

Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe HEMGENIX[®]



(▼ Etranacogen dezaparvovec)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Diese ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden. Bitte melden Sie Verdachtsfälle von Nebenwirkungen an CSL Behring, E-Mail: LSO.Deutschland@cslbehring.com, Telefon 069 - 305 84437 oder Fax 069 - 305 17129 oder an das Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich Straße 51-59, 63225 Langen, www.pei.de, E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de.

Dieser Leitfaden ist obligatorischer Teil der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Er dient als zusätzliche risikominimierende Maßnahme, mit der sichergestellt werden soll, dass das medizinische Fachpersonal mit den Besonderheiten der Anwendung von HEMGENIX[®] vertraut ist, so dass das mögliche Risiko bestimmter Nebenwirkungen verringert wird. Die risikominimierenden Schulungsmaterialien für HEMGENIX[®] wurden vom Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut) geprüft und genehmigt.

Bitte lesen Sie diese Informationen sorgfältig, bevor Sie eine Behandlung mit HEMGENIX[®] verordnen.

Welche Informationen können Sie in diesem Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe finden?

1. WAS IST HEMGENIX®?	3
A. WIE WIRKT HEMGENIX®?	3
B. ANWENDUNGSGEBIETE.....	3
2. WICHTIGE INFORMATIONEN ZU RISIKEN IN VERBINDUNG MIT DER ANWENDUNG VON HEMGENIX®	3
A. HEPATOTOXIZITÄT	3
B. POTENZIELLES RISIKO THROMBOEMBOLISCHER EREIGNISSE	6
C. POTENZIELLES MALIGNITÄTSRISIKO INFOLGE EINER VEKTORINTEGRATION.....	7
D. POTENZIELLES RISIKO EINER HORIZONTALEN UND KEIMBAHNÜBERTRAGUNG VON HEMGENIX®	7
E. POTENZIELLES RISIKO DER ENTWICKLUNG VON FIX-INHIBITOREN.....	8
3. WICHTIGE INFORMATIONEN, DIE DEM PATIENTEN/DER BETREUUNGSPERSON VERMITTELT WERDEN MÜSSEN	9
4. MELDUNG VON NEBENWIRKUNGEN	12
5. WEITERE INFORMATIONEN	12

1. Was ist HEMGENIX®?

HEMGENIX® (▼ Etranacogen dezaparvovec) ist ein Gentherapeutikum, das den menschlichen Gerinnungsfaktor IX exprimiert. Es handelt sich um einen nicht-replizierenden, rekombinanten Vektor auf der Basis des Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (rAAV5), der eine kodon-optimierte cDNA der menschlichen Gerinnungsfaktor-IX-Variante R338L (FIX-Padua) unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LPI) enthält. Etranacogen dezaparvovec wird mittels Baculovirus-Technologie rekombinant in Insektenzellen hergestellt.

a. Wie wirkt HEMGENIX®?

Nach einmaliger intravenöser Infusion wirkt Etranacogen dezaparvovec bevorzugt auf die Leberzellen, in denen die Vektor-DNA fast ausschließlich in episomaler Form vorliegt. Nach der Transduktion steuert Etranacogen dezaparvovec die langfristige leberspezifische Expression des Faktor-IX-Padua-Proteins. Hierdurch verbessert Etranacogen dezaparvovec die zirkulierende prokoagulatorische Faktor-IX-Aktivität bei Patienten mit Hämophilie B teilweise oder behebt den Mangel an FIX-Aktivität vollständig.

b. Anwendungsgebiete

HEMGENIX® ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten, ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

2. Wichtige Informationen zu Risiken in Verbindung mit der Anwendung von HEMGENIX®

a. Hepatotoxizität

Die intravenöse Verabreichung eines in den Leberzellen wirkenden AAV-Vektors kann möglicherweise zu einem Anstieg der Lebertransaminasen (Transaminitis) führen. Es wird angenommen, dass diese Transaminitis aufgrund einer immunvermittelten Schädigung der transduzierten Hepatozyten auftritt und die therapeutische Wirksamkeit der Gentherapie herabsetzen kann.

