

Risicominimalisatiemateriaal voor voorschrijvers over de risico's van

HEMGENIX[®]

(etranacogen dezaparvovec)



 **HEMGENIX[®]**
etranacogen dezaparvovec

Risicominimalisatie-materiaal voor voorschrijvers over de risico's van HEMGENIX® (etranacogen dezaparovec)

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van etranacogen dezaparovec te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Etranacogen dezaparovec is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) bij volwassen patiënten zonder voorgeschiedenis van factor IX-remmers.

Samenvatting

Dit materiaal beschrijft de aanbevelingen om belangrijke risico's gepaard met de behandeling met etranacogen dezaparovec te beperken of te voorkomen:

- Het belangrijk geïdentificeerd risico op hepatotoxiciteit.
- Het belangrijk potentiële risico op horizontale en kiembaantransmissie, de ontwikkeling van Factor IX-remmers, maligniteit in verband met vectorgenoomintegratie en trombo-embolie.
- De voorschrijver/zorgverlener moet de de risico's, voordelen en onzekerheden van etranacogen dezaparovec met de patiënt bespreken wanneer etranacogen dezaparovec als behandelingsoptie wordt voorgesteld, waaronder:
 - o Dat voor het gebruik van etranacogen dezaparovec in sommige gevallen toediening van corticosteroiden vereist is ter behandeling van de leverschade die dit geneesmiddel mogelijk kan veroorzaken. Dit vereist adequate monitoring van de leverfunctie van patiënten en het vermijden van gelijktijdig gebruik van hepatotoxische medicatie of middelen, om het risico op hepatotoxiciteit en een mogelijk verminderd therapeutisch effect van etranacogen dezaparovec te minimaliseren.

- o Dat grote hoeveelheden reeds bestaande neutraliserende anti-AAV5-antilichamen de werkzaamheid van etranacogen dezaparvovec therapie kunnen verminderen; patiënten moeten vóór de behandeling met etranacogen dezaparvovec worden beoordeeld op de titer van reeds bestaande neutraliserende anti-AAV5-antilichamen.
- o Dat er een mogelijkheid bestaat dat men niet reageert op een behandeling met etranacogen dezaparvovec. Patiënten die geen respons hebben op de behandeling, zijn nog steeds blootgesteld aan de langetermijnrisico's.
- o Dat het effect van de behandeling op de lange termijn niet kan worden voorspeld.
- o Dat er geen plannen zouden zijn om het geneesmiddel opnieuw toe te dienen aan patiënten zonder respons of bij wie de respons is afgelopen.
- o Dat de patiënten moeten worden getest op factor IX-remmers om de ontwikkeling van factor IX-remmers te controleren
- o Patiënten herinneren aan het belang om zich in te schrijven in een register voor de follow-up van langetermijneffecten.
- o De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet de handleiding voor de patiënt en de patiëntenkaart aan de patiënt verstrekken.

Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

Lees deze informatie met de nodige voorzichtigheid voordat u een behandeling met etranacogen dezaparvovec voorschrijft.

1.	Wat is etranacogen dezaparvovec?.....	5
a.	Hoe werkt etranacogen dezaparvovec?	5
b.	Indicatie.....	5
2.	Belangrijke risico-informatie met betrekking tot het gebruik van etranacogen dezaparvovec	6
a.	Hepatotoxiciteit	6
b.	Potentieel risico of trombo-embolische voorvallen	9
c.	Potentieel risico op maligniteit als gevolg van vectorintegratie	9
d.	Potentieel risico op horizontale en kiembaantransmissie van etranacogen dezaparvovec	10
e.	Potentieel risico op de ontwikkeling van FIX remmers	11
3.	Belangrijke informatie om mee te delen aan de patiënt/verzorgder	12
4.	Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb	14
5.	Bijkomende informatie	14

1. Wat is etranacogen dezaparvovec?

Etranacogen dezaparvovec is een geneesmiddel voor gentherapie dat de humane stollingsfactor IX tot uitdrukking brengt. Het is een niet-replicerende, recombinante adeno-geassocieerde virale vector van serotype 5 (AAV5) die een codon-geoptimaliseerde cDNA bevat voor de genvariant R338L (FIX-Padua) van de humane stollingsfactor IX onder controle van een leverspecifieke promotor (LP1). Etranacogen dezaparvovec wordt geproduceerd in insectencellen door recombinant-DNA-technologie.

a. Hoe werkt etranacogen dezaparvovec?

