

Opas terveyden- huollon ammatti- laiselle

HEMGENIX® (etranakogeenidetsaparvovekki)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveysthuollon ammattilaisia ja potilaita pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista.

Tämä opas on pakollinen osa Hemgenix-valmisteelle myönnettyä myyntilupaa ja siitä on sovittu kansallisen viranomaisen kanssa. Lue nämä tiedot huolellisesti ennen HEMGENIX®-hoidon määräämistä.

| | |
|---|-----------|
| 1. Mitä HEMGENIX® on?..... | 3 |
| a. Miten HEMGENIX® toimii? | 3 |
| b. Käyttöaihe | 3 |
| | |
| 2. Tärkeitä tietoja HEMGENIX®-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä..... | 4 |
| a. Maksatoksisuus | 4 |
| b. Tromboembolisten tapahtumien mahdollinen riski | 7 |
| c. Vektorin integraatiosta aiheutuva mahdollinen syöpäriski | 7 |
| d. HEMGENIX®-valmisteen horisontaalisen ja ituradan kautta siirtymisen mahdollinen riski | 8 |
| e. Hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymisen mahdollinen riski | 9 |
| | |
| 3. Tärkeitä tietoja, joista on kerrottava potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle | 9 |
| | |
| 4. Haittavaikutuksista ilmoittaminen | 11 |
| | |
| 5. Lisätietoja | 11 |

1. Mitä HEMGENIX® on?

HEMGENIX® (etranakogeenidetsaparvovekki) on geenihoidolläkevalmiste, joka ilmentää ihmisen hyytymistekijä IX:ää. Se on replikoitumiskyvyttömään, rekombinanttiin adenoassosioituun serotyypin 5 virukseen (AAV5) perustuva vektori, jossa on maksaspesifisen promoottorin (LPI) ohjauksessa toimiva ihmisen hyytymistekijä IX:n geenivariantin R338L (FIX-Padua) kodonioptimoitu cDNA. Etranakogeenidetsaparvovekki tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla hyönteissoluissa.

a. Miten HEMGENIX® toimii?

Laskimoon annetun kertainfuusion jälkeen etranakogeenidetsaparvovekki kohdentuu ensisijaisesti maksasoluihin, missä vektori-DNA on lähes yksinomaan episomaalisessa muodossa. Transduktion jälkeen etranakogeenidetsaparvovekki ohjaa hyytymistekijä IX:n Padua-proteiinin pitkäaikaista maksaspesifistä ilmentymistä. Sen tuloksena etranakogeenidetsaparvovekki parantaa osittain tai täysin B-hemofiliaa sairastavien potilaiden verenkierron hyytymistekijä IX:n prokoagulantin aktiivisuuden puutoksen.

b. Käyttöaihe

HEMGENIX® on tarkoitettu vaikea-asteisen ja kohtalaisen vaikea-asteisen B-hemofilian (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) hoitoon aikuisille potilaille, joilla ei ole anamneesissa hyytymistekijä IX:n vasta-aineita.

2. Tärkeitä tietoja HEMGENIX®-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä

a. Maksatoksisuus

Maksaan kohdentuvan AAV-vektorin anto laskimoon voi johtaa maksan transaminaasien pitoisuuksien kohoamiseen (hypertransaminasemia). Hypertransaminasemian oletetaan johtuvan siirrettyjen hepatosyyttien immuunivälitteisestä vauriosta, ja se voi vähentää geenihoidon hoitotehoa.