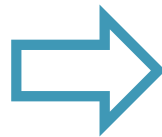
Um das Risiko für eine mögliche Hepatotoxizität zu minimieren, sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- **Vor der Verabreichung von HEMGENIX® sollte eine fachmedizinische Beurteilung der Leberfunktion erfolgen und nach der Behandlung mit HEMGENIX® die Leberfunktion engmaschig überwacht werden** (siehe Tabelle 1).

- die Leberfunktion sollte **multidisziplinär** unter Einbeziehung eines **Hepatologen/einer Hepatologin** beurteilt werden, um die Überwachung optimal an den individuellen Zustand des Patienten anzupassen.
- Patienten, die mit HEMGENIX® behandelt werden, sollten die **gleichzeitige Einnahme hepatotoxischer Medikamente oder Wirkstoffe vermeiden**, da hierdurch die Wirksamkeit von Etranacogen dezaparvovec reduziert wird und das Risiko für schwerwiegendere Leberreaktionen, insbesondere im ersten Jahr nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec, erhöht sein könnte.
- Es ist wichtig, dass **die Patienten nach der Verabreichung von HEMGENIX® für die regelmäßige Überwachung der Leberlaborwerte zur Verfügung stehen. Dies sollte vor der Verabreichung von HEMGENIX® mit dem Patienten besprochen werden.**

Im Falle

- eines ALT-Anstieges über die obere Normgrenze, *oder*
- bei Verdopplung gegenüber dem ALT-Ausgangswert des Patienten



Sollte

- eine Kortikosteroidbehandlung, um die Immunreaktion zu dämpfen (siehe Tabelle 2) erfolgen
- eine Bestimmung der Aktivität des humanen Faktor-IX erfolgen

Tabelle 1. Überwachung der Leberfunktion und Faktor-IX-Aktivität

	Messungen	Zeitraum	Monitoringfrequenz ^a
Vor der Verabreichung	Leberfunktions-tests (z.B. Transaminasen, Gesamtbilirubin, Alkalische Phosphatase); Ultraschall	Innerhalb von 3 Monaten vor der Infusion	Ausgangswertbestimmung
	Aktuelle Fibrosebeurteilung (z.B. Elastographie)	Innerhalb von 6 Monaten vor der Infusion	
Nach der Verabreichung	ALT und Faktor-IX-Aktivität	In den ersten 3 Monaten	Wöchentlich
		In den Monaten 4 bis 12 (im 1. Jahr)	Alle 3 Monate
		Im 2. Jahr	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 6 Monate für Patienten mit Faktor-IX-Aktivität > 5 IE/dl (siehe Faktor-IX-Assays) • Erwägen Sie eine häufigere Überwachung bei Patienten mit Faktor-IX-Aktivität ≤ 5 IE/dl und berücksichtigen Sie die Stabilität der Faktor-IX-Spiegel und Anzeichen von Blutungen.
		Nach dem 2. Jahr	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 12 Monate für Patienten mit Faktor-IX-Aktivität > 5 IE/dl (siehe Faktor-IX-Assays) • Erwägen Sie eine häufigere Überwachung bei Patienten mit Faktor-IX-Aktivität ≤ 5 IE/dl und berücksichtigen Sie die Stabilität der Faktor-IX-Spiegel und Anzeichen von Blutungen.

* Es wird, wenn möglich empfohlen, die Lebertests zur Ausgangswertbestimmung und im weiteren Verlauf stets im selben Labor durchführen zu lassen. Dies gilt insbesondere für den Zeitraum, in dem Entscheidungen über eine Kortikosteroidbehandlung getroffen werden, um hier die Auswirkungen von Schwankungen zwischen Labors zu minimieren.

^a Während des Ausschleichens der Kortikosteroide wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus oder gemäß klinischer Indikation empfohlen. In Abhängigkeit von der individuellen Situation kann auch eine Anpassung der Überwachungshäufigkeit angezeigt sein.

Tabelle 2. Empfohlene Prednisolon-Behandlung als Reaktion auf ALT-Erhöhungen

Zeitlicher Verlauf	Orale Prednisolon-Dosis (mg/Tag)*
Woche 1	60
Woche 2	40
Woche 3	30
Woche 4	30
Erhaltungsdosis, bis der ALT-Wert wieder auf das Ausgangswertniveau zurückkehrt	20
Ausschleichen der Dosis nach Erreichen des Ausgangswertniveaus	Reduzierung der täglichen Dosis um 5 mg/Woche

*Es können auch zu Prednisolon gleichwertige Arzneimittel verwendet werden. Im Falle eines Versagens der Prednisolon-Behandlung oder bei bestehender Kontraindikation kann auch ein kombiniertes immunsuppressives Regime oder die Anwendung einer anderen immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden.

