

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 dezaparvovec)

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

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.

Samenvatting

Dit materiaal beschrijft de aanbevelingen om belangrijke risico's gepaard met de behandeling met etranacogen dezaparvovec 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 dezaparvovec met de patiënt bespreken wanneer etranacogen dezaparvovec als behandelingsoptie wordt voorgesteld, waaronder:
 - o Dat voor het gebruik van etranacogen dezaparvovec in sommige gevallen toediening van corticosteroïden 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 dezaparvovec 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/verzorger	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 dezaparvovec

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 dezaparvovec en nauwlettend te worden gecontroleerd na behandeling met etranacogen dezaparvovec** (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 dezaparvovec worden behandeld, **gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen of stoffen vermijden**, aangezien deze de werkzaamheid van etranacogen dezaparvovec kunnen verminderen en het risico op ernstigere leverreacties kunnen verhogen, vooral tijdens het eerste jaar na toediening van etranacogen dezaparvovec.
- De behandelende arts **moet erop toezien dat patiënten na toediening van etranacogen dezaparvovec 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	• 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	• 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 corticosteroïden, 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 dezaparvovec 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 dezaparvovec**

In klinische studies kon er na toediening van etranacogen dezaparvovec 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 dezaparvovec een zwangerschap voorkomen of uitstellen met een barrièremethode.**
- Mannelijke patiënten die behandeld zijn met etranacogen dezaparvovec **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: - 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.	- Patiënten die geen respons hebben op de behandeling, zijn nog steeds blootgesteld aan de langetermijnriscico'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	- 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	- Zorg ervoor dat u de patiëntenkaart invult en aan de patiënt geeft op de dag van toediening. - Zorg ervoor dat de patiënt begrijpt dat - 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 dezaparvovec 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 dezaparvovec is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl of op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu/>).

**Informatie voor de patiënt,
ouders en verzorgers
van de patiënt**

HEMGENIX[®]

▼ (etranacogen dezaparvovec)



 **HEMGENIX[®]**
etranacogen dezaparvovec

Let op bij het gebruik van HEMGENIX® of etranacogen dezaparvovec.

Etranacogen dezaparvovec is de werkzame stof in het medicijn. Uw medicijn kan een merknaam hebben die anders is dan de werkzame stof. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

- ▼ Dit medicijn staat onder extra toezicht. Dit zorgt ervoor dat we snel nieuwe informatie over de veiligheid van dit medicijn verkrijgen.

Lees zorgvuldig deze handleiding voor patiënt/verzorger voordat u etranacogen dezaparvovec toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

Naast deze handleiding voor patiënt/verzorger, zal uw arts u een patiëntenkaart geven. Lees deze aandachtig en volg de instructies die erin staan.

Patiëntenkaart

Waarschuingskaart voor de patiënt HEMGENIX® (etranacogen dezaparvovec)

▼ Dit medicijn staat onder extra toezicht.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb.

Naam patiënt:

.....

Datum toediening etranacogen dezaparvovec:

.....

Wat kan u in deze handleiding voor patiënt/verzorger vinden?

1. **Wat is etranacogen dezaparvovec en waarvoor wordt dit middel gebruikt?..... 4**
2. **Hoe werkt etranacogen dezaparvovec?..... 4**
3. **Wat u moet weten voordat u etranacogen dezaparvovec toegediend krijgt..... 4**
 - a. Leverfunctie (hoe goed uw lever werkt).....5
 - b. Ongewone bloedstolling (trombo-embolie)..... 6
 - c. Mogelijk risico op kwaadaardige ziekte met etranacogen dezaparvovec.....7
 - d. Overdracht van etranacogen dezaparvovec.....8
 - e. Ontwikkeling van factor IX-remmers..... 8
 - f. Bestaande immuniteit tegen de vector.....8
4. **Opvolging op lange termijn na toediening van etranacogen dezaparvovec..... 9**
5. **Waar dient de patiëntenkaart voor?..... 10**
6. **Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb.....11**
7. **Meer informatie..... 11**

1. Wat is etranacogen dezaparvovec en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Etranacogen dezaparvovec is een product voor gentherapie dat de werkzame stof etranacogen dezaparvovec bevat.

Mensen met hemofilie B worden geboren met een gewijzigde vorm van het gen dat nodig is om factor IX aan te maken, een noodzakelijk eiwit om bloed te doen stollen en bloedingen te stoppen. Mensen met hemofilie B hebben te lage concentraties van factor IX en zijn vatbaar voor inwendige en uitwendige bloedingen.

Etranacogen dezaparvovec wordt gebruikt als behandeling voor ernstige en matig ernstige hemofilie B (een aangeboren tekort aan factor IX) bij volwassen patiënten die nu of in het verleden geen remmers tegen het factor IX-eiwit, zogenaamde Factor IX-remmers, hebben of hadden.