Mahdollisen maksatoksisuuden riskin vähentämiseksi

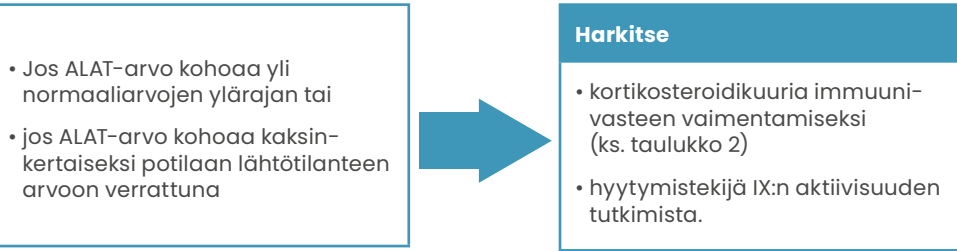
- **potilaalta pitää tutkia maksan kunto ennen HEMGENIX®-valmisteen antoa ja sitä on seurattava tarkoin HEMGENIX®-hoidon jälkeen** (ks. taulukko 1)
- maksan toiminta suositellaan arvioimaan **moniammatillisesti** siten, että mukana on **maksasairauksien erikoislääkäri** säätämässä seurantaa parhaalla tavalla yksilöllisesti potilaan voinnin mukaan
- HEMGENIX®-hoitoa saavia potilaita kehoitetaan **välttämään maksatoksisien lääkkeiden tai aineiden/yhdisteiden samanaikaista käyttöä, sillä se** voi heikentää etranakogeenidetsaparvoveekin tehoa ja lisätä vakavampien maksareaktioiden riskiä etenkin ensimmäisenä vuotena etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen
- hoitavan lääkärin pitää **varmistaa, että potilailla on HEMGENIX®-valmisteen annon jälkeen mahdollisuus maksan laboratoriotietojen tiheään seurantaan.**

Taulukko 1. Maksan toiminta ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden seuranta.

| | Määritykset* | Ajankohta | Seurannan tiheys ^a |
|---------------------------------|---|--|--|
| Ennen valmisteen antoa | Maksan toimintakokeet Äskettäisen fibroosin tutkiminen | 3 kuukauden kuluessa ennen infuusiota 6 kuukauden kuluessa ennen infuusiota | Lähtötilanteen määrittäminen |
| Valmisteen annon jälkeen | ALAT ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuus | Ensimmäiset 3 kuukautta | Viikoittain |
| | | Kuukaudet 4–12 (1. vuosi) | 3 kuukauden välein |
| | | 2. vuosi | <ul style="list-style-type: none"> • 6 kuukauden välein, jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on > 5 IU/dl (ks. Hyytymistekijä IX:n määritykset) • Harkitse tiheämpää seurantaa, jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on ≤ 5 IU/dl, ja huomioi hyytymistekijä IX:n pitoisuuden säilyminen ja havainnot verenvuodosta. |
| | | 2. vuoden jälkeen | <ul style="list-style-type: none"> • 12 kuukauden välein, jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on > 5 IU/dl (ks. Hyytymistekijä IX:n määritykset) • Harkitse tiheämpää seurantaa, jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on ≤ 5 IU/dl, ja huomioi hyytymistekijä IX:n pitoisuuden säilyminen ja havainnot verenvuodosta |

* Maksakokeisiin suositellaan käyttämään (mahdollisuuksien mukaan) samaa laboratoriota sekä lähtötilanteessa että seurannassa ajan mittaan etenkin tehtäessä päätöksiä kortikosteroidihoidon aikana, jotta minimoidaan laboratoriodien välisen vaihtelun vaikutus.

^a Kortikosteroidihoidon purkamisen aikana suositellaan seurantaa viikoittain ja kliinisen tarpeen mukaan. Seurantatiheyden säätäminen voi myös olla aiheellista yksilöllisen tilanteen mukaan.



Taulukko 2. ALAT-arvojen kohoamiseen suositeltu prednisolonihoito

| Aika | Prednisoloniannos suun kautta (mg/vrk)* |
|---|---|
| 1. viikko | 60 |
| 2. viikko | 40 |
| 3. viikko | 30 |
| 4. viikko | 30 |
| Ylläpitoannos, kunnes ALAT-arvo korjautuu lähtötasoon. | 20 |
| Hoidon purkamisen ALAT-arvon lähtötason saavuttamisen jälkeen | Pienennä päivittäistä annosta 5 mg viikossa |

*Prednisolonia vastaavia lääkevalmisteita voidaan myös käyttää. Jos prednisolonihoito epäonnistuu tai on vasta-aiheista, voidaan myös harkita immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa tai muiden immunosuppressiivisten hoitojen käyttöä.