Es wird eine regelmäßige Überwachung der Transaminasen bei allen Patienten empfohlen, bei denen sich Leberenzym erhöhungen entwickelt haben, bis die Leberenzymwerte wieder auf das Ausgangswertniveau zurückgekehrt sind.

Darüber hinaus wird empfohlen, mögliche andere Ursachen für die ALT-Erhöhung, einschließlich der Verabreichung von potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln oder Wirkstoffen, Alkoholkonsum oder anstrengender körperlicher Betätigung, zu prüfen. Eine erneute Messung der ALT-Werte innerhalb von 24 bis 48 Stunden und, falls klinisch angezeigt, die Durchführung zusätzlicher Tests zum Ausschluss anderer Ursachen sollten in Betracht gezogen werden.

b. Potenzielles Risiko thromboembolischer Ereignisse

Patienten mit Hämophilie B haben aufgrund einer angeborenen Störung in der Gerinnungskaskade im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein geringeres Risiko für thromboembolische Ereignisse (z. B. pulmonale Thromboembolie oder tiefe Venenthrombose). Die Verbesserung der Symptome der Hämophilie B durch die Beseitigung des Faktor-IX-Aktivitätsmangels kann Patienten dem potenziellen Risiko einer Thromboembolie aussetzen, wie es in der nicht-hämophilen Allgemeinbevölkerung beobachtet wird.

Bei Patienten mit Hämophilie B mit vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie kardiovaskuläre oder kardiometabolische Erkrankungen in der Vorgeschichte, Arteriosklerose, Hypertonie, Diabetes, fortgeschrittenes Alter, kann das potenzielle Thromboserisiko höher sein.

In den klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec traten bei 3 kardial und zerebrovaskulär vorerkrankten Patienten thromboembolische Ereignisse auf, die jedoch als durch die Vorerkrankung ausgelöst bewertet wurden. Es wurden keine behandlungsbedingten thromboembolische Ereignisse berichtet. Darüber hinaus wurden keine supraphysiologischen Faktor-IX-Aktivitätswerte beobachtet.

c. **Potenzielles Malignitätsrisiko infolge einer Vektorintegration**

Eine Integrationsstellenanalyse wurde an Leberproben eines Patienten durchgeführt, der in klinischen Studien mit HEMGENIX® behandelt wurde. Die Proben wurden ein Jahr nach der Verabreichung gewonnen. In allen Proben wurde eine Vektorintegration in die DNA des Humangenoms beobachtet.

- Die klinische Relevanz einzelner Integrationsereignisse ist bisher nicht bekannt, es wird jedoch angenommen, dass die jeweilige Integration in das menschliche Genom möglicherweise zu einem Malignitätsrisiko beitragen könnte.
- In den klinischen Studien wurden keine Malignome im Zusammenhang mit der Behandlung mit Etranacogen dezaparvovec festgestellt.

Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom (wie z. B. Leberfibrose, Hepatitis-C- oder -B-Erkrankung, nichtalkoholische Fettlebererkrankung) **sollten sich regelmäßigen Leber-Ultraschalluntersuchungen unterziehen und für mindestens 5 Jahre nach der Verabreichung von HEMGENIX® regelmäßig (z.B. jährlich) auf erhöhte Alpha-Fetoprotein-Werte (AFP) untersucht werden.**

Falls ein Malignom auftritt, sollte der Zulassungsinhaber vom behandelnden Arzt/Ärztin kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine mögliche Vektorintegrationsuntersuchung und Integrationsstellenanalyse zu erhalten.

d. **Potenzielles Risiko einer horizontalen und Keimbahnübertragung von HEMGENIX®**

In klinischen Studien wurde nach Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec vorübergehend transgene DNA im Sperma und im Blut nachgewiesen.