Na één intraveneuze infusie begeeft etranacogen dezaparvovec zich bij voorkeur naar levercellen, waar het vector-DNA zich bijna uitsluitend in episomale vorm bevindt. Na transductie leidt etranacogen dezaparvovec tot een langdurige, leverspecifieke expressie van het factor IX-Padua-eiwit. Daardoor herstelt etranacogen dezaparvovec gedeeltelijk of volledig de deficiëntie van de procoagulerende factor IX-activiteit in de bloedbaan bij patiënten met hemofilie B.

b. Indicatie

Etranacogen dezaparvovec is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) bij volwassen patiënten zonder voorgeschiedenis van factor IX-remmers.

2. Belangrijke risico-informatie met betrekking tot het gebruik van etranacogen dezaparvec

a. Hepatotoxiciteit

Intraveneuze toediening van een tegen de lever gerichte AAV-vector kan mogelijk tot een verhoging van de levertransaminasen (transaminitis) leiden. De transaminitis zou optreden als gevolg van immuungemedieerde beschadiging van de getransduceerde hepatocyten en kan de werkzaamheid van gentherapie verminderen.

Om het risico op mogelijke hepatotoxiciteit te beperken:

- **De gezondheid van de lever van de patiënt dient geëvalueerd te worden vóór toediening van etranacogen dezaparvec en nauwlettend te worden gecontroleerd na behandeling met etranacogen dezaparvec** (zie Tabel 1).
- Er wordt aanbevolen om de leverfunctie **multidisciplinair** te beoordelen met raadpleging van een **hepatoloog**, om de controle zo goed mogelijk af te stemmen op de toestand van de individuele patiënt.
- Het wordt aanbevolen dat patiënten die met etranacogen dezaparvec worden behandeld, **gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen of stoffen vermijden**, aangezien deze de werkzaamheid van etranacogen dezaparvec kunnen verminderen en het risico op ernstigere leverreacties kunnen verhogen, vooral tijdens het eerste jaar na toediening van etranacogen dezaparvec.
- De behandelende arts **moet erop toezien dat patiënten na toediening van etranacogen dezaparvec beschikbaar zijn voor frequente controle van de leverfunctietests**.

Tabel 1. Controle van de leverfunctie en van factor IX-activiteit

	Metingen*	Tijdschema	Frequentie van de controle ^o
Voor de toediening	Leverfunctietests	Binnen 3 maanden voor de infusie	Beginwaardemeting
	Recente evaluatie van de fibrose	Binnen 6 maanden voor de infusie	
Na de toediening	ALAT en factor IX activiteit	Eerste 3 maanden	Wekelijks
		Maand 4 tot 12 (Jaar 1)	Om de 3 maanden
		Jaar 2	<ul style="list-style-type: none"> • Om de 6 maanden voor patiënten met een factor IX-activiteit > 5 IE/dl (zie Tests voor factor IX) • Overweeg frequentere controles bij patiënten met een factor IX-activiteit ≤ 5 IE/dl en hou rekening met de stabiliteit van de factor IX-concentratie en aanwijzingen voor bloeding.
		Na Jaar 2	<ul style="list-style-type: none"> • Om de 12 maanden voor patiënten met een factor IX activiteit > 5 IU/dl (zie Tests voor factor IX) • Overweeg frequentere controles bij patiënten met een factor IX-activiteit ≤ 5 IE/dl en hou rekening met de stabiliteit van de factor IX-concentratie en aanwijzingen voor bloeding.

