



Centrul Național Clinic de Recuperare
Neuropsihomotorie Copii
Doctor Nicolae Robănescu

Str. Dumitru Minca, Nr. 44, Sector 4, București 041408
CIF: 21101334 | Tel: 0214600232 | Fax: 021 46 000 68
www.recuperarecopii.ro email: cnmrnc@yahoo.com



Nr.reg.4349/13.05.2021

Catre,

Domnul Dr. Suciu Alin (tatal pacientului Suciu Stefan Marcel)

Prin prezenta raspundem la adresa dumneavoastra transmisa pe e-mailul unitatii in data de 07 mai 2021 si va transmitem urmatoarele informatii:

Suciu Stefan este un baietel in varsta de 3 ani si 4 luni in evidenta clinicii de la varsta de 10 luni cu Amiotrofie Spinala tip I confirmata genetic deletie homozigota la nivelul genei SMN 1 si 2 copii ale genei SMN 2 astfel incat a beneficiat de initierea tratamentului cu Nusinersen in luna octombrie 2018 la varsta de 10 luni. Tratamentul initiat precoce a fost cu singurul medicament aprobat in Romania la acea data, octombrie 2018 si anume Nusinersen.

La ora actuala sunt acordate in cadrul Centrului National Clinic de Recuperare Neurospihomotorie "Dr N. Robanescu" tratamente pentru pacientii cu AMS prin diverse programe de decontare: Program National de Sanatate Boli Rare pentru Nusinersen, Program Compasional de Ultima instanta pentru Risdiplam si Zolgensma, astfel incat avem in jur de 70 de pacienti tratati cu aceste molecule in diverse situatii si combinatii (de exemplu pacient tratat cu Nusinersen si cu Zolgensma concomitent, pacient tratat initial cu Zolgensma si apoi Nusinersen, pacient tratat cu Risdiplam).

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi) este unul dintre cele trei tratamente modificatoare de boala, utilizate in amiotrofia spinala. In prezent, el este aprobat atat in Statele Unite ale Americii (pentru pacientii sub 2 ani),cat si in Uniunea Europeana (pentru pacientii sub 21 de kg, indiferent de varsta) si chiar rambursat in unele tari ale Uniunii (ex.: Germania, Italia, etc).

In Romania, el a putut fi administrat anul trecut in centrul nostru, prin programul de acces care permite unui producător de medicamente să pună la dispoziția medicilor un medicament încă neînregistrat pentru a trata pacienții care au o boală gravă sau o afecțiune, cu opțiuni limitate de tratament disponibil (program de uz compasional pentru tratamente de ultima instanta). Am ales sa introducem in acest program doar pe copiii care, la data inscrierii, nu implinisera inca varsta de 12 luni, incercand sa respectam indicatiile si precautiile de administrare ale colegilor americani, considerand ca acestia au cea mai mare experienta in tratamentul amiotrofiei spinale cu Zolgensma, expertiza acestora fiind recunoscuta la nivel Mondial. In plus, chiar criteriile de

Zolgensma se administrează intravenos. Pentru accesul genei se folosește un virus modificat, din familia virusurilor adeno-asociate (AAV), care acționează ca un vehicul de transport, ce livrează gena de înlocuire în neuronii motori, pentru producerea proteinei Survival Motor Neuron (SMN) – absența careia, în amiotrofia spinală, produce degradarea și apoptoza neuronală. Virusul modificat AAV este considerat ca fiind un „vector”, fără posibilitate de replicare în organism, care nu produce nicio boală la oameni. Zolgensma folosește ca vector virusul AAV tip 9 (AAV9) pentru că el poate traversa „bariera hematoencefalică”, permițând transmiterea vectorului cu onasemnogene abeparvovec din sânge la creier și în măduva spinării, ajungând astfel la neuronii motori.

Reacțiile adverse ale Zolgensma au fost observate doar la unii pacienți, numărul acestora fiind însă limitat. De asemenea, este posibil ca pacientul să prezinte reacții adverse în urma tratamentului cu Zolgensma care nu sunt încă cunoscute. Deoarece nu există suficientă experiență la nivel mondial, atunci când este administrat singur sau împreună cu alte medicamente, pot exista și alte riscuri necunoscute.

