

**Renseignements importants sur l'innocuité
concernant ZOLGENSMA^{MD} (onasemnogène abéparavec) et des cas
mortels d'insuffisance hépatique aiguë**



2022/09/12

Destinataires

Professionnels de la santé dont pharmaciens d'hôpital, médecins traitants, neuropédiatres, gastroentérologues et hépatologues pédiatriques œuvrant dans des centres de traitement spécialisés.

Messages clés

- **Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë mortelle ont récemment été signalés à l'étranger chez des enfants atteints d'amyotrophie spinale (AS) traités par ZOLGENSMA (onasemnogène abéparavec). Les décès sont survenus de 6 à 7 semaines après la perfusion de ZOLGENSMA, suivant l'amorce de la réduction graduelle de la dose de corticostéroïde.**
- **L'hépatotoxicité (insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique aiguë et taux élevés d'aminotransférases hépatiques) compte au nombre des risques énoncés dans la version actuelle de la monographie canadienne de ZOLGENSMA. Le risque d'hépatotoxicité pourrait être accru chez les patients présentant une atteinte hépatique préexistante ou une infection hépatique d'origine virale.**
- **Il est conseillé aux professionnels de la santé :**
 - **d'évaluer la fonction hépatique en effectuant un examen clinique et en mesurant les taux d'AST, d'ALT, de bilirubine totale et d'albumine, ainsi que le temps de prothrombine, le temps de céphaline et le RIN avant la perfusion de ZOLGENSMA. Il faut continuer de surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois après la perfusion, jusqu'à la fin de la période de réduction graduelle de la dose de corticostéroïde (voir la section Information à l'intention des professionnels de la santé pour obtenir de plus amples renseignements).**
 - **d'administrer un corticostéroïde (prednisolone par voie orale ou l'équivalent) à tous les patients, avant et pendant 30 jours après la perfusion de ZOLGENSMA.**
 - **de réduire graduellement la dose du corticostéroïde sur une période de 28 jours en assurant une surveillance étroite, si les résultats de l'évaluation de la fonction hépatique n'indiquent rien de particulier au bout de 30 jours. Il ne faut pas cesser la**

corticothérapie à action générale de façon soudaine.

- **d'envisager d'ajuster le schéma de la corticothérapie, soit en la prolongeant et/ou en en augmentant la dose, ou bien en réduisant la dose de façon plus graduelle afin de prendre en charge l'hépatotoxicité.**
- **de surveiller étroitement toute lésion hépatique soupçonnée et de consulter un gastroentérologue/hépatologue pédiatrique si le patient ne répond pas adéquatement à l'équivalent d'une dose de 1 mg/kg de poids corporel par jour de prednisolone par voie orale, et/ou si une lésion hépatique grave et une insuffisance hépatique aiguë sont soupçonnées.**
- **Santé Canada travaille actuellement avec le fabricant à la mise à jour des sections pertinentes de la monographie de produit canadienne, y compris l'encadré *Mises en garde et précautions importantes*, afin d'y inclure les cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë et de nouvelles directives concernant la surveillance de la fonction hépatique.**

Quel est le problème?

Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë mortelle ont récemment été signalés à l'étranger chez des patients traités par ZOLGENSMA. Les décès sont survenus de 6 à 7 semaines après la perfusion de ZOLGENSMA, suivant l'amorce de la réduction graduelle de la dose de corticostéroïde. Aucun cas d'insuffisance hépatique aiguë mortelle n'a été signalé au Canada.

Produit visé

ZOLGENSMA (onasemnogène abéparavec), solution pour perfusion intraveineuse, 2×10^{13} génomes de vecteur/mL.

Contexte

ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement des enfants atteints d'amyotrophie spinale (AS) 5q qui sont porteurs de mutations bialléliques du gène de survie du motoneurone 1 (SMN1, de l'anglais *Survival Motor Neuron 1*) et :

- porteurs de 3 copies ou moins du gène SMN2; ou
- atteints d'AS infantile.