*Aanbevolen wordt om (zo mogelijk) hetzelfde laboratorium te gebruiken voor de levertests bij aanvang en voor de latere controle, vooral in de periode dat er beslist wordt over een behandeling met corticosteroiden, om de invloed van de variabiliteit tussen laboratoria zoveel mogelijk te beperken.

^o Tijdens de afbouw van de corticosteroïde is wekelijkse controle aanbevolen, of zoals klinisch geïndiceerd. Afhankelijk van de individuele situatie kan het ook nodig zijn om de frequentie van de controles aan te passen.

- Als de ALAT boven de bovengrens van de normale waarde stijgt, of
- Als de ALAT stijgt tot het dubbele van de beginwaarde van de patiënt



Moet overwogen worden:

- Een corticosteroïden kuur toedienen om de immuunsrespons te temperen (zie Tabel 2)
- Testen naar de humane factor IX-activiteit

Tabel 2. Aanbevolen behandeling met prednisolon bij ALAT-stijgingen

Tijdsverloop	Orale dosis prednisolon (mg/dag)
Week 1	60
Week 2	40
Week 3	30
Week 4	30
Onderhoudsdosering tot de ALAT-concentratie daalt tot de beginwaarde	20
Verminder de dosis geleidelijk nadat de beginwaarde bereikt is	Verlaag de dagdosis met 5 mg/week

*Er mogen ook geneesmiddelen gebruikt worden die gelijkwaardig zijn aan prednisolon. Als de behandeling met prednisolon faalt of gecontra-indiceerd is, kan ook overwogen worden om een combinatie van immunosuppressiva toe te dienen of een ander immunosuppressivum te gebruiken.

Het verdient aanbeveling om bij alle patiënten bij wie de leverenzymen gestegen zijn, de transaminasen regelmatig te controleren tot die weer gedaald zijn tot de beginwaarden.

Verder wordt aanbevolen om mogelijke alternatieve oorzaken voor de ALAT-stijging te evalueren, met inbegrip van de toediening van mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen of stoffen, alcoholgebruik of zware inspanningen. Er moet overwogen worden om de ALAT-waarden opnieuw te bepalen na 24 tot 48 uur, en om extra tests uit te voeren om alternatieve oorzaken uit te sluiten als dat klinisch geïndiceerd is.

b. Potentieel risico of trombo-embolische voorvallen

In vergelijking met de algemene bevolking lopen patiënten met hemofilie B minder risico op trombo-embolische voorvallen (zoals longembolie of diepe veneuze trombose) als gevolg van een aangeboren stoornis van de stollingscascade. Het verlichten van de symptomen van hemofilie B door de factor IX-activiteit te herstellen, kan de patiënten blootstellen aan het mogelijke risico op trombo-embolie, zoals dat in de populatie zonder hemofilie gezien wordt.

Bij patiënten met hemofilie B met bestaande risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen, zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cardiometabole aandoeningen, arteriosclerose, hypertensie, diabetes of een gevorderde leeftijd, kan het risico op trombosevorming hoger zijn.

In de klinische studies met etranacogen dezaparvovec zijn geen met de behandeling samenhangende trombo-embolische voorvallen gemeld. Er werd ook geen suprafysiologische factor IX-activiteit waargenomen.

c. Potentieel risico op maligniteit als gevolg van vectorintegratie

Er werd een integratiesite-analyse uitgevoerd op levermonsters van één patiënt die in klinische studies met etranacogen dezaparvovec werd behandeld. De monsters werden een jaar na de dosis verzameld. Er werd vectorintegratie in menselijk genomisch DNA waargenomen in alle monsters.

- De klinische relevantie van individuele gevallen van integratie is momenteel niet bekend, maar er wordt aangenomen dat individuele integratie in het menselijke genoom mogelijk zou kunnen bijdragen tot een risico op maligniteit.
- In de klinische studies zijn geen maligniteiten vastgesteld in samenhang met de behandeling met etranacogen dezaparvovec.