În prezent, nu sunt cunoscute pe deplin toate riscurile asociate tratamentului cu Zolgensma, medicamentul fiind încă în studii clinice pentru anumite categorii de pacienți. De exemplu, un astfel de studiu, pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea administrării intravenoase de Zolgensma la pacienții cu atrofie musculară spinală (SMA) cu mutații bialelice în gena SMN1, ce au greutatea cuprinsă între 8,5 kg și 21 kg, pe o perioadă de 12 luni este “Safety and Efficacy of Intravenous OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (SMART)” . Acesta urmează să recruteze subiecți inclusiv în țări din Uniunea Europeană ([Safety and Efficacy of Intravenous OAV101 \(AVXS-101\) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy \(SMA\) - Full Text View - ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02542047))

Stefan Suciș poate avea un răspuns imun față de virusul folosit ca vehicul de livrare a genei. Una dintre analizele de sânge pe care le va face este testarea reacției la virus. Cu sau fără o reacție la virusul utilizat în acest program, administrarea tratamentului cu Zolgensma îl poate împiedica să participe la un viitor studiu de terapie genică în care este folosit acest virus pentru livrarea genei.

Reacțiile adverse descrise mai jos (conform RCP Zolgensma) au fost observate atunci când Zolgensma a fost administrat la copii:

1. Risc de leziuni hepatice

Atunci când un copil este tratat cu Zolgensma pot apărea leziuni hepatice ușoare sau severe sau chiar rare. Pentru a verifica dacă există leziuni hepatice sunt efectuate analize de sânge. Analizele de sânge care evaluează funcția hepatică, adică a „enzimelor hepatice”, pot prezenta valori crescute care pot indica leziuni hepatice. Creșterea valorii enzimelor hepatice a fost observată la pacienții cu AMS de tip 1 care au fost tratați cu Zolgensma. Informațiile actuale indică

faptul că acest lucru este probabil legat de un răspuns imun la virusul (vectorul) care poartă gena (tratamentul). Datorită acestui fapt, există posibilitate ca această creștere a valorilor enzimelor hepatice să continue câteva săptămâni, ceea ce poate fi un semn al afectării hepatice. Din acest motiv, sunt necesare prelevarea de probe de sange in mod regulat, pentru a putea evalua enzimele hepatice si a lua masuri adecvate pt sanctionarea procesului inflamator.

Un pacient a prezentat simptome de icter, vărsături, valori crescute ale transaminazelor și tulburare de coagulare a sangelui. Biopsia ficatului acestui pacient a arătat semne de leziuni hepatice acute. Pacientul a fost tratat cu succes cu steroizi. Valorile enzimelor hepatice au revenit la normal și pacientul s-a refăcut complet.

2. Risc de sângerare

Unii pacienți tratați cu Zolgensma au prezentat scăderea numărului trombocitelor, celulele sanguine care ajută la oprirea sângerării. Acest lucru s-a întâmplat, de obicei, la aproximativ o săptămână după tratament, iar numărul de trombocite a revenit la nivelul normal o săptămână mai târziu. În clinica noastră, unul din pacienții care au primit această terapie, având vârsta de 1 an, a prezentat trombocitopenie, urmată de hemoragie, ulterior insuficiența renală acută, care a necesitat dializa peritoneală. A fost intubată și ventilată mecanic, starea acesteia agravându-se și după 2 luni de la administrare a survenit decesul acesteia. Este necesar ca numărul de trombocite să fie verificat prin prelevarea de sange in mod regulat, la 1-2 zile în primele 2 săptămâni de la administrarea de Zolgensma pentru sancționarea în timp util a trombocitopeniei. Mai mult, anul acesta, ne-a fost comunicată o atenționare, adresată profesioniștilor în sănătate, prin care ni se expune riscul apariției microangiopatiei trombotice.

3. Riscuri asociate bolilor respiratorii

Un copil care a fost tratat cu Zolgensma, a prezentat în prima lună după tratament tuse și simptome de infecție respiratorie acută, cauzate de două virusuri comune. Au apărut ca și complicații sindromul funcțional respirator și pleurezia, acesta necesitând intubație și ventilație mecanică. În ciuda tratamentului, starea copilului s-a agravat, aparând convulsiile și leziunile cerebrale, ulterior decesul pacientului. Corpul copilului a fost examinat din punct de vedere medical în cadrul unui examen postmortem. Raportul autopsiei a indicat faptul că decesul copilului a fost provocat de leziunile cerebrale, cauzate de un hipoxia cerebrală.

4. Riscurile SMN pentru celulele non-nervoase:

Există posibilitatea ca vectorul care conține gena SMN să ajungă în alte părți ale corpului copilului dvs., în afară de neuronii motori din cornul anterior medular. În prezent, consecințele acestui fapt nu sunt cunoscute.

