

Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

HEMGENIX® (etranakogen-dezaparvovek)

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

Denna guide är en obligatorisk del i godkännandet av Hemgenix och är överenskommen med Fimea.

Läs noga igenom denna information innan du förskriver HEMGENIX®-behandling.

1. Vad är HEMGENIX®?	3
a. Hur fungerar HEMGENIX®?	3
b. Indikation.....	3
2. Viktig riskinformation om användningen av HEMGENIX®	4
a. Hepatotoxicitet.....	4
b. Potentiell risk för tromboemboliska händelser	7
c. Potentiell risk för malignitet till följd av vektorintegration.....	7
d. Potentiell risk för överföring till avkomma och horisontell överföring av HEMGENIX®	8
e. Potentiell risk för utveckling av faktor IX-inhibitorer.....	9
3. Viktig information att förmedla till patient/vårdare	9
4. Rapportera biverkningar	11
5. Ytterligare information	11

1. Vad är HEMGENIX®?

HEMGENIX® (etranakogen-dezaparvovek) är ett genterapiläkemedel som uttrycker human koagulationsfaktor IX. Det är en icke-replikerande, rekombinant adenoassocierad virus serotyp 5 (AAV5)-baserad vektor, innehållande kodon-optimerat cDNA från mänsklig koagulationsfaktor IX, genvariant R338L (FIX-Padua) under kontroll av en leverspecifik promotor (LPI). Etranakogen-dezaparvovek är framställt i insektsceller med rekombinant DNA-teknologi.

a. Hur fungerar HEMGENIX®?

Efter intravenös engångsinfusion, når etranakogen-dezaparvovek företrädesvis leverceller där vektor-DNA återfinns nästan uteslutande i episomal form. Efter transduktion styr etranakogen-dezaparvovek långsiktigt leverspecifikt uttryck av faktor IX-Padua-protein. Som ett resultat av detta åtgärdar etranakogen-dezaparvovek helt eller delvis bristen på cirkulerande faktor IX-prokoagulant-aktivitet för patienter med hemofili B.

b. Indikation

HEMGENIX® är avsett för behandling av svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) hos vuxna patienter utan anamnes på faktor IX-inhibitorer.

2. Viktig riskinformation om användningen av HEMGENIX®

a. Hepatotoxicitet

Intravenös administrering av AAV-vektor riktad mot levern kan potentiellt leda till levertransaminasförhöjning (transaminit), vilken antas vara orsakad av immunmedierad skada på transducerade hepatocyter och kan försämra den terapeutiska effekten av genterapin.

För att minska risken för potentiell hepatotoxicitet:

- **Patientens leverhälsa ska utvärderas före administrering av HEMGENIX® och övervakas noggrant efter behandling med HEMGENIX®** (se tabell 1).
- Det rekommenderas att leverfunktionen utvärderas **multidisciplinärt** med en **hepatolog** involverad, för att på bästa sätt kunna anpassa övervakningen till den enskilda patientens tillstånd.
- Det rekommenderas att patienter som behandlas med HEMGENIX® **undviker samtidig användning av andra hepatotoxiska medel eftersom** dessa kan minska effekten av etranakogen-dezaparvovek och öka risken för allvarigare leverreaktioner, särskilt under det första året efter administrering av etranakogen-dezaparvovek.
- Behandlande läkare ska **säkerställa att patienten är tillgänglig för regelbunden övervakning av leverrelaterade laboratorieparametrar efter administrering av HEMGENIX®.**

Tabell 1: Övervakning av leverfunktion och faktor IX-aktivitet.

	Mätningar*	Tidsram	Övervakningsfrekvens ^a
Före administrering	Leverfunksions-test	Inom 3 månader före infusion	Baslinjemätning
	Aktuell fibros-bedömning	Inom 6 månader före infusion	
Efter administrering	ALAT och faktor IX-aktivitet	Första 3 månaderna	Veckovis
		Månad 4 till 12 (År 1)	Var tredje månad
		År 2	<ul style="list-style-type: none"> • Var sjätte månad för patienter med faktor IX-aktivitetsnivåer > 5 IE/dl (se "Faktor IX-analyser") • Överväg mer frekvent monitorering av patienter med faktor IX-aktivitetsnivåer ≤ 5 IE/dl, beakta faktor IX-nivåstabilitet och tecken på blödningar.
		Efter år 2	<ul style="list-style-type: none"> • Var tolfte månad för patienter med faktor IX-aktivitetsnivåer > 5 IE/dl (se "Faktor IX-analyser") • Överväg mer frekvent monitorering av patienter med faktor IX-aktivitetsnivåer ≤ 5 IE/dl, beakta faktor IX-nivåstabilitet och tecken på blödningar.

* Det rekommenderas att (när så är möjligt) använda samma laboratorium för levertestning vid baslinjen som vid övervakning över tid, särskilt under den tidsperiod då beslut om kortikosteroidbehandling ska fattas, för att minimera effekten av variabilitet mellan laboratorier.