Transaminaasien säännöllistä jatkoseurantaa suositellaan kaikkien niiden potilaiden osalta, joiden maksaentsyymien pitoisuudet kohoavat, kunnes maksaentsyymien pitoisuudet korjautuvat lähtötilanteen arvoihin.

ALAT-arvon kohoamisen mahdollisia vaihtoehtoisia syitä, mukaan lukien mahdollisesti maksatoksisia lääkevalmisteita tai lääkkeitä, alkoholin käyttöä tai rasittavaa liikuntaa, suositellaan myös arvioimaan. ALAT-arvojen testaamista uudelleen 24–48 tunnin kuluessa, jos se on kliinisesti aiheellista, ja lisätestejä pitää harkita muiden syiden sulkemiseksi pois.

b. Tromboembolisten tapahtumien mahdollinen riski

B-hemofiliapotilailla on keski-ikäisiin verrattuna pienempi tromboembolisten tapahtumien (esim. keuhkotromboemolian tai syvän laskimotromboosin) mahdollisuus synnynnäisesti puutteellisen hyytymiskaskadin vuoksi. B-hemofilian oireiden lievittäminen hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta korjaamalla voi altistaa potilaan tromboemolian mahdolliselle riskille, kuten hemofiliaa sairastamattomassa keski-ikäisessä on havaittu.

B-hemofiliaa sairastavilla potilailla, joilla on ennestään tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä, kuten anamneesissa kardiovaskulaarinen tai kardiometabolinen sairaus, arterioskleroosi, hypertensio, diabetes, korkea ikä, tromboogeenisuuden mahdollinen riski voi olla suurempi.

Kliinisissä etranakogeenidetsaparvoveekkitutkimuksissa ei raportoitu hoitoon liittyviä tromboembolisia tapahtumia. Myöskään hyytymistekijä IX:n suprafysiologista aktiivisuutta ei havaittu.

c. Vektorin integraatiosta aiheutuva mahdollinen syöpäriski

Integraatiokohtaa analysoitiin kliinisissä tutkimuksissa yhdeltä HEMGENIX®-hoitoa saaneelta potilaalta saaduista maksanäytteistä. Näytteet oli kerätty vuosi annoksen jälkeen. Kaikissa näytteissä havaittiin vektorin integraatio ihmisen genomien DNA:han.

- Yksittäisten integroitumiseen liittyvien tapahtumien kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tiedetä. Se on kuitenkin todettu, että yksittäinen integraatio ihmisen genomiin voi osaltaan lisätä syövän riskiä.
- Kliinisissä tutkimuksissa etranakogeenidetsaparvoveekkihoidon yhteydessä ei tunnistettu syöpiä.

Jos potilaalla on ennestään hepatosellulaarisen karsinooman riskitekijöitä (kuten maksafibroosi, C- tai B-hepatiitti, rasvamaksatauti), säännöllisiä maksan ultraääniseulontoja sekä alfafetoproteiinipitoisuuden (AFP) kohoamisen säännöllistä seuranta (esim. vuosittain) suositellaan vähintään 5 vuoden ajan HEMGENIX®-valmisteen annon jälkeen.

Jos jokin syöpä ilmenee, potilasta hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen pitää ottaa yhteyttä myyntiluvan haltijaan saadakseen ohjeita näytteiden ottamiseksi potilaalta, jotta vektorin integroitumisen mahdollisuus voidaan tutkia ja integraatiokohta voidaan analysoida.

d. HEMGENIX®-valmisteen horisontaalisen ja ituradan kautta siirtymisen mahdollinen riski

Kliinisissä tutkimuksissa siemennesteessä ja veressä oli ohimenevästi havaittavissa siirtogeenistä DNA:ta etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen.