5. Risc de cancer

Există o probabilitate ca vectorul genei SMN să poată deteriora genele corpului copilului dvs. Dacă acest lucru se întâmplă, poate fi luat în considerare riscul neoplazic. Totuși, credem că acest

lucru nu se poate întâmpla, deoarece gena SMN din vector, probabil nu se va lega direct (integra) cu celelalte gene din corp. În plus, studiile făcute pe animale nu au arătat dezvoltarea cancerului la animalele tratate. Nu au fost raportate cazuri de cancer la copiii tratați cu Zolgensma, dar menționăm ca experiența pe termen lung este limitată.

6. Riscuri legate de tratamentul cu Prednisolon/ Glucocorticoizi

Tratamentul cu Zolgensma presupune administrarea tratamentului cu prednisolon sau glucocorticoizi (steroizi). Dozele mari de steroizi pot scădea capacitatea sistemului imunitar de a combate infecțiile. După ce i s-a administrat Zolgensma (onasemnogene abeparvovec), este important pentru copilul dvs. să evite contactul cu persoane care au simptome de răceală, tuse, gripă etc., mai ales dacă i se administrează și prednisolon.

Posibilele reacții adverse ale prednisolonului sau ale altor glucocorticoizi includ acneea, accelerarea creșterii părului, fragilitatea tegumentară, glaucomul, apariția edemelor, creșterea în greutate, modificări ale comportamentului, tulburări ale somnului și creșterea nivelului glicemiei. În cazul în care copilului dumneavoastră i se administrează prednisolon sau un alt glucocorticoid timp de mai mult de câteva săptămâni, glandele suprarenale ale copilului dvs. scad producția de cortizol, un hormon natural creat de organism. Reducere graduală a dozei de prednisolon sau alt glucocorticoid ajută glandele suprarenale ale copilului să revină la funcționarea normală. Întreruperea abruptă a tratamentului cu prednisolon sau alt glucocorticoid sau scăderea rapidă a dozei poate duce la următoarele simptome: oboseală severă, slăbiciune, dureri corporale și dureri articulare. Prin urmare, este important să urmați instrucțiunile medicului de a reduce treptat doza de prednisolon sau alt glucocorticoid. Regimul de dozare va fi stabilit de către medicul dumneavoastră și vi se vor oferi instrucțiuni pentru a reduce treptat doza de glucocorticoizi administrată copilului dvs., la momentul potrivit.

Intrucât, Zolgensma este un medicament relativ nou, iar experiența legată de administrarea acestuia și de efectele posibile adverse pe termen scurt/ lung este limitată, pentru o imagine de ansamblu, considerăm oportună menționarea inclusiv a reacțiilor adverse observate în studii preclinice.

Reacțiile adverse descrise mai jos au fost observate atunci când Zolgensma a fost administrat la animale:

1. În timpul unui studiu efectuat la șoareci, la doze mai mari decât cele utilizate în tratamentul aprobat, unii dintre șoareci au prezentat tromboză atrială, acest lucru putând genera evenimente grave, inclusiv accidente vasculare cerebrale și împiedicând ajungerea sângelui la organe importante sau poate duce chiar la deces. **La șoareci, tromboza atrială legată de administrarea de Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) și modificările asociate ale miocardului au fost dependente de doză.** Tromboza a apărut la cea mai mare doză testată și, în unele cazuri, a dus la decesul animalelor. Până în prezent, nu s-au observat complicații cardiace ca acestea la pacienții umani tratați cu Zolgensma. În timpul administrării Zolgensma se va

monitoriza îndeaproape cordul copilului dvs. prin următoarele evaluări: electrocardiograme pentru a măsura activitatea electrică a inimii; ecocardiograme folosind unde sonore pentru a obține imagini cu valvele și camerele inimii, cu scopul de a evalua acțiunea de pompare a inimii, precum și analize de sânge. Unii pacienți, care suferă de amiotrofie spinală (AMS), tratați cu Zolgensma au avut valori crescute ale markeri-lor cardiaci în sânge. În general aceste creșteri au fost ușoare. Niciuna dintre aceste creșteri nu a fost asociată cu probleme cardiace notabile. În plus, analizele de sânge care verifică modul în care se coagulează sângele precum și un marker (denumit „troponină”) care ajută la detectarea leziunilor cardiace vor fi efectuate regulat pentru a verifica sănătatea inimii copilului dvs.

