy se prosím obračejte na zástupce medicínského oddělení (kontakty viz níže).

S pozdravem

MUDr. Jan Dohnal
Medical Lead Rare Diseases
Tel.: +420 225 775 111
Mobil: +420 721 969 705
jan.dohnal@novartis.com

PharmDr. Alice Paprskářová, Ph.D.
DRA Associate
Tel.: +420 225 775 111
Mobil: +420 771 129 165
alice.paprskarova@novartis.com

Reference

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.