Isän ituradan kautta siirtymisen mahdollisen riskin minimoimiseksi suositellaan, että

- potilaan, joka voi lisääntyä, ja hänen naiskumppaninsa, joka voi tulla raskaaksi, on ehkäistävä raskaus tai siirrettävä raskauden alkamista myöhemmäksi **käyttämällä estemenetelmää 12 kuukauden ajan HEMGENIX®-valmisteen annon jälkeen**
- HEMGENIX®-hoitoa saaneet miehet **eivät saa luovuttaa siemennestettä.**

HEMGENIX®-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Ei tiedetä, voiko HEMGENIX®-valmiste vahingoittaa sikiötä, kun valmistetta annetaan raskaana olevalle naiselle. Ei myöskään tiedetä, voiko valmiste vaikuttaa lisääntymiskykyyn. HEMGENIX®-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sitä suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Horisontaalisen siirtymisen (kolmansiin osapuoliin siirtymisen) mahdollisen riskin vähentämiseksi **potilaat eivät saa luovuttaa verta, siemennestettä eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.**

e. Hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymisen mahdollinen riski

HEMGENIX®-valmisteen annosta potilaille, joilla on tai on ollut hyytymistekijä IX:n vasta-aineita, ei ole kliinistä kokemusta. Ei tiedetä, voivatko potilaalle jo ennestään kehittyneet hyytymistekijä IX:n vasta-aineet vaikuttaa tai missä määrin ne voivat vaikuttaa, HEMGENIX®-valmisteen turvallisuuteen ja tehoon. HEMGENIX®-hoito ei ole tarkoitettu potilaille, joilla on anamneesissa hyytymistekijä IX:n vasta-aineita.

Kliinisissä HEMGENIX®-tutkimuksissa

- potilailla ei ollut lähtötilanteessa havaittavissa olleita hyytymistekijä IX:n vasta-aineita
- hoidon jälkeen ei havaittu hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymistä HEMGENIX®-valmistetta vastaan

Potilaita pitää seurata ennen HEMGENIX®-valmisteen antoa ja sen annon jälkeen hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymisen havaitsemiseksi soveltuvien kliinisten havaintojen ja laboratoriokokeiden avulla (taulukko 3).

Taulukko 3. Hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden tutkiminen ennen HEMGENIX®-valmisteen antoa ja sen annon jälkeen

| Ennen HEMGENIX®-hoidon aloittamista edellytetään hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden lähtötilanteen testaus seuraavasti: | HEMGENIX®-valmisteen annon jälkeen |
|---|---|
| Jos ihmisen hyytymistekijä IX:n vasta-ainetestitulokset on positiivinen, testi on uusittava noin 2 viikon kuluessa. Jos sekä ensimmäinen testi että uusintatesti ovat positiiviset, potilaalle ei pidä antaa HEMGENIX®-valmistettä. | Jos plasman hyytymistekijä IX:n aktiivisuus ei lisääntynyt, se vähenee tai verenvuoto ei ole hallinnassa tai uusiutuu, annoksen jälkeen suositellaan hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden testaamista sekä hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden testaamista. |

3. Tärkeitä tietoja, joista on kerrottava potilaalle/ potilasta hoitavalle henkilölle

Varmista, että olet kertonut potilaalle maksatoksisuuden ja tromboembolisten tapahtumien riskistä, vektorin integraatiosta aiheutuvasta syövän riskistä, HEMGENIX®-valmisteen ituradan kautta ja horisontaalisesti tapahtuvan siirtymisen riskistä sekä hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymisen riskistä, jotka kuvataan kohdassa 2.