Het verdient aanbeveling om **bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hepatocellulair carcinoom** (zoals leverfibrose, hepatitis C of B, niet-alcoholische vetlever) **gedurende minstens 5 jaar na toediening van etranacogen dezaparvec regelmatig een echografie van de lever uit te voeren en regelmatig (bv. jaarlijks) te controleren op stijgingen van het alfafoetoproteïne (AFP).**

Als er maligniteit optreedt, moet de behandelende arts contact opnemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om instructies te krijgen voor de afname van monsters bij de patiënt om mogelijke vectorintegratie op te sporen en de plaats van integratie te analyseren.

d. **Potentieel risico op horizontale en kiembaantransmissie van etranacogen dezaparvec**

In klinische studies kon er na toediening van etranacogen dezaparvec tijdelijk transgeen DNA aangetoond worden in het sperma en bloed.

Om het mogelijke risico op paternale kiembaantransmissie te minimaliseren, dient het volgende in acht genomen te worden:

- Behandelde patiënten die kinderen kunnen verwekken en hun vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen, moeten **gedurende 12 maanden na toediening van etranacogen dezaparvec een zwangerschap voorkomen of uitstellen met een barrièremethode.**
- Mannelijke patiënten die behandeld zijn met etranacogen dezaparvec **mogen geen sperma doneren.**

Er is geen ervaring met het gebruik van etranacogen dezaparvovec tijdens de zwangerschap beschikbaar. Het is niet bekend of etranacogen dezaparvovec schadelijk kan zijn voor de foetus als het toegediend wordt aan zwangere vrouwen en of het invloed kan hebben op het voortplantingsvermogen. Etranacogen dezaparvovec mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt en is niet aanbevolen bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

Om het potentiële risico op horizontale transmissie (overdracht aan derden) te beperken, mag de patiënt geen bloed, sperma of organen, weefsels en cellen afstaan voor transplantatie.

e. Potentieel risico op de ontwikkeling van FIX remmers

Er is geen klinische ervaring met de toediening van etranacogen dezaparvovec bij patiënten die factor IX-remmers hebben of gehad hebben. Het is niet bekend of en in welke mate dergelijke bestaande factor IX-remmers de veiligheid of werkzaamheid van etranacogen dezaparvovec kunnen beïnvloeden. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van factor IX-remmers is de behandeling met etranacogen dezaparvovec niet geïndiceerd.

In de klinische studies met etranacogen dezaparvovec:

- hadden de patiënten bij aanvang geen opspoorbare factor IX-remmers,
- werd geen vorming van factor IX-remmers vastgesteld na de behandeling met etranacogen dezaparvovec.

Patiënten moeten klinisch en met laboratoriumtests gecontroleerd worden op de ontwikkeling van factor IX-remmers voor en na toediening van etranacogen dezaparvovec (Tabel 3).

Tabel 3. Beoordeling van factor IX-remmers voor en na de behandeling met etranacogen dezaparvovec

Voor toediening van etranacogen dezaparvovec is een beginwaardemeting van FIX-remmers als volgt vereist:	Na toediening van etranacogen dezaparvovec
Als de test op humane factor IX-remmers positief is, moet binnen ongeveer 2 weken een nieuwe test uitgevoerd worden. Als zowel de eerste test als de controletest positief zijn, mag de patiënt geen etranacogen dezaparvovec krijgen.	Als de factor IX-activiteit niet toeneemt, afneemt of als de bloedingen niet onder controle zijn of opnieuw optreden, verdient het aanbeveling om na de behandeling samen met de factor IX-activiteit ook de aanwezigheid van factor IX-remmers te testen.