^a Veckovis övervakning rekommenderas, eller när det är kliniskt indicerat, under gradvis utsättning av kortikosteroid. Justering av övervakningsfrekvensen kan också vara indicerat beroende på den enskilda situationen.

- Vid en ALAT-ökning till över den övre gränsen för normalvärdet, eller
- Vid en ALAT-ökning till dubbling av patientens nivå vid baslinjen



Du bör överväga:

- en behandlingskur med kortikosteroider för att dämpa immunsvaret (se tabell 2)
- mätning av human faktor IX-aktivitet

Tabell 2. Rekommenderad prednisolonbehandling till följd av ALAT-förhöjning:

Tidsram	Oral prednisolondos (mg/dag)*
Vecka 1	60
Vecka 2	40
Vecka 3	30
Vecka 4	30
Underhållsdos tills ALAT-nivån återgått till nivån vid baslinjen.	20
Utsättningsdos när ALAT-baslinjenivån har nåtts.	Minska daglig dos med 5 mg/vecka

* Läkemedel ekvivalenta med prednisolon kan också användas. En kombinerad immunsupprimerande regim eller användning av andra immunsuppressiva terapier kan också övervägas om prednisolonbehandling inte fungerar eller är kontraindicerat.

Uppföljande övervakning av transaminaser hos alla patienter som utvecklat leverenzymförhöjning rekommenderas på regelbunden basis till dess att leverenzymerna återgått till baslinjenivå.

Det rekommenderas vidare att utreda möjliga alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden, inklusive potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller substanser, alkoholkonsumtion eller hård träning. Överväg upprepad ALAT-provtagning inom 24 till 48 timmar och, om kliniskt indicerat, ytterligare tester för att utesluta alternativa orsaker.

b. Potentiell risk för tromboemboliska händelser

Patienter med hemofili B löper en mindre risk för tromboemboliska händelser (t.ex. pulmonell tromboembolism eller djup ventrombos) än den allmänna befolkningen, beroende på den medfödda bristen i koagulationskaskaden. Lindring av symtomen på hemofili B genom återställande av faktor IX-aktiviteten, kan utsätta patienterna för potentiell risk för tromboembolism, såsom observerats i den allmänna, icke-hemofila befolkningen.

Hos patienter med hemofili B med existerande riskfaktorer för tromboemboliska händelser såsom anamnes på kardiovaskulär eller kardio-metabolisk sjukdom, arterioskleros, hypertoni, diabetes och hög ålder, kan den potentiella risken för trombogenicitet vara högre.

I kliniska studier med etranakogen-dezaparvovek rapporterades inga behandlingsrelaterade tromboemboliska händelser. Inte heller några suprafysiologiska faktor IX-aktivitetsnivåer observerades.

c. Potentiell risk för malignitet till följd av vektorintegration

Integrationsanalys har utförts på leverprov från en patient behandlad med HEMGENIX® i kliniska studier. Prover insamlades ett år efter dosering. Vektorintegration in i humant DNA-genom observerades i alla prover.

- Den kliniska relevansen av individuella integrationshändelser är för närvarande inte känd, men det är vedertaget att individuella integrationshändelser i det humana genomet potentiellt kan bidra till risken för att utveckla malignitet.
- Inga maligniteter har identifierats i kliniska studier i samband med behandling med etranakogen-dezaparvovek

Det rekommenderas att **patienter med underliggande riskfaktorer för hepatocellulärt karcinom** (såsom leverfibros, hepatit C eller B, ickealkoholrelaterad fettlever) **genomgår regelbunden ultraljudsundersökning av lever och regelbundet övervakas för förhöjt alfa-fetoprotein (AFP), exempelvis årligen i minst 5 år efter administrering av HEMGENIX®.**

I händelse av malignitet ska behandlande hälso- och sjukvårdspersonal kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning för instruktioner angående insamling av patientprover för potentiell vektorintegrationsundersökning och integrationsanalys.

d. Potentiell risk för överföring till avkomma och horisontell överföring av HEMGENIX®

I kliniska studier detekterades transgent DNA temporärt i sperma och blod efter administrering av etranakogen-dezaparvovek.

För att minimera risken för paternell transmission via könsceller rekommenderas att:

- Behandlade patienter i fertil ålder och deras fertila kvinnliga partners ska förhindra eller skjuta upp graviditet genom att använda en **preventivmetod med barriärfunktion under 12 månader efter administrering HEMGENIX®**
- Män som behandlas med HEMGENIX® **får inte donera sperma**

Erfarenhet av användning av HEMGENIX® under graviditet saknas. Det är inte känt om HEMGENIX® kan orsaka fosterskador om det administreras till en gravid kvinna, eller om det kan påverka reproduktionsförmågan. HEMGENIX® ska inte användas under graviditet och rekommenderas inte till fertila kvinnor.

