DocuSign Envelope ID: BADC125C-CA10-458D-A6B2-7E236C00664C

Tiedote terveydenhuoltohenkilöstölle

16.2.2023

Zolgensma (onasemnogeeniabeparvoveekki): Kuolemaan johtaneet maksan akuutit vajaatoimintatapaukset

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Novartis on sopinut tämän tiedotteen laatimisesta Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa.

Yhteenveto

- **Onasemnogeeniabeparvoveekkihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu kuolemaan johtaneita maksan akuutteja vajaatoimintatapauksia.**
- **Maksan toimintaa on seurattava ennen hoitoa ja säännöllisesti vähintään 3 kuukauden ajan infuusion jälkeen.**
- **Potilaan tila on arvioitava nopeasti, jos maksan toimintakokeiden tulokset huononevat ja/tai potilaalla on akuutin sairauden oireita ja/tai löydöksiä.**
- **Jos potilailla ei saada riittävää vastetta kortikosteroidihoidolla, konsultoi lasten gastroenterologia tai hepatologia ja harkitse kortikosteroidihoidon säätämistä.**
- **Kortikosteroidiannosta ei pidä pienentää ennen kuin maksan toimintakokeiden tulokset palautuvat tavanomaisiksi (normaali kliininen tarkastus, normaali kokonaisbilirubiini, ja alaniiniaminotransferaasi- ja aspartaattiaminotransferaasiarvot alle 2 × normaalin ylärajan [ULN]).**
- **Kerro huoltajille vakavan maksavaurion riskistä ja maksan toiminnan säännöllisen seurannan tarpeesta.**

Taustatietoa turvahuolesta

Zolgensma (onasemnogeeniabeparvoveekki) on tarkoitettu spinaalisen lihasatrofian (SMA) hoitoon. Tähän mennessä Zolgensmalla on hoidettu n. 3000 potilasta.

Onasemnogeeniabeparvoveekkihoidon yhteydessä raportoitu maksatoksisuus ilmenee useimmiten maksan toiminnan häiriöinä, kuten kohonneina aminotransferaasiarvoina (aspartaatti- ja alaniiniaminotransferaasi). Vakavia akuutteja maksavauriotapauksia tai maksan akuuttia vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu.

Taustamekanismi liittyy todennäköisesti vektoria kohtaan muodostuvaan synnynnäiseen ja/tai hankittuun immuunireaktioon. Siksi suositellaan ennalta ehkäisevää kortikosteroidihoitoa ja maksan toiminnan seurantaa ennen hoitoa ja säännöllisesti vähintään 3 kuukauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen. Seuranta tehdään viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja kortikosteroidiannoksen pienentämiseen käytettävän aikajakson ajan. Sen jälkeen seurantaa jatketaan kahden

DocuSign Envelope ID: BADC125C-CA10-458D-A6B2-7E236C00664C

viikon välein vielä yhden kuukauden ajan ja lisäksi, mikäli se arvioidaan kliinisesti tarpeelliseksi.

Maksan toiminnan häiriöihin viittaavien oireiden tai löydösten ilmaantuessa on potilaiden tilaa arvioitava viivyttelemättä maksavaurion varalta. Jos potilailla ei saada riittävää vastetta kortikosteroideille, konsultoi lasten gastroenterologia tai hepatologia. Harkitse kortikosteroidihoidon säätämistä, mukaan lukien pidempi hoidon kesto ja/tai annoksen suurentaminen, tai kortikosteroidiannoksen pienentämiseen käytettävän aikajakson pidentämistä.

Hiljattain on ilmoitettu kahden onasemnogeeniabeparvoveekkihoitoa saaneen SMA-potilaan kuolemaan johtaneista maksan akuuteista vajaatoimintatapauksista. Toinen potilaista oli 4 kuukauden ikäinen ja toinen 28 kuukauden ikäinen. Alla on yhteenveto näiden kahden tapauksen yhteisistä kliinisistä piirteistä:

- Maksavaurion ensimmäinen löydös oli maksan aminotransferaasiarvojen oireeton nousu ensimmäisten 1-2 viikon aikana onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen. Tätä hoidettiin korotetulla prednisoloniannoksella.

- Maksatoksisuuden kliinisiin oireisiin kuului oksentelu, heikkous ja uusi maksan aminotransferaasiarvojen nousu. Nämä ilmaantuivat 5-6 viikon kuluttua onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiosta, ja noin 1-2 viikon kuluttua predisoloniannoksen pienentämisen aloittamisesta.

- Seuraavaksi maksan toiminta huonontui nopeasti ja tila eteni hepatoenkefalopatiaksi ja monielinvaurioksi. Potilaat kuolivat 6-7 viikon kuluttua onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiosta, kortikosteroidiannoksen pienentämisen aikana.

Edellä mainitut tiedot päivitetään onasemnogeeniabeparvoveekin tuoteinformaatiotekstiin.

Ilmoituspyyntö

Kaikista epäillyistä onasemnogeeniabeparvoveekin käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista pyydetään ilmoittamaan kansallisten vaatimusten mukaisesti kansallisen spontaanin ilmoitusjärjestelmän kautta seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi (Lääketurvallisuus ja -tieto / Lääkkeiden turvallisuus / Haittavaikutuksista ilmoittaminen)
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

DocuSign Envelope ID: BADC125C-CA10-458D-A6B2-7E236C00664C

▼ Zolgensma-valmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista viipymättä.

Yhtiön yhteystiedot

Novartis Finland Oy

medinfoemea.gtx@novartis.com

Puh. +353 (1) 566 2364, +358 (0)10 6133 200 (Novartis Finland Oy)

Ystävällisin terveisin,

DocuSigned by:
Petteri Knudsen
234E00D757D74DC...
16-Feb-23 | 3:17:27 AM GMT

Petteri Knudsen M.D., Ph.D.

Regional Medical Director, Nordics

Novartis Gene Therapies

Puh. +358 40 1718 254