3. Belangrijke informatie om mee te delen aan de patiënt/verzorger

Zorg ervoor dat u de patiënt op de hoogte hebt gebracht van de risico's op hepatotoxiciteit, trombo-embolische voorvallen, maligniteit als gevolg van vectorintegratie, horizontale en kiembaantransmissie van etranacogen dezaparvovec en ontwikkeling van FIX-remmers, zoals beschreven in Rubriek 2.

Voordat een beslissing wordt genomen over de behandeling, moet u de risico's, voordelen en onzekerheden met de patiënt bespreken, waaronder het volgende:

Tabel 4. Onderwerpen voor discussie met de patiënt of verzorger

Onderwerpen voor discussie	Bijkomende informatie
De mogelijke noodzaak om corticosteroïden toe te dienen om leverschade na behandeling met etranacogen dezaparvovec te beheersen.	Zie Rubriek 2.a
De noodzaak van: <ul style="list-style-type: none"> adequate monitoring van de leverfunctie van patiënten vermijden van gelijktijdig gebruik van hepatotoxische medicatie of middelen, om het risico op hepatotoxiciteit en een mogelijk verminderd therapeutisch effect van etranacogen dezaparvovec te minimaliseren. 	Zie Rubriek 2.a
De noodzaak om de potentiële aanwezigheid van factor IX-remmers na behandeling met etranacogen dezaparvovec te controleren.	Zie Rubriek 2.e
De mogelijkheid dat hoge titers van reeds bestaande neutraliserende anti-AAV5-antilichamen de werkzaamheid van etranacogen dezaparvovec - therapie kunnen verminderen.	Voor de behandeling met etranacogen dezaparvovec moeten patiënten worden beoordeeld op de titer van reeds bestaande neutraliserende anti-AAV5-antilichamen.
De mogelijkheid om niet te reageren op de behandeling met etranacogen dezaparvovec.	<ul style="list-style-type: none"> Patiënten die geen respons hebben op de behandeling, zijn nog steeds blootgesteld aan de langetermijnrisico's. Er zal geen mogelijkheid zijn om het etranacogen dezaparvovec opnieuw toe te dienen aan patiënten zonder respons of bij wie de respons is afgelopen.
Het effect van de behandeling met etranacogen dezaparvovec op de lange termijn kan niet worden voorspeld.	Patiënten moeten worden herinnerd aan het belang om zich in te schrijven voor een register om hemofiliepatiënten gedurende 15 jaar te volgen, om de veiligheid en werkzaamheid van etranacogen dezaparvovec-gentherapie op lange termijn te onderbouwen.
Brochure patiënt/verzorger	<ul style="list-style-type: none"> Zorg ervoor dat u de patiënt de Brochure patiënt/verzorger verstrekt voordat een beslissing wordt genomen over de behandeling met etranacogen dezaparvovec. Moedig de patiënt aan om de handleiding zorgvuldig te lezen, met u te bespreken als er vragen zijn, en verwijst er regelmatig naar.
Patiëntenkaart	<ul style="list-style-type: none"> Zorg ervoor dat u de patiëntenkaart invult en aan de patiënt geeft op de dag van toediening. Zorg ervoor dat de patiënt begrijpt dat <ul style="list-style-type: none"> hij altijd de patiëntenkaart bij zich moet hebben gedurende hun hele leven. hij de patiëntenkaart moet tonen aan alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, artsen of verpleegkundigen, die zij mogelijk moeten raadplegen.

4. Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

- ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van etranacogen dezaparovec kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van CSL Behring op het telefoonnummer +31 85 111 9600 of per e-mail naar pv.cslbehring@qplusconsult.com.

5. Bijkomende informatie

U kunt extra materiaal opvragen bij Medische Informatiedienst van CSL Behring BV, te bereiken via telefoonnummer +31 85 111 9600 of via medinfonederland@cslbehring.com.

Het materiaal is online beschikbaar op:

<https://cslbehring.nl/producten/productportfolio/risicominimalisatiemateriaal>

Aanvullende informatie betreffende etranacogen dezaparovec is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiters op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl of op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu/>).