L'hépatotoxicité (insuffisance hépatique aiguë, atteinte hépatique aiguë et taux élevés d'aminotransférases hépatiques) compte au nombre des risques associés à ZOLGENSMA qui sont énoncés dans l'encadré *Mises en garde et précautions importantes* et dans les sections *Mises en garde et précautions* et *Effets indésirables (Effets indésirables observés après la mise en marché)* de la version actuelle de la monographie de produit canadienne. Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë mortelle ont récemment été signalés à l'étranger chez des patients âgés de 4 et de 28 mois atteints d'AS traités par ZOLGENSMA.

Les caractéristiques cliniques communes aux deux cas mortels sont résumées ci-dessous :

- Le premier signe a été une élévation asymptomatique des taux d'aminotransférases au cours des 2 premières semaines suivant la perfusion de ZOLGENSMA, qu'on a traitée en augmentant la dose de prednisolone.
- Sur le plan clinique, l'hépatotoxicité s'est manifestée par des vomissements, de la faiblesse et une deuxième élévation des taux d'aminotransférases, apparus entre 5 et 6 semaines après la perfusion de ZOLGENSMA, soit environ de 1 à 10 jours suivant l'amorce de la réduction graduelle de la dose de prednisolone.
- Une détérioration rapide de la fonction hépatique évoluant vers une encéphalopathie hépatique et une défaillance polyviscérale ont suivi. Les décès sont survenus 6 à 7 semaines après la perfusion de ZOLGENSMA.

À ce jour, ZOLGENSMA a été administré à plus de 2300 patients à l'échelle mondiale, que ce soit dans le cadre d'essais cliniques et de programmes d'accès spécial ou de la pharmacovigilance. À l'heure actuelle, les bienfaits que procure ZOLGENSMA dans le traitement de l'AS continuent de l'emporter sur les risques.

Information à l'intention des consommateurs

ZOLGENSMA est un type de médicament appelé *thérapie génique*. L'ingrédient actif qu'il contient, l'onasemnogène abéparvovec, renferme du matériel génétique humain. ZOLGENSMA est utilisé pour traiter les bébés et les jeunes enfants qui souffrent d'une maladie héréditaire rare, mais grave, appelée *amyotrophie spinale* (AS). L'AS est une affection génétique causant une faiblesse et une atrophie des muscles (perte de masse musculaire). Elle peut nuire à la capacité de l'enfant de ramper, de marcher, de s'asseoir et de maîtriser les mouvements de sa tête. Dans les cas graves, l'AS peut endommager les muscles utilisés pour respirer et avaler.

ZOLGENSMA peut entraîner une réponse immunitaire qui risque d'endommager le foie, ce qui peut entraîner des complications graves, y compris une insuffisance hépatique et la mort. Si votre enfant a déjà souffert de troubles du foie, informez-en son professionnel de la santé avant qu'il n'amorce un traitement par ce médicament. Si votre enfant présente des vomissements, des symptômes de jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) ou une baisse de la vigilance, avisez immédiatement son professionnel de la santé.

Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de cette information, adressez-vous au professionnel de la santé de votre enfant.

Information à l'intention des professionnels de la santé

Les professionnels de la santé doivent être informés de ce qui suit :

- Avant la perfusion de ZOLGENSMA, évaluer la fonction hépatique en effectuant un examen clinique et en mesurant les taux d'AST, d'ALT, de bilirubine totale et d'albumine, ainsi que le temps de prothrombine, le temps de céphaline et le RIN chez tous les patients.

