

Veiledning for helsepersonell

▼ HEMGENIX® (etranakogendezaparvovek)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.

Les denne informasjonen grundig før du forskriver HEMGENIX®-behandling.

1. Hva er HEMGENIX®?	3
a. Hvordan virker HEMGENIX®?	3
b. Indikasjon	3
2. Viktig sikkerhetsinformasjon relatert til bruken av HEMGENIX®	4
a. Levertoksisitet.....	4
b. Potensiell risiko for tromboemboliske hendelser	7
c. Potensiell risiko for malignitet på grunn av vektorintegrasjon.....	7
d. Potensiell risiko for kimbaneoverføring og horisontal overføring av HEMGENIX®	8
e. Potensiell risiko for utvikling av FIX-hemmere.....	9
3. Viktig informasjon som skal formidles til pasienten/ omsorgspersonen	9
4. Melding av bivirkninger	11
5. Ytterligere informasjon	11

1. Hva er HEMGENIX®?

HEMGENIX® (etranakogendezaparvovek) er et genterapeutisk legemiddel som uttrykker human koagulasjonsfaktor IX. Det inneholder en ikke-replikerende, rekombinant adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5)-basert vektor som inneholder et kodonoptimalisert cDNA av human koagulasjonsfaktor IX variant R338L (FIX-Padua)-genet under kontroll av en leverspesifikk promotor (LPI). Etranakogendezaparvovek blir fremstilt i insektceller ved rekombinant DNA-teknologi.

a. Hvordan virker HEMGENIX®?

Etter en enkelt intravenøs infusjon opptas etranakogendezaparvovek hovedsakelig i leverceller, der vektor-DNAet forblir nesten utelukkende i episomal form. Etter transduksjon styrer etranakogendezaparvovek langvarig leverspesifikk ekspresjon av faktor IX-Padua-proteinet. Som et resultat av dette eliminerer etranakogendezaparvovek delvis eller fullstendig mangelen på den sirkulerende prokoagulanten faktor IX hos pasienter med hemofili B.

b. Indikasjon

HEMGENIX® er indisert til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt mangel på faktor IX) hos voksne pasienter uten faktor IX-hemmere i historikken.

2. Viktig sikkerhetsinformasjon relatert til bruken av HEMGENIX®

a. Levertoksisitet

Intravenøs administrering av en leverrettet AAV-vektor kan potensielt føre til forhøyede levertransaminaser (transaminitt). Transaminitt antas å skyldes immunmediert skade på transduerte hepatocytter og kan redusere den terapeutiske effekten av genterapien.

For å redusere risikoen for potensiell levertoksisitet:

- **Pasientens leverhelse skal evalueres før administrering av HEMGENIX® og skal overvåkes nøye etter behandling med HEMGENIX®** (se tabell 1).
- Det anbefales å gjøre en **tverrfaglig** vurdering av leverfunksjonen i konsultasjon med en **hepatolog**, for å kunne justere overvåkingen etter pasientens individuelle tilstand på best mulig måte
- Det anbefales at pasienter som behandles med HEMGENIX® **unngår samtidig bruk av levertoksiske legemidler eller andre levertoksiske substanser fordi de** kan redusere effekten av etranakogendezaparvovek og øke risikoen for mer alvorlige leverreaksjoner, spesielt det første året etter behandling med etranakogendezaparvovek
- Behandlende lege må **forsikre seg om at pasienten kan møte til hyppige målinger av leverparametre etter administrering av HEMGENIX®**.

Tabell 1: Overvåking av leverfunksjon og faktor IX-aktivitet

	Målinger*	Tidsramme	Målefrekvens ^a
Før administrering	Leverfunksjonsprøver	Innen 3 måneder før infusjon	Baselinemåling
	Nylig fibrosevurdering	Innen 6 måneder før infusjon	
Etter administrering	ALAT og faktor IX-aktivitet	Første 3 måneder	Ukentlig
		Måned 4 til 12 (År 1)	Hver 3. måned
		År 2	<ul style="list-style-type: none">• Hver 6. måned for pasienter med faktor IX-aktivitet > 5 IE/dl (se Faktor IX-analyser)• Vurder hyppigere målinger hos pasienter med faktor IX-aktivitet ≤ 5 IE/dl, og vurder stabiliteten av faktor IX-nivået samt tegn på blødning.
		Etter år 2	<ul style="list-style-type: none">• Hver 12. måned for pasienter med faktor IX-aktivitet > 5 IE/dl (se Faktor IX-analyser)• Vurder hyppigere målinger hos pasienter med faktor IX-aktivitet ≤ 5 IE/dl, og vurder stabiliteten av faktor IX-nivået samt tegn på blødning.

* Det anbefales (når det er mulig) å bruke samme laboratorium for levertesting ved baseline og overvåking over tid, spesielt innenfor tidsrammen for når det tas beslutning om evt. kortikosteroidbehandling, for å minimere variabilitet som skyldes bytte av laboratorium.

^a Ukentlig måling anbefales, eller som klinisk indisert, under nedtrapping av kortikosteroid. Justering av målingshyppigheten kan også være indisert, avhengig av den individuelle situasjonen.

- Ved økning av ALAT til over øvre normalgrense, eller
- Ved økning av ALAT til det dobbelte av pasientens baselinenivå



Bør du vurdere:

- en kortikosteroidkur for å dempe immunresponsen (se tabell 2)
- undersøkelse av human faktor IX-aktivitet

Tabell 2. Anbefalt prednisolonbehandling som respons på ALAT-økning

Tidslinje	Peroral dose av prednisolon (mg/dag)*
Uke 1	60
Uke 2	40
Uke 3	30
Uke 4	30
Vedlikeholdsdose inntil ALAT-nivå er tilbake på baselinenivå	20
Nedtrapping av dosen når baselinenivå av ALAT er nådd	Reduser den daglige dosen med 5 mg/uke

* Legemidler som er ekvivalente med prednisolon kan også brukes. En kombinasjon av immunsuppressive midler eller bruk av annen immunsuppressiv behandling kan også vurderes hvis behandling med prednisolon ikke er vellykket eller er kontraindisert.

Hos alle pasienter som utvikler forhøyede leverenzymmer, anbefales oppfølging med regelmessig måling av transaminaser inntil leverenzymnivået går tilbake til baselineverdi.

Det anbefales også å vurdere mulige alternative årsaker til ALAT-økningen, inkludert administrering av potensielt levertoksiske legemidler eller substanser, alkoholforbruk eller anstrengende trening. Gjentatt testing av ALAT-nivået innen 24 til 48 timer, og hvis det er klinisk indisert, bør det utføres ytterligere tester for å utelukke alternative etiologier.

b. Potensiell risiko for tromboemboliske hendelser

Sammenlignet med den generelle populasjonen har pasienter med hemofili B redusert risiko for tromboemboliske hendelser (f.eks. lungeemboli eller dyp venetrombose) på grunn av en medfødt feil i koagulasjonskaskaden. Reduksjon av symptomer på hemofili B gjennom gjenoppretting av faktor IX-aktivitet, kan utsette pasienten for en mulig risiko for tromboembolisme, slik som i den generelle populasjonen uten hemofili.

Hos pasienter med hemofili B som har eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hendelser, som historikk med kardiovaskulær eller kardio-metabolsk sykdom, arteriosklerose, hypertensjon, diabetes, høy alder, kan den potensielle risikoen for trombogenitet være høyere.

I de kliniske studiene på etranakogendezaparvovek ble det ikke rapportert behandlingsrelaterte tromboemboliske hendelser. Det ble heller ikke observert suprafysiologiske nivåer av faktor IX-aktivitet.

c. Potensiell risiko for malignitet på grunn av vektorintegrasjon

Integrasjonssteder ble analysert i leverprøver fra én pasient som ble behandlet med HEMGENIX® i kliniske studier. Prøvene ble tatt ett år etter administrering. Vektorintegrasjon i DNA-et i humant genom ble funnet i alle prøver.