Ennen hoitopäätöksen tekemistä sinun on kerrottava potilaalle hoitoon liittyvistä riskeistä, hyödyistä ja epävarmuuksista, mukaan lukien seuraavista:

Taulukko 4. Aiheita keskusteltavaksi potilaan tai potilasta hoitavan henkilön kanssa

| Keskusteluaiheita | Lisätietoja |
|---|---------------|
| Kortikosteroidihoidon mahdollinen tarve HEMGENIX®-hoidon jälkeisen maksavaurion hoitoon. | Ks. kohta 2.a |
| Seuraavien tarve: <ul style="list-style-type: none">• potilaan maksan toiminnan riittävä seuranta• maksatoksisten lääkitysten tai aineiden samanaikaisen käytön välttäminen jotta minimoidaan maksatoksisuuden ja HEMGENIX®-hoidon hoitovaikutuksen mahdollisen vähenemisen riski. | Ks. kohta 2.a |

Taulukko 4. Aiheita keskusteltavaksi potilaan tai potilasta hoitavan henkilön kanssa

| Keskusteluaiheita | Lisätietoja |
|--|--|
| Tarve seurata hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden mahdollista kehittymistä HEMGENIX®-hoidon jälkeen. | Ks. kohta 2.e |
| Mahdollisuus, että potilaalle aikaisemmin kehittyneiden AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden suuret titterit voivat vähentää HEMGENIX®-hoidon tehoa. | Potilaalta pitää ennen HEMGENIX®-hoitoa määrittää aikaisemmin kehittyneiden AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri. |
| Mahdollisuus, että HEMGENIX®- hoitoon ei saada vastetta. | <ul style="list-style-type: none"> • Potilaat, jotka eivät saa vastetta, ovat silti altistuneet pitkäaikaisille riskeille. • Jos potilas ei saa vastetta tai vaste häviää, HEMGENIX®-hoitoa ei voida antaa uudelleen. |
| HEMGENIX®-valmisteen pitkäaikaisia vaikutuksia ei voida ennustaa. | Potilaita tulisi muistuttaa siitä, että on tärkeää osallistua seurantatutkimukseen, jossa hemofiliapotilaita seurataan 15 vuoden ajan Hemgenix-geenihoidon pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi. |
| Opas potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle ja potilaskortti | <p>Opas potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varmista, että potilas saa oppaan potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle ennen kuin päätös HEMGENIX®-hoidosta tehdään. • Kehota potilasta lukemaan opas huolellisesti, keskustelemaan mahdollisista kysymyksistä kanssasi ja lukemaan se säännöllisesti uudelleen. |
| | <p>Potilaskortti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Täytä potilaskortti ja anna se potilaalle hoitopäivänä. • Varmista potilaan ymmärtävän, että <ul style="list-style-type: none"> – potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukanaan koko loppuelämänsä ajan – potilaskorttia on näytettävä aina terveydenhuollon ammattilaisille, lääkäreille tai sairaanhoitajille, joiden vastaanotolla potilas mahdollisesti käy. |

4. Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Raportoi epäillyt haittavaikutukset:

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

5. Lisätietoja

Materiaaleja voi tilata lisää ottamalla yhteyttä CSL Behringin lääketieteelliseen palveluun: info@cslbehring.se / Puh.: +46 8-544 96 670

Tämä opas ja muut HEMGENIX®-valmisteen riskienhallintasuunnitelman osana laaditut materiaalit ovat ladattavissa CSL Behringin osoitteesta: <https://www.cslbehring.fi/hcps/valmistelista/hemgenix/koulutusmateriaali>

Lisätietoja on HEMGENIX®-valmisteen valmisteyhteenvedossa, joka on saatavissa Euroopan lääkeviraston verkkosivustolta (<https://www.ema.europa.eu>)

Yhteystiedot

CSL Behring AB, Box 712 SE-182 17 Danderyd, Ruotsi

Puhelinnumero: + 46 (0) 8- 544 966 70

Sähköpostiosoite: info@cslbehring.se

Muistiinpanot:
