

18 mars 2021

Information transmise sous l'autorité de la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments

Communication directe aux professionnels de la santé

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) : Risque de microangiopathie thrombotique

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) et la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM), Novartis Gene Therapies EU Limited souhaite vous informer du risque de microangiopathie thrombotique (MAT) suite à un traitement par Zolgensma (onasemnogene abeparvovec).

Résumé

- **Une microangiopathie thrombotique (MAT) a été rapportée chez des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA : spinal muscular atrophy) traités par onasemnogene abeparvovec, en particulier dans les premières semaines suivant le traitement.**
- **La MAT est une affection aiguë et potentiellement mortelle caractérisée par une thrombopénie, une anémie hémolytique et une insuffisance rénale aiguë.**
- **Un dosage de la créatinine et une numération sanguine complète (y compris de l'hémoglobine et des plaquettes) sont désormais nécessaires avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, en plus des analyses de laboratoire de base actuellement recommandées.**
- **La numération plaquettaire doit être étroitement surveillée la semaine suivant la perfusion et régulièrement par la suite. En cas de thrombopénie, une évaluation plus approfondie, incluant des tests diagnostiques pour l'anémie hémolytique et le dysfonctionnement rénal, doit être entreprise.**

- **Si les patients présentent des signes, des symptômes ou des résultats de laboratoire évocateurs d'une MAT, il faut demander directement un avis spécialisé et multidisciplinaire, et la MAT doit être immédiatement prise en charge en fonction de la situation clinique.**
- **Les soignants doivent être informés des signes et symptômes de la MAT (par ex. ecchymoses, convulsions, oligurie) et doivent être avisés de solliciter de toute urgence des soins médicaux si de tels symptômes apparaissent.**

Informations générales sur la problématique de sécurité

Le Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) est indiqué pour le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). L'exposition totale cumulée est à ce jour d'environ 800 patients.

La MAT représente un groupe diversifié d'affections, qui comprend le syndrome hémolytique urémique (SHU) et le purpura thrombotique thrombopénique (PTT). Dans l'ensemble, l'incidence de la MAT chez les enfants est estimée à seulement quelques cas par million par an.

La MAT est diagnostiquée par la présence d'une thrombopénie, d'une anémie hémolytique et d'une insuffisance rénale aiguë, et elle survient en raison d'un dérèglement et/ou d'une activation excessive de la voie alternative du complément. Son étiologie peut être génétique ou acquise. La MAT peut être traitée et peut être résolue avec des interventions opportunes et appropriées. Il est important que les patients exposés à l'onasemnogene abeparvovec soient mieux informés du risque de MAT.

Au total, cinq cas confirmés de MAT chez des patients âgés de 4 à 23 mois ont jusqu'à présent été recensés après un traitement par onasemnogene abeparvovec, parmi environ huit cents patients traités.

Dans ces cinq cas, la MAT s'est développée dans les 6 à 11 jours suivant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Les caractéristiques présentes comprenaient des vomissements, une hypertension, une oligurie/anurie et/ou un œdème. Les données de laboratoire ont révélé une thrombopénie, une créatinine sérique élevée, une protéinurie et/ou une hématurie, et une anémie hémolytique (diminution de l'hémoglobine avec schistocytose sur frottis sanguin périphérique). Deux des patients avaient également des infections et tous les deux avaient été vaccinés récemment (dans les 2 à 3 semaines suivant l'administration d'onasemnogene abeparvovec). Les informations sur la planification de l'administration des vaccins avec Zolgensma sont décrites dans le résumé des caractéristiques du produit.

Lors de la phase aiguë, tous les patients avaient bien répondu aux interventions médicales, incluant la plasmaphèrese, les corticostéroïdes systémiques, les transfusions et les soins de soutien. Deux patients avaient bénéficié d'une thérapie de remplacement rénal (hémodialyse ou hémofiltration). Malheureusement, un patient qui avait nécessité une thérapie de remplacement rénal (hémofiltration) était décédé 6 semaines après l'événement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'onasemnogene abeparvovec sera mis à jour pour refléter le risque de MAT, et pour fournir des recommandations de surveillance pour une reconnaissance rapide de la MAT ainsi que des recommandations pour informer les soignants de la nécessité de solliciter de toute urgence des soins médicaux si des signes et des symptômes de MAT apparaissent.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Zolgensma au :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou à la

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Zolgensma peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Novartis Pharma SA, par tél. au +32 475 31 97 92, par fax au +32 2 246 17 00 par e-mail à drug.safety_belgium@novartis.com.

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

▼ Zolgensma fait l'objet d'une surveillance supplémentaire pour permettre l'identification rapide de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté dans les plus brefs délais.

Demande d'informations complémentaires

Pour toutes questions ou informations complémentaires, vous pouvez contacter Novartis Gene Therapies Medical Information par email à medinfoemea.gtx@novartis.com ou par téléphone au +353 1 566 2364.

Cordialement,



Jaap De Boer
Executive Regional Medical Director Benelux & Irlande
Novartis Gene Therapies

Bibliographie

Bérangère S, Joly X, Long Zheng, et al (2018). Understanding thrombotic microangiopathies in children. *Intensive Care Med.*, Septembre; 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.