- Den kliniske relevansen av individuell integrasjon er i dag ikke kjent, men det er kjent at individuell integrasjon i det humane genom potensielt kan bidra til en risiko for malignitet
- I de kliniske studiene ble ingen malignitet observert i forbindelse med behandling med etranakogendezaparvovek

Det anbefales at **pasienter med eksisterende risikofaktorer for levercellekarsinom** (som leverfibrose, hepatitt C eller B, ikke-alkoholisk fettlever) **gjennomgår regelmessige ultralydundersøkelser av leveren og jevnlig undersøkes med tanke på forhøyet alfa-fetoprotein (AFP) (f.eks. årlig) i minst 5 år etter administrering av HEMGENIX®.**

Hvis en malignitet skulle oppstå, skal behandlende lege kontakte innehaver av markedsføringstillatelsen for å få instruksjoner om prøvetaking fra pasienten med tanke på mulig undersøkelse av vektorintegrasjon og analyse av integrasjonssted.

d. Potensiell risiko for kimbaneoverføring og horisontal overføring av HEMGENIX®

Etter administrering av etranakogendezaparvovek i kliniske studier ble det påvist forbigående transgent DNA i sæd og blod.

For å minimere den potensielle risikoen for kimbaneoverføring fra faren, anbefales det at:

- Behandlede fertile menn og deres fertile kvinnelige partnere må forebygge eller utsette graviditet **ved bruk av barriereprevensjon i 12 måneder etter administrering av HEMGENIX®**
- Mannlige pasienter som er behandlet med HEMGENIX®, **skal ikke donere sæd**

Det er ingen erfaring med bruk av HEMGENIX® under graviditet. Det er ikke kjent hvorvidt HEMGENIX® kan forårsake fosterskade hvis det blir gitt til en gravid kvinne, eller om det kan påvirke reproduksjonsevnen. HEMGENIX® skal ikke brukes under graviditet og er ikke anbefalt hos kvinner som kan bli gravide.

For å redusere den potensielle risikoen for horisontal overføring (overføring til tredjeparter) **skal pasienten ikke donere blod, sæd eller organer, vev og celler til transplantasjon.**

e. Potensiell risiko for utvikling av FIX-hemmere

Det er ingen klinisk erfaring med administrering av HEMGENIX® hos pasienter som har eller har hatt faktor IX-hemmere. Det er ikke kjent hvorvidt eller i hvilken grad slike eksisterende faktor IX-hemmere kan påvirke sikkerhet eller effekt av HEMGENIX®. Hos pasienter med en historikk med faktor IX-hemmere er behandling med HEMGENIX® ikke indisert.

I de kliniske studiene på HEMGENIX®:

- hadde pasienter ingen påvisbare faktor IX-hemmere ved baseline,
- ble det ikke observert dannelse av faktor IX-hemmere etter behandling med HEMGENIX®.

Før og etter administrering av HEMGENIX® bør pasientene overvåkes ved bruk av hensiktsmessige kliniske undersøkelser og laboratorieprøver med tanke på utvikling av faktor IX-hemmere (tabell 3).

Tabell 3. Evaluering av faktor IX-hemmere før og etter administrering av HEMGENIX®

Før HEMGENIX® administreres må det utføres baselinetesting av FIX-hemmere i henhold til følgende:	Etter administrering av HEMGENIX®
Hvis pasienten tester positivt på human faktor IX-hemmer, skal ny test utføres innen cirka 2 uker. Hvis både første og andre test er positiv, skal pasienten ikke behandles med HEMGENIX®.	Hvis faktor IX-aktiviteten i plasma ikke blir høyere, blir redusert, eller blødning oppstår igjen eller ikke kontrolleres, anbefales testing for faktor IX-hemmere etter administrering, i tillegg til testing av faktor IX-aktivitet.

3. Viktig informasjon som skal formidles til pasienten/omsorgspersonen

Sørg for å informere pasienten om risikoen for levertoksisitet, tromboemboliske hendelser og malignitet i forbindelse med vektorintegrasjon, kimbaneoverføring og horisontal overføring av HEMGENIX® samt utvikling av FIX-hemmere, som beskrevet i Avsnitt 2.

Før du tar en beslutning om å starte behandling må du snakke med pasienten om risiko, nytte og usikkerheter, inkludert følgende:

Tabell 4. Emner som drøftes med pasienten eller omsorgspersonen

Emner som skal drøftes	Ytterligere informasjon
Mulig behov for behandling med kortikosteroider for å håndtere leverskade oppstått etter HEMGENIX®-behandling.	Se avsnitt 2.a
Behovet for: <ul style="list-style-type: none"> • hensiktsmessig overvåking av pasientens leverfunksjon • unngå samtidig bruk av levertoksiske legemidler eller substanser, for å minimere risikoen for levertoksisitet og en potensielt redusert effekt av HEMGENIX®. 	Se avsnitt 2.a
Behovet for å overvåke potensiell forekomst av faktor IX-hemmere etter HEMGENIX®-behandling.	Se avsnitt 2.e
Muligheten for at høye titre av eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer kan redusere effekten av HEMGENIX®-behandling.	Før behandling med HEMGENIX® skal det undersøkes om pasienten har titre av eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer.
Muligheten for at pasienten ikke responderer på behandling med HEMGENIX®.	<ul style="list-style-type: none"> • Pasienter som ikke responderer er likevel utsatt for langsiktige risikoer. • Det vil ikke være mulig med gjentatt administrering av HEMGENIX® hos pasienter som ikke responderer eller som har mistet responsen.
Langsiktige effekter av HEMGENIX® kan ikke forutsies.	Pasientene skal minnes om viktigheten av å delta i en oppfølgingsstudie der man følger hemofili-pasienter i 15 år, for å underbygge langsiktig sikkerhet og effekt av genterapi med HEMGENIX®.
Veiledning for pasienter/omsorgspersoner og Pasientkort	Veiledning for pasienter/omsorgspersoner <ul style="list-style-type: none"> • Sørg for å gi pasienten veiledningen for pasienter/omsorgspersoner før det tas en beslutning om behandling med HEMGENIX®. • Oppfordre pasienten til å lese veiledningen nøye og referere til den regelmessig og snakke med deg om det oppstår spørsmål.
	Pasientkort <ul style="list-style-type: none"> • Sørg for å fylle ut pasientkortet og gi det til pasienten på administrasjonsdagen. • Sørg for at pasienten forstår <ul style="list-style-type: none"> - at han/hun alltid må ha med seg pasientkortet, resten av livet - at han/hun må vise frem pasientkortet ved hvert besøk hos alt helsepersonell, leger eller sykepleiere.

4. Melding av bivirkninger

Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema:

www.dmp.no/meldeskjema

5. Ytterligere informasjon

For å få kopier av de forskjellige dokumentene kan du kontakte CSL Behring Medical Information Service: info@cslbehring.se / tlf: +46 8 544 96 670

Denne veiledningen og andre dokumenter er utviklet som en del av risikominimeringsplanen for HEMGENIX® og kan lastes ned fra nettstedet til CSL Behring: <https://www.cslbehring.no/factsforu-helsepersonell/produktliste/hemgenix/opplæringsmateriell>

Dersom du ønsker mer informasjon, kan du lese preparatomtalen til HEMGENIX®, som er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicinal Agency) (<https://www.ema.europa.eu/>)

Se oppdatert preparatomtale (SPC) og opplæringsmateriell på www.felleskatalogen.no

Kontaktinformasjon

CSL Behring AB,
Box 712 SE-182 17 Danderyd
Telefonnummer: + 46 (0) 8 544 966 70
E-post: info@cslbehring.se