Um das potenzielle Risiko einer väterlichen Keimbahnübertragung zu minimieren, wird folgendes empfohlen:

- **Nach Verabreichung von HEMGENIX®** müssen zeugungsfähige Patienten und ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter **für 12 Monate schwangerschaftsverhütende Maßnahmen in Form einer Barriere-Kontrazeption** anwenden.
- Männer, die mit HEMGENIX® behandelt werden, **dürfen keinen Samen spenden.**

Es liegen keine Daten zur Anwendung von HEMGENIX® während der Schwangerschaft vor. Es ist nicht bekannt, ob HEMGENIX® den Fötus schädigen kann, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, oder ob es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt. HEMGENIX® sollte während der Schwangerschaft *nicht* angewendet werden und wird nicht für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen.

Um das Risiko einer horizontalen Übertragung (Übertragung auf Dritte) zu minimieren, **darf der Patient weder Blut noch Samen oder Organe, Gewebe oder Zellen für Transplantationen spenden.**

e. Potenzielles Risiko der Entwicklung von FIX-Inhibitoren

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Verabreichung von HEMGENIX® bei Patienten vor, die Faktor-IX-Inhibitoren haben oder hatten. Es ist nicht bekannt, ob oder inwieweit solche vorbestehenden Faktor-IX-Inhibitoren die Sicherheit oder Wirksamkeit von HEMGENIX® beeinflussen können. Bei Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte ist eine Behandlung mit HEMGENIX® nicht indiziert.

In den klinischen Studien mit HEMGENIX®

- wiesen die Patienten zu Studienbeginn keine nachweisbaren Faktor-IX-Inhibitoren auf und
- wurde keine Bildung von FIX-Inhibitoren nach Anwendung von HEMGENIX® beobachtet.

Die Patienten sollten vor und nach der Verabreichung von HEMGENIX® durch geeignete klinische Beobachtungen und Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren überwacht werden (Tabelle 3).

Tabelle 3. Bestimmung der Faktor-IX-Inhibitoren vor und nach der Behandlung mit HEMGENIX®

Vor der Verabreichung von HEMGENIX® sind die Ausgangswerte für FIX-Inhibitoren wie folgt zu bestimmen:	Nach Verabreichung von HEMGENIX®
Im Falle eines positiven Testergebnisses auf Hemmkörper gegen humanen Faktor-IX sollte innerhalb von etwa 2 Wochen ein erneuter Test durchgeführt werden. Wenn sowohl der erste Test als auch der Wiederholungstest positiv ausfallen, sollte der Patient kein HEMGENIX® erhalten.	Falls nach der Verabreichung keine erhöhten Faktor-IX-Aktivitätsspiegel im Plasma erreicht werden, diese wieder fallen, oder eine Blutung nicht unter Kontrolle ist oder erneut auftritt, wird ein Test auf Faktor-IX-Hemmkörper zusammen mit einem Faktor-IX-Aktivitätstest empfohlen.

3. Wichtige Informationen, die dem Patienten/der Betreuungsperson vermittelt werden müssen

Informieren Sie den Patienten über die Risiken durch Hepatotoxizität, thromboembolische Ereignisse, maligne Erkrankungen infolge einer Vektorintegration, eine mögliche Keimbahn- und/oder horizontale Übertragung von HEMGENIX® und Entwicklung von FIX-Hemmkörper wie in Abschnitt 2 beschrieben.

Bevor eine Entscheidung über eine Behandlung getroffen wird, müssen Sie die Risiken, den Nutzen und die Unsicherheiten mit dem Patienten besprechen, unter anderem (Tabelle 4):

