



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

18 mars 2021

### Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) : Risque de microangiopathie thrombotique

*Information destinée aux coordinateurs des centres de référence ou de compétence neuromusculaire pédiatrique, neuropédiatres, hémato-pédiatres, néphropédiatres.*

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Novartis Gene Therapies EU Limited souhaite vous informer du risque de microangiopathie thrombotique (MAT) après traitement par Zolgensma (onasemnogene abeparvovec).

#### Résumé

- Des microangiopathies thrombotiques (MAT) ont été rapportées chez des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) traités par l'onasemnogene abeparvovec, principalement dans les premières semaines suivant le traitement.
- La MAT est une maladie aiguë menaçant le pronostic vital caractérisée par une thrombopénie, une anémie hémolytique et une atteinte rénale aiguë.
- Un dosage de la créatinine et une numération de la formule sanguine (comprenant le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire) sont désormais nécessaires avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, en complément du bilan biologique initial actuellement recommandé.
- La numération plaquettaire doit être étroitement contrôlée dans la semaine suivant la perfusion, ainsi que la fonction rénale (créatinine et bandelette urinaire) puis à intervalles réguliers (notamment contrôle hebdomadaire pendant le premier mois). En cas de thrombopénie, des analyses complémentaires pour rechercher une anémie hémolytique (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) et un dysfonctionnement rénal doivent être réalisées.
- Si les patients présentent des signes, des symptômes ou des résultats de laboratoire évocateurs d'une MAT, une prise en charge clinique immédiate et multidisciplinaire devra être mise en place.
- Les familles et aidants doivent être informés des signes et des symptômes de la MAT (par exemple, ecchymoses, convulsions, oligurie) et qu'ils doivent consulter en urgence en cas d'apparition de tels symptômes.

#### Informations concernant la sécurité d'emploi

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). A ce jour, environ 800 patients ont été exposés à ce traitement.

De façon globale, la MAT représente un groupe varié d'affections, qui inclut le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le purpura thrombotique thrombopénique (PTT). L'incidence de la MAT chez les enfants est estimée à seulement quelques cas/million/an.

La MAT est diagnostiquée sur la présence d'une thrombopénie, d'une anémie hémolytique et d'une atteinte rénale aiguë, et survient en raison d'une dérégulation et/ou d'une activation excessive de la voie alterne du complément. Son étiologie peut être génétique ou acquise. Il existe des traitements pour la MAT, et celle-ci peut être traitée par une prise en charge rapide et appropriée. Il est important que l'entourage direct des patients recevant l'onasemnogene abeparvovec soit particulièrement informé du risque de MAT.

A ce jour, cinq cas confirmés de MAT chez des patients âgés de 4 à 23 mois ont été rapportés après un traitement par l'onasemnogene abeparvovec, sur un total d'environ 800 patients traités.

Dans ces cinq cas, la MAT a débuté dans les 6 à 11 jours suivant la perfusion d'onasemnogene abeparvec. Les symptômes observés comprenaient des vomissements, une hypertension, une oligurie/anurie et/ou un œdème. Les données biologiques ont montré une thrombopénie, une créatinine sérique élevée, une protéinurie et/ou une hématurie et une anémie hémolytique (diminution de l'hémoglobine avec schizocytes 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 abeparvec). Les informations relatives au calendrier d'administration des vaccins avec Zolgensma sont précisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Dans la phase aiguë, tous les patients ont bien répondu à la prise en charge médicale, comprenant plasmaphérèse, corticoïdes systémiques, transfusions et autres traitements symptomatiques. Deux patients ont bénéficié d'un traitement rénal par hémodialyse ou hémofiltration. Un patient ayant été traité par hémofiltration est décédé 6 semaines après l'événement.

En France, Zolgensma est actuellement disponible en ATU de cohorte. Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et recueil d'informations (PUT) modifié de cette ATU est disponible sur le site de l'ANSM, rubrique ATU de cohorte en cours: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/ZOLGENSMA-2-x-1013-nbsp-genomes-de-vecteur-mL-solution-pour-perfusion>.

L'information produit de l'onasemnogene abeparvec va être mise à jour pour intégrer le risque de MAT et fournir des recommandations pour la détection rapide d'une MAT ainsi que des recommandations pour sensibiliser les familles et les aidants à la nécessité de consulter en urgence si des signes et des symptômes d'une MAT surviennent.

#### Déclaration des effets indésirables

Déclarez tout effet indésirable suspecté associé à l'utilisation d'onasemnogene abeparvec conformément aux recommandations nationales au moyen des fiches de déclaration mises à disposition dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et recueil d'informations de cette ATU de cohorte disponible sur le site de l'ANSM, rubrique ATU de cohorte en cours.

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 renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité d'emploi. Il est demandé aux professionnels de santé de notifier dès que possible toute suspicion d'effet indésirable.

#### Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation de Zolgensma, veuillez contacter notre Service d'Information et Communication Médicale de Novartis Gene Therapies (téléphone : 01 86 99 59 09 – email : [medinfoemea.gtx@novartis.com](mailto:medinfoemea.gtx@novartis.com)).

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Aymeric de Chasteigner Directeur Médical	DocuSigned by: <i>Aymeric de Chasteigner</i> 70A48B052E48478...	Delphine Dumas-Civardi Directeur des Affaires Pharmaceutiques	DocuSigned by: <i>Delphine Dumas</i> FA1B9E0B303149D...
---	---	--	---

Des informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

#### Références

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.