2. Creșterea anormală a vaselor de sânge: Unii dintre șoarecii cu AMS de tip1, tratați cu Zolgensma au prezentat o mică creștere a vaselor de sânge. Această mică creștere a fost cauza morții celulelor epiteliale în ureche și este denumită „auricula necrotică”. Astfel de modificări au fost observate și la șoareci cu AMS netratați. Modificări similare ale lobului urechii au fost observate la pacienții tratați cu Zolgensma (onasemnogene abeparvovec). În prezent nu se știe dacă modificările sunt provocate de AMS tip 1, de tratamentul cu Zolgensma sau din alte motive.

3. Tulburări senzitive provocate de inflamația celulelor nervoase: Într-un studiu realizat pe primat, în care tratamentul cu Zolgensma a fost administrat intratecal (prin punctie lombara), inflamația a fost observată în „ganglionii spinali”, influentand astfel informațiile de la acest nivel, afectand calea sensibilitatii dureroase, termice si tactile. Copilului dvs. i se administrează corticosteroizi și astfel pot scădea riscurile de a dezvolta complicații la administrarea tratamentului în canalul spinal sau intravenos. Simptomele, cum ar fi durerea sau modificări legate de temperatură, atingere, presiune, vibrație sau poziție a corpului, precum și modificări ale modului în care copilul dvs. își folosește mâinile sau pierderea echilibrului ar putea fi indicii ale acestei complicații.

In alegerea tratamentului in cazul oricarui pacient trebuie sa se tina cont de toate informatiile existente, dar si de experienta personala a pacientului.

In prezent, Stefan Suci este un baietel cu amiotrofie spinala tip I, care: are controlul capului, se ridica singur in sezut, merge in 4 labe, urca scarile in 4 labe, se ridica in ortostatism si performeaza mersul cu sprijin. Toate aceste achizitii sunt dobandite ca urmare a administrarii tratamentului cu nusinersen (Spinraza), care, in cazul acestui pacient si-a dovedit pe deplin eficacitatea, intrucat este binecunoscut faptul ca pacientii cu amiotrofie spinala tip I nu pot reusi nici sa stea in sezut.

Conform opiniei renumitului Prof. Laurent Servais (a carui parere a fost solicitata prin email - atasam printscreen-ul acestuia), **nu exista dovezi ca adaugarea unei injectii cu Zolgensma dupa Nusinersen ar ajuta.** Totodata, acesta puncteaza ca exista dovezi ca, pe termen scurt, combinatia Zolgensma_Nusinersen nu este toxica, dar ca nu exista dovezi pe termen lung.

Tinand cont de evolutia spectaculoasa sub tratamentul cu Nusinersen, sfatuim pentru continuarea acestei terapii, neputandu-ne asuma riscul pierderii achizițiilor existente odata cu intreruperea tratamentului cu Nusinersen.

Mentionam ca avem experienta in administrarea combinatiei celor doua terapii Zolgensma-Nusinersen si ca, pana in prezent, nu am observant reactii adverse cauzate de asocierea celor doua tratamente, dar subliniez (reiterand cele spuse de Prof. Servais) ca nu exista dovezi pe termen lung legate de eventuala toxicitate. De asemenea, nu sunt dovezi ca monoterapia este mai putin eficace decat combinatia celor doua tratamente amintite mai sus (Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy - Harada - 2020 - Muscle & Nerve - Wiley Online Library), pentru deslusirea acestor aspect fiind necesare studii suplimentare.

In concluzie, CONSIDERAM ca:

1. terapia cu Spinraza NU trebuie intrerupta pentru a nu risca pierderea achizițiilor dobandite datorita acesteia
2. administrarea cu Zolgensma presupune riscuri legate de greutatea si, mai ales varsta lui Stefan Suci, care trebuie luate in calcul atunci cand se pun in balanta beneficiile vs. riscurile.
3. Zolgensma nu va aduce beneficiu suplimentar, iar eventualele progrese inregistrate in cazul copiilor care au primit ambele terapii nu poate fi corect cuantificat si atribuit uneia sau alteia, mai ales can acestia au avut evolutii bune si sub o singura terapie – oricare ar fi fost ea.



DR. ANDRADA MIREA
Medic specialist Pediatrie
Doctor în științe medicale
Cod D19014

DR. MIHAELA AXENTE
medic primar
neurologie pediatrică
cod 938093

GRIGORAS PETRU FLORIN
medic specialist ATI
cod C70434

Colectiv medici injectori:

Dr. Leanca Madalina

Dr. Mirea Andrada

Dr. Axente Mihaela

Dr. Grigoras Florin