Tabelle 4. Themen für das Gespräch mit dem Patienten oder Betreuer

Gesprächsthemen	Weitere Informationen
Die möglicherweise notwendige Verabreichung von Kortikosteroiden, um eine Leberschädigung nach einer Behandlung mit HEMGENIX® zu behandeln.	Siehe Abschnitt 2.a
Die Notwendigkeit einer: <ul style="list-style-type: none"> • längerfristigen Überwachung der Leberfunktion des Patienten • Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von hepatotoxischen Arzneimitteln oder Wirkstoffen, um das Risiko einer Hepatotoxizität und einer möglicherweise verminderten therapeutischen Wirkung von HEMGENIX® zu minimieren. 	Siehe Abschnitt 2.a
Die Notwendigkeit, möglicherweise vorhandene Faktor-IX-Inhibitoren nach der Behandlung mit HEMGENIX® zu überwachen.	Siehe Abschnitt 2.e
Die Möglichkeit, dass hohe Titer bereits vorhandener neutralisierender Anti-AAV5-Antikörper die Wirksamkeit der HEMGENIX®-Therapie verringern können.	Vor der HEMGENIX®-Behandlung sollte daher der Titer von bereits vorhandenen neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpern des Patienten bestimmt werden.
Die Möglichkeit, dass ein Patient auf die Behandlung mit HEMGENIX® nicht anspricht .	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, sind weiterhin langfristigen Risiken ausgesetzt. • Es ist nicht vorgesehen, Patienten, die nicht oder nicht mehr auf HEMGENIX® ansprechen, erneut damit zu behandeln.
Die Tatsache, dass die langfristige Wirksamkeit von HEMGENIX® nicht vorhergesagt werden kann.	Patienten sollten daran erinnert werden, dass es wichtig ist, an einer Nachbeobachtungsstudie teilzunehmen, in der die behandelten Hämophiliepatienten 15 Jahre lang beobachtet werden, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie mit HEMGENIX® zu belegen.

Der Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen und die Patientenkarte

Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen

- Händigen Sie dem Patienten den Leitfaden für Patienten/Betreuungsperson aus, bevor eine Entscheidung über die Behandlung mit HEMGENIX® getroffen wird.
- Fordern Sie den Patienten auf, sich den Leitfaden sorgfältig durchzulesen, eventuelle Fragen mit Ihnen zu besprechen und nehmen Sie regelmäßig darauf Bezug.

Patientenkarte


- Die Karte ist am Tag der Verabreichung auszustellen und dem Patienten auszuhändigen.
- Vergewissern Sie sich, dass der Patient weiß,
 - dass er diese Patientenkarte sein Leben lang jederzeit bei sich tragen muss,
 - dass er die Patientenkarte bei jedem Arztbesuch dem medizinischen Fachpersonal, (Arzt/Ärztin und/oder Pflegepersonal) vorzeigen muss.

Abbildung 1. Patientenkarte (Vorder- und Rückseite)

<p>In Notfällen oder bei Fragen zu Behandlungen, die möglicherweise mit HEMGENIX® interagieren, nutzen Sie bitte die folgenden Kontaktinformationen</p>	
Name des Arztes/der Ärztin für Hämophilie	
Telefonnummer/ E-Mail-Adresse	
Institution	
Name des Arztes/der Ärztin für Gentherapie (falls abweichend)	
Telefonnummer/ E-Mail-Adresse	
Institution	
Notfallkontakt (Partner/in des Patienten/ Geschwister/ sonstige)	

©2023 CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg, Deutschland
Version: 1.0. 19-Dez-22 – Genehmigt vom Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Patientenkarte
HEMGENIX®
(▼Etranacogen dezaparvovec)



Name des Patienten: _____

Datum der Behandlung mit HEMGENIX®: TT / MM / JJJJ

Tragen Sie diese Karte nach der Behandlung mit HEMGENIX® jederzeit bei sich und zeigen Sie sie bei jeder medizinischen Behandlung dem medizinischen Betreuungspersonal (Ärztin /Arzt oder Pflegepersonal).

4. Meldung von Nebenwirkungen

Melden Sie jeden Verdacht auf Nebenwirkungen an CSL Behring, E-Mail LSO.Deutschland@cslbehring.com, Telefon 069 - 305 84437 oder Fax 069 - 305 17129 oder an das Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, www.pei.de, E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de.

5. Weitere Informationen

Kopien der verschiedenen Unterlagen erhalten Sie bei CSL Behring Medical Information Service: E-Mail medwiss@cslbehring.com; Telefon 069 - 305 84437 oder Fax 069 - 305 17129.

Dieser Leitfaden und andere Unterlagen, die im Rahmen des HEMGENIX® Risikomanagement-Plans entwickelt wurden, können bei CSL Behring unter <https://www.hemgenix.de> oder von der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts unter <https://www.pei.de/DE/anzneimittelsicherheit/anzneimittelsicherheit-node.html> heruntergeladen werden.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den HEMGENIX® Fachinformationen (SmPC) auf der Website der *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu> und auf der CSL Behring Website <https://www.hemgenix.de>.



©2023 CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg, Germany

HEMGENIX® RMP-Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe

Version 1.0 - 19-Dez-2022