

GUIDE FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL – ROCTAVIAN® ▼ (valoktokogen-roxaparvovek)

Denna vägledning är en obligatorisk del av försäljningsgodkännandet.

Den är avsedd som en ytterligare riskminimeringsåtgärd för att säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal känner till hur man använder ROCTAVIAN® och därmed minska den möjliga risken för vissa biverkningar.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

MÅLEN MED DENNA GUIDE	3
BEHANDLINGSÖVERVÄGANDEN FÖRE ANVÄNDNING AV ROCTAVIAN®	3
OM ROCTAVIAN®	4
INDIKATION	4
VIKTIGA PUNKTER SOM SKA ÖVERVÄGAS INNAN ROCTAVIAN® KAN ADMINISTRERAS	4/5
Hepatotoxicitet	4/5
Övervakning efter infusion	5/6
Överföring till tredje part (horisontell överföring)	6
Könscellsöverföring (vertikal överföring)	6/7
Malignitet i relation till vektorintegration	7
Tromboemboliska händelser	7
LÅNGTIDSEFFEKTER	8
VIKTIGA PUNKTER ATT DISKUTERA MED PATIENTER	8
KONTAKTUPPGIFTER FÖR ATT RAPPORTERA MISSTÄNKTA BIVERKNINGAR FÖR ROCTAVIAN®	8

MÅLEN MED DENNA GUIDE

Att informera dig om patienturvalsfaktorer, patientkvalificering, liksom behovet av att ge patienten råd om de viktiga identifierade riskerna med hepatotoxicitet och de möjliga riskerna med överföring till tredje part (horisontell överföring), könscellsöverföring (vertikal överföring), FVIII-hämmare, tromboemboliska händelser och risk för malignitet som en följd av vektorintegration.

Det rekommenderas att du noggrant läser denna broschyr tillsammans med produktresumén (SmPC) innan du överväger att rekommendera patienten behandling med läkemedlet och efterföljande behandling.

- Kom ihåg att för patienterna betona vikten av att delta i en registerstudie och förklara hur de kan delta. Understryk behovet att fånga upp och förstå långvarig säkerhet och effektivitet för läkemedlet

För att hjälpa till med detta ska du se till att varje patient får patientinformationspaketet och förklara vikten av det. Paketet innehåller följande:

- patientguide
- patientkort
- bipacksedel

BEHANDLINGSÖVERVÄGANDEN FÖRE ANVÄNDNING AV ROCTAVIAN®

Du bör ge detaljerad information om AAV-genterapi, inklusive långvarig säkerhet och effektivitet samt osäkerheter, för att uppmuntra till en genomtänkt diskussion mellan dig och patienten och göra det möjligt att gemensamt fatta beslut när patienten överväger AAV-genterapi. Följande punkter är extra viktiga att diskutera:

- Att inga prediktiva faktorer för lågt eller inget behandlingssvar har identifierats hos patienten. Patienter som inte svarar på behandlingen utsätts ändå för långtidsrisker
- Att långtidseffekten inte kan förutsägas
- Att det inte finns några planer att ge läkemedlet igen till patienter som inte svarar eller har slutat att svara på behandlingen
- Att användning av ROCTAVIAN® i de flesta fall kräver samtidig behandling med kortikosteroider för att hantera leverskada som läkemedlet kan inducera. Detta kräver adekvat uppföljning av patienter och noggrant övervägande av andra samtida läkemedel, för att minska risken för hepatotoxicitet och en potentiell minskad behandlingseffekt av ROCTAVIAN®
- Patientens förmåga att ta kortikosteroider, vilket kan krävas under en längre tidsperiod, bör utvärderas. Det ska säkerställas att riskerna med beskriven behandling sannolikt är acceptabla för den enskilda patienten
- Patienturval: Patienter ska väljas för behandling med ROCTAVIAN® baserat på avsaknad av antikroppar mot AAV5 med en lämplig, validerad analys och status på leverns hälsa baserat på laboratorie- och röntgendata

OM ROCTAVIAN®

Hemofili A orsakas av mutationer som antingen kan ärvas eller ske *de novo* i FVIII-genen som kodar för FVIII-protein, en väsentlig cofaktor i koagulationskaskaden. Dessa mutationer kan antingen leda till otillräcklig produktion av FVIII eller en biologiskt dysfunktionell FVIII, vilket till slut leder till en defekt koagulationsprocess.