- Administrer un corticostéroïde (prednisolone par voie orale ou l'équivalent) à tous les patients, avant et pendant 30 jours après la perfusion de ZOLGENSMA.
- Surveiller régulièrement la fonction hépatique (ALT, AST, bilirubine totale) pendant au moins 3 mois après la perfusion de ZOLGENSMA, ou plus longtemps selon ce qui est cliniquement indiqué. Si la présence de lésions hépatiques est soupçonnée, il est recommandé d'effectuer d'autres analyses (taux d'albumine, temps de prothrombine, temps de céphaline et RIN).
- Aux fins de surveillance, il est recommandé d'effectuer des épreuves de laboratoire selon la fréquence suivante :
 - toutes les semaines au cours du mois suivant la perfusion de ZOLGENSMA;
 - toutes les semaines pendant la période de réduction graduelle de la dose de corticostéroïdes ou plus souvent selon les besoins cliniques;
 - toutes les 2 semaines pendant un autre mois si l'état clinique du patient est stable et que les résultats de l'évaluation de la fonction hépatique n'indiquent rien de particulier à la fin de la période de réduction graduelle de la dose de corticostéroïde.
- Procéder à une évaluation clinique et à une surveillance étroite des patients dont les résultats de l'évaluation de la fonction hépatique se sont détériorés et/ou qui présentent des signes ou des symptômes d'une affection aiguë.
- Chez les patients dont les résultats de l'évaluation de la fonction hépatique n'indiquent rien de particulier (c.-à-d. examen clinique normal, taux de bilirubine totale, d'ALT et d'AST inférieurs à $2 \times$ LSN) après une corticothérapie de 30 jours, réduire graduellement la dose du corticostéroïde pendant les 28 jours subséquents, en assurant une surveillance étroite. Il ne faut pas cesser la corticothérapie à action générale de façon soudaine.
- Si le patient ne répond pas adéquatement à l'équivalent d'une dose de 1 mg/kg de poids corporel par jour de prednisolone par voie orale et/ou si une lésion hépatique grave et une insuffisance hépatique aiguë sont soupçonnées, surveiller son état étroitement et consulter un gastroentérologue/hépatologue pédiatrique.
- En présence d'hépatotoxicité, il peut être nécessaire d'ajuster la corticothérapie, soit en la prolongeant et/ou en augmentant la dose, ou bien en réduisant la dose de façon plus graduelle.
- Informer les proches aidants/parents du risque connu de lésion hépatique potentiellement mortelle, et de la nécessité d'assurer une surveillance régulière. En présence de signes ou de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, il faut vérifier s'il y a lésion hépatique.

Mesures prises par Santé Canada

Santé Canada travaille actuellement avec le fabricant à la mise à jour de la monographie de produit canadienne de ZOLGENSMA afin d'y inclure ces nouveaux

renseignements relatifs à l'innocuité du produit.

Santé Canada communique ces renseignements importants en matière d'innocuité aux professionnels de la santé et à l'ensemble de la population canadienne par l'entremise de la base de données [Rappels et avis de sécurité](#), accessible sur le site Canadiens en santé. Cette mise à jour sera également communiquée au moyen du système d'avis électronique par courriel MedEffet^{MC}, de même que dans les canaux de médias sociaux, tels que LinkedIn et Twitter.

Pour signaler un problème lié à la santé ou à l'innocuité

La capacité de Santé Canada de surveiller l'innocuité des produits de santé commercialisés dépend des déclarations faites par les professionnels de la santé et les consommateurs concernant des effets indésirables et des incidents liés aux instruments médicaux. Tous les événements indésirables graves ou inattendus associés à l'utilisation de ZOLGENSMA devraient être déclarés à Novartis Pharma Canada inc. ou à Santé Canada.

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9
1 800 363-8883

www.novartis.ca/fr/nos-produits/pharmaceutique

Pour corriger votre adresse postale ou votre numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec Novartis Pharma Canada inc.

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- composez sans frais le 1 866-234-2345; ou
- consultez la page Web MedEffet Canada sur la déclaration des effets secondaires (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet secondaire en ligne, par courrier ou par télécopieur.

Pour obtenir d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : mhpd-dpsc@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613 954-6522
Télécopieur : 613 952-7738

DocuSigned by:

Luis Henrique Barbosa Boechat

319470929D09430...

Original signé par

Luis Boechat

Vice-président et chef, Affaires scientifiques
Novartis Pharma Canada inc.