



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

16 février 2023

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) : cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale

Information destinée aux coordinateurs des centres de référence ou de compétence neuromusculaire, neurologues, neuropédiatres, hématopédiatres, hépato-gastroentérologues 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 souhaite vous informer des éléments suivants :

Résumé

- Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par onasemnogene abeparvovec.
- La fonction hépatique doit être évaluée avant le traitement puis fréquemment surveillée pendant au moins 3 mois après la perfusion et notamment lors de la phase de diminution de la corticothérapie.
- Les patients présentant une détérioration de leur fonction hépatique et /ou des signes ou symptômes d'une atteinte hépatique aiguë doivent consulter rapidement un spécialiste.
- Si les patients ne répondent pas à la corticothérapie, un hépato-gastroentérologue pédiatrique doit être consulté afin d'ajuster le traitement par corticoïdes.
- La corticothérapie doit être poursuivie tant que la fonction hépatique n'est pas revenue à la normale (notamment taux de bilirubine totale normale et taux d'ALAT et d'ASAT inférieurs à 2 × LSN).
- Les aidants doivent être informés du risque d'atteinte hépatique grave et de la nécessité d'une surveillance régulière de la fonction hépatique.

Informations concernant la sécurité d'emploi

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). A ce jour, environ 3 000 patients ont été exposés à ce traitement.

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

Le mécanisme sous-jacent est probablement lié à une réponse immunitaire innée et/ou adaptative au vecteur. Il est donc recommandé d'instaurer une corticothérapie prophylactique et de surveiller la fonction hépatique à l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. **Cette surveillance doit être effectuée chaque semaine le premier mois et pendant toute la période de diminution progressive de la corticothérapie, puis toutes les deux semaines pendant un mois supplémentaire, et chaque fois que la situation clinique le nécessite.**

Une atteinte hépatique doit être rapidement recherchée chez les patients présentant des signes ou des symptômes de dysfonctionnement hépatique. Si les patients ne répondent pas de façon adéquate à la corticothérapie, un hépato-gastroentérologue pédiatrique doit être rapidement consulté. Un ajustement du traitement par corticoïdes doit être envisagé, par exemple en prolongeant la durée et/ou en augmentant la dose de corticoïdes ou en réduisant plus progressivement les doses pendant la période d'arrêt progressif de la corticothérapie.

Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale ont été rapportés récemment chez des patients atteints de SMA traités par l'onasemnogene abeparvovec, âgés de 4 et 28 mois. 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. Elle 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 progression vers une encéphalopathie hépatique et une défaillance multiviscérale ont suivi. Les décès sont survenus 6 à 7 semaines après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec, pendant la période de diminution de la dose de corticothérapie.

L'information produit d'onasemnogene abeparvovec est en cours de mise à jour pour refléter les informations détaillées ci-dessus.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



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 (téléphone : 01.86.99.59.09 – adresse e-mail : medinfoemea.gtx@novartis.com).

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

Aymeric de Chasteigner
Directeur Médical

Vincent Herzog
Pharmacien Responsable

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