Valoktokogen-roxaparvovek är en genterapivektor som baseras på adeno-associerat virus serotyp 5 (AAV5) och orsakar att den B-domänraderade SQ-formen av en rekombinant humanfaktor VIII (hFVIII-SQ) uttrycks med hjälp av en leverspecifik promotor. Det uttryckta hFVIII-SQ ersätter den saknade koagulationsfaktorn VIII som behövs för effektiv hemostas. Efter infusion av valoktokogen-roxaparvovek, bearbetas vektor-DNA *in vivo* för att bilda episomala transgener i full längd som kvarstår som de stabila DNA-formerna som stödjer långvarig produktion av hFVIII-SQ.

INDIKATION

ROCTAVIAN® är avsett för behandling av svår hemofili A (medfödd faktor VIII-brist) hos vuxna patienter utan anamnes på antikroppar mot koagulationsfaktor VIII och utan detekterbara antikroppar mot adeno-associerat virus av serotyp 5 (AAV5). Före administrering måste avsaknad av antikroppar mot AAV5 visas med en lämplig, validerad analys.

Säkerheten och effektiviteten för ROCTAVIAN® hos barn och tonåringar från födseln upp till 18 år har inte fastställts.

Den rekommenderade dosen av ROCTAVIAN® är 6×10^{13} vektorgenom per kilo (vg/kg) kroppsvikt, administrerat som en intravenös infusion. Administrering av ROCTAVIAN® kan ge infusionsrelaterade reaktioner och ska därför administreras i en miljö där personal och utrustning finns tillgängliga för behandling.

VIKTIGA PUNKTER SOM SKA ÖVERVÄGAS INNAN ROCTAVIAN® KAN ADMINISTRERAS

Hepatotoxicitet

Valoktokogen-roxaparvovek effektivitet bygger på hepatocellulärt uttryck av hFVIII-SQ. Det är inte känt i vilken utsträckning ett minskat antal transducerbara leverceller (t.ex. på grund av cirros) eller förlust av transducerade leverceller över tid (t.ex. på grund av aktiv hepatit eller exponering för hepatoxiska medel) kan påverka behandlingseffekten av valoktokogen-roxaparvovek.

I kliniska prövningar, efter administrering av ROCTAVIAN®, hade majoriteten av patienterna låggradiga ökning av ALAT inom de första 6 månaderna. De flesta av dessa patienter behandlades med kortikosteroider och de ökade ALAT-värdena normaliserades efter en medianperiod på 15 dagar.

Bedömning före behandling

- ROCTAVIAN® är kontraindicerat hos patienter med aktiva infektioner, antingen akuta eller icke kontrollerade kroniska; eller patienter med känd, signifikant hepatisk fibros eller cirros
- En bedömning av leverhälsa vid baslinjen (inklusive tester av leverfunktion inom 3 månader och nylig fibrosbedömning med antingen avbildningsmodaliteter, såsom elastografi med ultraljud eller laboratorieundersökningar inom 6 månader) ska göras före administrering av ROCTAVIAN®. Överväg att göra minst två mätningar av ALAT före administrering eller använd ett genomsnitt av tidigare mätningar av ALAT (exempelvis inom 4 månader) för att fastställa patientens ALAT vid baslinjen. Det rekommenderas att den hepatiska funktionen utvärderas genom ett multidisciplinärt tillvägagångssätt inklusive en hepatolog för att justera övervakningen av patientens tillstånd
- ROCTAVIAN® rekommenderas inte för patienter med andra hepatiska sjukdomar, onormala levervärden (ALAT, ASAT, GGT, eller totalt bilirubin över 1,25 gånger ULN, eller INR på 1,4 eller högre) eller för patienter med anamnes av hepatisk malignitet
- Patienter ska screenas för hepatisk malignitet före administrering av ROCTAVIAN®
- Patientens förmåga att ta kortikosteroider, som kan krävas under en längre tid, ska utvärderas. Säkerställ att riskerna med den beskrivna behandlingen är acceptabla för patienten
- Vid fastställande av indikation och tid för administrering av ROCTAVIAN® till en patient ska du ta i beaktande att patienten måste finnas tillgänglig för övervakning på nära håll för att kontrollera hepatiska laboratorieparametrar och faktor VIII-aktivitet efter administrering
- Före administrering av ROCTAVIAN®, undersök om patienten tar några andra hepatotoxiska läkemedel eller andra hepatotoxiska medel (inklusive alkohol, potentiellt hepatotoxiska naturläkemedel och kosttillskott)
- Utvärdera om patientens givna acceptans, med tanke på sådana läkemedel, kan påverka effektiviteten av ROCTAVIAN® och leda till mer allvarliga hepatiska reaktioner, i synnerhet under det första året efter infusion

Övervakning efter infusion

Efter administrering av ROCTAVIAN® genomgår patienten kontroll av hepatiska laboratorieparametrar och faktor VIII-aktivitet enligt vad som rekommenderas i produktinformationen. Patientens samtidiga behandling med andra läkemedel ska övervakas noggrant, särskilt under det första året, och behovet av att ändra samtidiga läkemedel baserat på patientens hepatiska status och risk bör utvärderas. Potentiellt hepatotoxiska läkemedel som isotreinoïn rekommenderas inte. Dessutom rekommenderas extra övervakning av nivåer av ALAT och faktor VIII-aktivitet eftersom detta är ett nytt läkemedel.