För att minska den potentiella risken för horisontell överföring (överföring till tredje part) **ska patienten inte donera blod, sperma eller organ, vävnad och celler för transplantation.**

e. Potentiell risk för utveckling av faktor IX-inhibitorer

Det finns ingen klinisk erfarenhet av administrering av HEMGENIX® till patienter som har eller har haft inhibitorer mot faktor IX. Det är inte känt om, eller i vilken utsträckning, sådana befintliga faktor IX-inhibitorer kan påverka säkerhet och effekt för HEMGENIX®. HEMGENIX® är inte indicerat till patienter med en anamnes på faktor IX-inhibitorer.

I kliniska studier med HEMGENIX®:

- hade patienterna inga detekterbara faktor IX-inhibitorer vid baslinjen,
- bildning av inhibitorer mot HEMGENIX® observerades inte efter behandling (tabell 3).

Tabell 3. Test av faktor IX-inhibitorer före och efter administrering av HEMGENIX®

Före administrering av HEMGENIX® krävs baslinjetestning av faktor IX-inhibitorer enligt följande:	Efter administrering av HEMGENIX®
Vid positivt testresultat för humana faktor IX-inhibitorer ska testet upprepas inom cirka 2 veckor. Om både initialt och upprepat test är positiva, ska patienten inte behandlas med HEMGENIX®.	Om ökade nivåer av faktor IX-aktivitet i plasma inte uppnås, om aktiviteten minskar eller om blödning inte kan kontrolleras eller återkommer, rekommenderas testning av faktor IX-inhibitorer liksom testning av faktor IX-aktivitet.

3. Viktig information att förmedla till patient/vårdare

Se till att du har informerat patienten om risken för hepatotoxicitet, tromboemboliska händelser, malignitet i samband med vektorgenomintegration, överföring till avkomma och horisontell överföring och utveckling av faktor IX-inhibitorer, som beskrivs i Avsnitt 2.

Innan beslut om behandling fattas ska du diskutera risker, fördelar och osäkerhetsfaktorer med patienten, vilket ska inkludera:

Tabell 4. Ämnen för diskussion med patient eller vårdare

Ämnen för diskussion	Ytterligare information
Eventuellt behov av administrering av kortikosteroider för att hantera de leverskador som HEMGENIX® kan medföra.	Se Avsnitt 2.a
Behov av: • adekvat övervakning av patientens leverfunktion • undvikande av samtidig användning av hepatotoxiska läkemedel eller substanser, för att minimera risken för hepatotoxicitet och en potentiellt minskad terapeutisk effekt av HEMGENIX®.	Se Avsnitt 2.a
Behov av att undersöka eventuell närvaro av faktor IX-inhibitorer efter HEMGENIX®-behandling.	Se Avsnitt 2.e
Möjlighet att hög titer av befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar kan minska effekten av HEMGENIX®-behandling.	Före behandling med HEMGENIX®, ska patienter utredas med avseende på titer av befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar.
Möjligheten att man inte svarar på behandling med HEMGENIX®.	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter som inte svarar utsätts ändå för långsiktiga risker. • Att det inte finns planer på att administrera HEMGENIX® igen till patienter som inte svarar eller där svaret avtar.
Att de långsiktiga behandlingseffekterna med HEMGENIX® inte kan förutspås.	Patienter ska påminnas om vikten av att delta i en långtidsstudie som följer hemofilpatienter i 15 år för att studera långsiktig säkerhet och effekt av genterapi med HEMGENIX®.
Guide för patient/vårdare och patientkort	Guide för patient/vårdare <ul style="list-style-type: none"> • Se till att förse patienten med guide för patient/vårdare innan beslut tas om behandling med HEMGENIX®. • Uppmuntra patienten att läsa guiden noggrant, diskutera den med dig om det finns några frågor och hänvisa till den regelbundet.

	Patientkort <ul style="list-style-type: none"> • Se till att du fyller i patientkortet och ger det till patienten på administrationsdagen. • Säkerställ att patienten förstår: <ul style="list-style-type: none"> - att de alltid måste ha patientkortet med sig under hela livet. - att de ska uppvisa patientkortet för sjukvårdspersonal, läkare eller sjuksköterskor som patienten kan behöva träffa.
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4. Rapportera biverkningar

Rapportera varje misstänkt biverkning till:

www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

5. Ytterligare information

För att få kopior av de olika dokumenten kan du kontakta CSL Behrings informationstjänst: info@cslbehring.se / Tel: 08-544 96 670

Denna guide och andra dokument framtagna som en del i HEMGENIX® riskhanteringsplan kan laddas ned via CSL Behring Finlands hemsida: <https://www.cslbehring.fi/hcps/valmistelista/hemgenix/koulutusmateriaali>

För ytterligare information se HEMGENIX® SmPC som finns tillgänglig via Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats (<https://www.ema.europa.eu>)

Kontakt CSL Behring

CSL Behring AB,

Box 712 SE-182 17 Danderyd

telefonnummer: + 46 (0) 8 544 966 70

e-mail: info@cslbehring.se

