

Μάρτιος 2021

## **Απευθείας Επικοινωνία προς τους Επαγγελματίες Υγείας**

### **▼ Onasemnogene aberavonoc: Κίνδυνος θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας**

Το onasemnogene aberavonoc τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αγαπητέ επαγγελματία υγείας,

Μετά από συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα ήθελε να σας ενημερώσει σχετικά με τον κίνδυνο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (ΤΜΑ) μετά τη θεραπεία με onasemnogene aberavonoc.

### **Περίληψη**

- Έχει αναφερθεί θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΤΜΑ) σε ασθενείς με νωτιαία μυϊκή ατροφία (SMA) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με onasemnogene aberavonoc, ιδιαίτερα τις πρώτες εβδομάδες μετά τη θεραπεία.
- Η ΤΜΑ είναι μία οξεία και απειλητική για τη ζωή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία και οξεία νεφρική βλάβη.
- Έλεγχος της κρεατινίνης και διενέργεια πλήρους εξέτασης αίματος (συμπεριλαμβανομένης της αιμοσφαιρίνης και των αιμοπεταλίων) απαιτούνται τώρα, πριν από τη χορήγηση του onasemnogene aberavonoc, επιπροσθέτως των τρεχόντων προτεινόμενων εργαστηριακών ελέγχων κατά την έναρξη της θεραπείας.
- Τα επίπεδα των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται στενά την εβδομάδα μετά την έγχυση και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια. Σε περίπτωση θρομβοπενίας, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων διαγνωστικών εξετάσεων για αιμολυτική αναιμία και νεφρική δυσλειτουργία.

- Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν σημεία, συμπτώματα ή εργαστηριακά ευρήματα που παραπέμπουν σε ΤΜΑ, θα πρέπει απευθείας να αναζητηθεί άμεση και διεπιστημονική συμβουλή, και η ΤΜΑ θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα, όπως ενδείκνυται κλινικά.
- Οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της ΤΜΑ (π.χ. μώλωπες, επιληπτικές κρίσεις, ολιγουρία) και θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να αναζητούν επείγουσα ιατρική φροντίδα εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

### ***Ιστορικό σχετικά με το ζήτημα ασφάλειας***

Το *onasemnogene aberavonoc* ενδείκνυται για τη θεραπεία της νωτιαίας μυϊκής ατροφίας (SMA). Η συνολική αθροιστική έκθεση αντιστοιχεί σε περίπου 800 ασθενείς μέχρι σήμερα.

Η ΤΜΑ αντιπροσωπεύει μία ποικιλόμορφη ομάδα παθήσεων, η οποία περιλαμβάνει αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS) και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP). Γενικά, στα παιδιά η συχνότητα εμφάνισης ΤΜΑ εκτιμάται ότι είναι μόνο λίγες περιπτώσεις/εκατομμύριο/έτος.

Η ΤΜΑ διαγιγνώσκεται από την παρουσία θρομβοπενίας, αιμολυτικής αναιμίας και οξείας νεφρικής βλάβης, και συμβαίνει λόγω απορρύθμισης ή/και υπερβολικής ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Η αιτιολογία της μπορεί να είναι γενετική ή επίκτητη. Η ΤΜΑ είναι θεραπεύσιμη και μπορεί να αντιμετωπιστεί πλήρως με έγκαιρες και κατάλληλες παρεμβάσεις. Είναι σημαντικό να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση σχετικά με την ΤΜΑ για ασθενείς που λαμβάνουν *onasemnogene aberavonoc*.

Συνολικά, πέντε επιβεβαιωμένες περιπτώσεις ΤΜΑ σε ασθενείς ηλικίας 4 έως 23 μηνών έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα μετά την θεραπεία με *onasemnogene aberavonoc*, μεταξύ περίπου οκτακοσίων ασθενών που έλαβαν την θεραπεία.

Στις πέντε αυτές περιπτώσεις, η ΤΜΑ εμφανίστηκε μέσα σε 6-11 ημέρες μετά την έγχυση με *onasemnogene aberavonoc*. Τα χαρακτηριστικά που παρουσίασαν περιελάμβαναν έμετο, υπέρταση, ολιγουρία/ανουρία, ή/και οίδημα. Τα εργαστηριακά δεδομένα αποκάλυψαν θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη ορού, πρωτεϊνουρία ή/και αιματοουρία, και αιμολυτική αναιμία (μειωμένη αιμοσφαιρίνη με σχιστοκυττάρωση στο επίχρισμα περιφερικού αίματος). Δύο από τους ασθενείς είχαν επίσης λοιμώξεις, και είχαν πρόσφατα (εντός 2-3 εβδομάδων από την χορήγηση του *onasemnogene aberavonoc*) εμβολιαστεί. Δεδομένα σχετικά με τον τρόπο προγραμματισμού της χορήγησης εμβολίων σε συνδυασμό με το *onasemnogene aberavonoc* περιγράφονται στις πληροφορίες του προϊόντος.

Στην οξεία φάση, όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν καλά στις ιατρικές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων, της πλασμαφαίρεσης, της συστηματικής χορήγησης κορτικοστεροειδών, των μεταγγίσεων και της υποστηρικτικής φροντίδας. Δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση). Δυστυχώς ένας ασθενής που χρειάστηκε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (αιμοδιήθηση) πέθανε 6 εβδομάδες μετά το συμβάν.

Οι πληροφορίες του προϊόντος για το onasemnogene aberavonoc θα επικαιροποιηθούν, ώστε να αντικατοπτρίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΤΜΑ και να παρέχουν συμβουλές παρακολούθησης για την έγκαιρη αναγνώριση της ΤΜΑ, καθώς επίσης και συμβουλή για την ενημέρωση των φροντιστών σχετικά με την ανάγκη να αναζητήσουν επείγουσα ιατρική φροντίδα εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα της ΤΜΑ.

### **Πρόσκληση για υποβολή αναφορών**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του onasemnogene aberavonoc σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις, μέσω του εθνικού συστήματος αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>
- Έντυπη μορφή, αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040380 ή 213-2040337

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να καταγράφονται σαφώς το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

▼ Το onasemnogene aberavonoc τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες το συντομότερο δυνατό.

### **Βιβλιογραφία**

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.