

14 février 2023

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) : cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë

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 souhaite vous informer des éléments suivants:

Résumé

- **Des cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés chez des patients traités par l'onasemnogene abeparvovec.**
- **La fonction hépatique doit être surveillée avant le traitement et à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois après la perfusion.**
- **Les patients dont les analyses montrent une aggravation de la fonction hépatique et /ou des signes ou symptômes d'une maladie aiguë doivent être examinés rapidement.**
- **Si les patients ne présentent pas de réponse adéquate à la corticothérapie, un gastroentérologue ou un hépatologue pédiatrique doit être consulté, et un ajustement du traitement corticoïde doit être envisagé.**
- **La corticothérapie ne peut pas être diminuée jusqu'à ce que les tests montrant des anomalies de la fonction hépatique soient redevenus normaux (examen clinique et bilirubine totale normaux et taux d'ALAT et d'ASAT inférieurs à 2 × LSN) ;**
- **Le personnel soignant et les proches aidants doivent être informés du risque de lésions hépatiques graves et de la nécessité d'une surveillance régulière de la fonction hépatique.**

Informations générales sur la problématique de sécurité

Le Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). A ce jour, environ 3000 patients ont été exposés à ce traitement.

L'hépatotoxicité rapportée avec l'onasemnogene abeparvovec se manifeste généralement par une fonction hépatique anormale telle qu'une augmentation des aminotransférases (ASAT, ALAT). Cependant, des cas d'atteinte hépatique aiguë grave ou d'insuffisance hépatique aiguë, y compris avec une issue fatale, ont été rapportés.

Le mécanisme sous-jacent est probablement lié à une réponse immunitaire innée et /ou adaptative au vecteur. Une corticothérapie prophylactique et une surveillance de la fonction hépatique lors de l'initiation du traitement, puis à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec sont donc recommandées. Cela inclut une surveillance hebdomadaire pendant le premier mois, et pendant toute la période de diminution progressive de la corticothérapie, suivie d'une surveillance toutes les deux semaines pendant un mois supplémentaire, et à d'autres moments si cela est cliniquement indiqué.

Une atteinte hépatique doit être rapidement recherchée chez les patients présentant des signes ou des symptômes suggérant un dysfonctionnement hépatique. Si les patients ne répondent pas adéquatement à la corticothérapie, un gastroentérologue ou un hépatologue pédiatrique doit être consulté. Un ajustement du traitement corticoïde doit être envisagé, y compris une durée plus longue et/ou une augmentation de la dose, ou un arrêt plus progressif pour prendre en charge l'hépatotoxicité.

Deux cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés récemment, et ils concernaient des patients âgés respectivement de 4 et 28 mois atteints de SMA et traités par l'onasemnogene abeparvovec. Les caractéristiques communes de ces deux cas sont résumées ci-dessous :

- L'atteinte hépatique s'est manifestée initialement par une augmentation asymptomatique des aminotransférases hépatiques dans les deux premières semaines suivant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec, qui a été traitée par une augmentation de la dose de prednisolone.
- Le tableau clinique d'hépatotoxicité comprenait des vomissements, un état de faiblesse et une seconde augmentation des aminotransférases hépatiques observée entre la 5^{ème} et 6^{ème} semaine suivant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec, et approximativement 1 à 2 semaines après la diminution progressive de prednisolone.
- Une détérioration rapide de la fonction hépatique, et une évolution vers une encéphalopathie hépatique et une défaillance multiviscérale s'en sont suivis. Les décès sont survenus 6 à 7 semaines après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec pendant la période de diminution de la dose de corticothérapie.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice de l'onasemnogene abeparvovec sont en cours de mise à jour pour refléter les informations mentionnées ci-dessus.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Zolgensma au :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses 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 ou par e-mail à drug.safety_belgium@novartis.com.

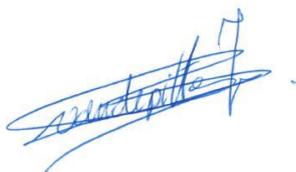
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

▼ 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 par email à medinfoemea.gtx@novartis.com ou par téléphone au +353 1 566 2364.

Cordialement,



Joachim Vandepitte
Responsable de la pharmacovigilance