Hantering

- Nivåer av ALAT och FVIII ska övervakas noggrant och tidig start med kortikosteroidbehandling ska övervägas som svar på stigande ALAT efter behov, för att begränsa de hepatiska reaktionerna och motverka en potentiell förlust av behandlingseffekten av ROCTAVIAN®
- Övervakning av ALAT ska ske förutom övervakning av ASAT och CPK, för att utesluta alternativa orsaker till stigande ALAT (inklusive potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller ämnen, alkoholkonsumtion, eller ansträngande aktivitet)
- Vid förhöjt ALAT där ingen alternativ orsak kan hittas, ska behandling med kortikosteroider inledas med 60 mg och nedtrappningsschemat i produktinformationen ska följas. Om ALAT fortsätter att stiga eller inte har förbättrats efter 2 veckor kan dosen kortikosteroider ökas upp till maximalt 1,2 mg/kg efter att alternativa orsaker till stigande ALAT uteslutits. Nedtrappning av kortikosteroider

kan inledas efter 2 veckor om ALAT-nivåerna sjunker eller förblir stabila. Nedtrappning kan individualiseras baserat på den hepatiska funktionen, med beaktande av patientens medicinska tillstånd, tolerans av kortikosteroider och potentiella nedtrappningssymtom

- Diskutera vikten av att följa den förskrivna kortikosteroiddosereringen med patienten och att inte sluta med kortikosteroider plötsligt. Diskutera biverkningar av kortikosteroider, inklusive hur biverkningarna ska övervakas och hanteras, genom att hänvisa till produktinformationen för läkemedlet som används
- Om kortikosteroider är kontraindicerade kan annan immunsuppressiv behandling övervägas. Det rekommenderas att en multidisciplinär konsultation inkluderar en hepatolog för att justera alternativet till kortikosteroider och övervaka patientens tillstånd. Läkare ska även överväga att sätta ut kortikosteroiderna om dessa inte är effektiva eller inte tolereras. Om ALAT inte har förbättrats trots 4 veckors maxdos av kortikosteroider och är mer än 3 x ULN, kan alternativa immunsuppressiva medel övervägas och alternativa orsaker till stigande ALAT utredas

Överföring till tredje part (horisontell överföring)

Risker med oavsiktlig exponering eller till tredje part, inklusive miljön, är försumbara på grund av att den modifierade AAV5-vektorn är icke-replikerande och icke-patogen och att FVIII-SQ-proteinet är benignt. Även om transgen-DNA upptäcktes i blod, saliv, urin, avföring och sperma i kliniska studier efter administrering av ROCTAVIAN[®], anses det inte ha några kliniska följder för de människor som exponerats. Med tanke på bristande erfarenhet av donation av blod eller organ, vävnad och celler för transplantation, efter AAV-vektorbaserad behandling, är detta dock kontraindicerat efter att ha fått ROCTAVIAN[®].

Riskhantering

Patienter ska påminnas om att inte donera blod eller organ, vävnader och celler för transplantation.

Könscellsöverföring (vertikal överföring)

I kliniska studier, efter administrering av ROCTAVIAN[®], kunde transgen-DNA tillfälligt upptäckas i sperma, även om förekomst av rester av transgen-DNA i sädesvätska eller andra celler inte anses ha en klinisk effekt. Nedanstående försiktighetsåtgärder är avsedda att hantera den teoretiska möjligheten för vertikal överföring genom spermier.

Riskhantering

Patienter ska påminnas om att inte donera sperma och att förhindra eller senarelägga graviditet hos kvinnliga partners under 6 månader efter behandling genom att använda ett effektivt preventivmedel.

FVIII-hämmare

ROCTAVIAN[®] är inte indicerat för behandling av patienter med anamnes av FVIII-hämmare. Trots att inga fall av FVIII-hämmare har rapporterats efter infusion av ROCTAVIAN[®], finns det en potential för immungenicitet inklusive utveckling av antikroppar mot transgen-SQ FVIII-protein som kroppen syntetiserar efter behandling.

Riskhantering

Efter administrering av ROCTAVIAN[®], ska patienter fortsätta att övervakas för utveckling av faktor VIII-hämmare genom lämpliga kliniska observationer och laborietester som en del av standardvården för hemofilpatienter.

Risk för malignitet efter vektorintegration i DNA i kroppsceller

Analys av integrationsställe utfördes i leverprover från 5 patienter behandlade med ROCTAVIAN[®] i kliniska studier. Prover samlades in cirka 0,5–4,1 år efter dos. Vektorintegration i humant genom-DNA observerades i alla prover. ROCTAVIAN[®] kan även föras in i DNA i andra humana kroppsceller (vilket observerades i parotid-DNA-prover från en patient som behandlats med ROCTAVIAN[®] i en klinisk studie). Den kliniska relevansen av enskilda integrationshändelser är inte känd idag, men det bekräftas att enskilda integrationshändelser kan potentiellt bidra till en risk för malignitet.

Vektorintegration sågs efter utvärdering av leverprover hos 12 icke-humana primater, insamlade upp till 26 veckor efter doser upp till 6×10^{13} vg/kg av valoktokogen-roxaparvovek (vilket motsvarar doseringsnivån för människor) (se avsnitt 4.4 Risk för malignitet som ett resultat av vektorintegration).

Än så länge har inga fall av malignitet kopplade till behandling med ROCTAVIAN[®] rapporterats. Om en malignitet uppstår, ska innehavaren av marknadsföringstillståndet kontaktas för att få instruktioner om hur patientprover för analys av integrationsplats ska insamlas.

Den kliniska relevansen av enskilda integrationshändelser är inte känd idag men det bekräftas att enskilda integrationshändelser kan potentiellt bidra till risk för malignitet.

Diskutera och ge råd till dina patienter om denna teoretiska risk före administrering av ROCTAVIAN[®].

Riskhantering

- Kontraindikation för patienter med en anamnes av signifikant fibros, cirros, kronisk hepatit (HBV/HCV) och aktiv malignitet i SmPC kommer att hindra patienter med högre risk för hepatocellulärt carcinom att få genterapi
- Kontakta BioMarin vid fall av malignitet inklusive eventuella rapporter om hepatisk malignitet hos patienter som någon gång fått ROCTAVIAN[®]. Om en malignitet uppstår, kontakta företaget när det är möjligt för att få instruktioner om insamling av patientprover för ytterligare analys

Tromboemboliska händelser

Även om inga tromboemboliska händelser har rapporterats efter infusion av ROCTAVIAN[®], är överuttryck av transgenen, vilket leder till suprafysiologiska FVIII-aktivitetsnivåer, ett potentiellt säkerhetsproblem på grund av ökad risk för trombos. En ökad FVIII-aktivitetsnivå kan bidra till en patients multifaktorrisk för venösa eller arteriella tromboser.

Riskhantering

- Bedöm patientens riskfaktorer för trombos och allmänna hjärtkärlriskfaktorer före och efter administrering av ROCTAVIAN[®]
- Övervaka FVIII-nivåer och även för tecken och symptom på tromboembolism och hantera därefter
- Dessutom ska patienter ges rådet att vara vaksamma på tecken och symptom på tromboembolism och söka sjukvård omedelbart vid symptom som antyder tromboembolism efter infusionen

LÅNGTIDSEFFEKTER

Långtidseffekts- och säkerhetsdata kommer att bidra till att bedöma risk/nytta-balansen för ROCTAVIAN® i verkligheten. Påminn och uppmuntra alla patienter att ingå i en registerstudie för övervakning av långtidssäkerhet och -effekt.

VIKTIGA PUNKTER ATT DISKUTERA MED PATIENTER

Se till att patienterna förstår

- riskerna, nyttan och osäkerheterna som förknippas med behandling med ROCTAVIAN® för att möjliggöra en bra diskussion och en informerad beslutsdelning rörande behandling med ROCTAVIAN®
- Diskutera viktiga och möjliga risker och vilka åtgärder som måste vidtas. Vikten av att följa övervakningsschema och läkemedel som rekommenderas för att hantera hepatiska reaktioner
- Innehållet i patientguiden och patientkortet
- Behovet av att alltid ta med sig patientkortet och visa det för sjukvårdspersonal
- Vikten av regelbunden övervakning och långtidsuppföljning, inklusive att ingå i en registerstudie

KONTAKTUPPGIFTER FÖR ATT RAPPORTERA MISSTÄNKTA BIVERKNINGAR AV ROCTAVIAN®

Rapportera alla misstänkta biverkningar (inklusive, men inte begränsat till de som anges ovan) till drugsafety@bmrn.com eller via telefon: +1-415-506-6179 eller fax: +1-415-532-3144

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Webbplats: www.fimea.fi

För mer information, maila: info_nordic@bmrn.com

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och batchnumret för det administrerade läkemedlet tydligt anges.