2. Hoe werkt etranacogen dezaparvovec?

De werkzame stof in etranacogen dezaparvovec is gebaseerd op een virus dat geen ziekte veroorzaakt bij de mens. Dat virus is gewijzigd zodat het zich niet in het lichaam kan verspreiden maar wel een kopie van het factor IX-gen kan afgeven aan de levercellen. Daardoor kan de lever het factor IX-eiwit aanmaken en stijgen de concentraties van werkende factor IX in het bloed. Dat bevordert de normale bloedstolling en voorkomt of vermindert bloedingen.

3. Wat u moet weten voordat u etranacogen dezaparvovec toegediend krijgt

Het is belangrijk dat u volledig begrijpt wat de voordelen en risico's zijn van een behandeling met etranacogen dezaparvovec, wat er bekend is en nog niet bekend is over de effecten op lange termijn van deze behandeling, zowel op het gebied van veiligheid als werkzaamheid. In de onderstaande secties vindt u belangrijke informatie over de behandeling met etranacogen dezaparvovec. Lees het zorgvuldig door en bespreek met uw arts of verpleegkundige andere vragen die u heeft.

a. Leverfunctie (hoe goed uw lever werkt)

VOOR DE BEHANDELING MET ETRANACOGEN DEZAPARVOVEC

Om te bepalen of deze behandeling geschikt is voor u, zal uw arts, voor u start met de behandeling met etranacogen dezaparvovec, de toestand van uw lever controleren en volgende tests uitvoeren:

- bloedtests om de concentratie van leverenzymen in uw bloed te bepalen,
- echografie van de lever,
- elastografie om na te gaan of uw lever littekenvorming of verdikking vertoont.

NA DE BEHANDELING MET ETRANACOGEN DEZAPARVOVEC

Na de behandeling met etranacogen dezaparvovec zal uw arts uw gezondheid blijven controleren. Het is **belangrijk** dat u **het schema voor deze bloedonderzoeken** met uw arts **bespreekt**, zodat ze indien nodig kunnen worden uitgevoerd.

Etranacogen dezaparvovec zal een reactie van uw immuunsysteem opwekken die kan leiden tot een verhoogde concentratie in uw bloed van bepaalde leverenzymen, transaminasen genoemd (transaminitis). **Uw arts zal de waarden van uw leverenzymen regelmatig controleren** om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel goed werkt:

In de eerste 3 maanden: ten minste elke week	Vanaf maand 4 tot een jaar: om de 3 maanden	Het tweede jaar: om de 6 maanden	Na tweede jaar: om de 12 maanden voor ten minste 5 jaar
---	--	-------------------------------------	---



- Als de concentratie van uw leverenzymen stijgt, is het mogelijk dat u vaker bloedtests moet ondergaan om die waarden te controleren, tot ze weer normaal zijn.
- Het zou kunnen dat u ook een ander geneesmiddel (corticosteroiden - medicijnen die ontstekingen en allergische reacties minder erg maken) moet innemen om die bijwerkingen te behandelen.
- U moet de arts informeren over het huidige gebruik van corticosteroiden (medicijnen die ontstekingen en allergische reacties minder erg maken) of andere immunosuppressiva (medicijnen die zorgen dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt). Indien u geen corticosteroiden mag nemen, kan de arts alternatieve geneesmiddelen aanbevelen om leverproblemen te behandelen.
- Uw arts kan ook extra tests uitvoeren om andere oorzaken voor de stijging van uw leverenzymen uit te sluiten, indien nodig in samenspraak met een arts die gespecialiseerd is in leverziekten.

Zowel voor als na de behandeling wordt aanbevolen dat u **geen medicatie gebruikt die leverschade kan veroorzaken. Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.** Als u medicatie gebruikt waarvan bekend is dat het schadelijk is voor de lever (hepatotoxische medicatie), kan uw arts beslissen dat u met die medicatie moet stoppen om etranacogen dezaparvovec te kunnen krijgen.

b. Ongewone bloedstolling (trombo-embolie)

Als patiënt met hemofilie B, heeft u gewoonlijk een verminderd risico op ongewone bloedstolling (trombo-embolie = een bloedpropje dat zich in een bloedvat vormt, losraakt en door de bloedbaan wordt gedragen en een ander bloedvat kan blokkeren), zoals longembolie of diepe veneuze (in de ader) trombose (bloedpropje dat vastzit) als gevolg van een aangeboren stoornis van het stollingsproces.

Het herstellen van de factor IX-activiteit kan u blootstellen aan het mogelijke risico op ongewone bloedstolling, zoals dat in de populatie zonder hemofilie gezien wordt.

Als u al bestaande risicofactoren heeft voor ongewone bloedstolling, zoals een voorgeschiedenis van hartziekte (cardiovasculaire of cardiometabole ziekte), dikke en stijve slagaders (arteriosclerose), een hoge bloeddruk (hypertensie), suikerziekte (diabetes) of gevorderde leeftijd, kan het potentiële risico op ongewone bloedstolling hoger zijn.

Wees u bewust van verschijnselen van ongewone stolling:

Verschijnselen van ongewone stolling kunnen zijn:

Plotse pijn in de borstkas, kortademigheid, plotse spierzwakte, gevoelsverlies en/of evenwichtsverlies, verminderde alterheid, spraakproblemen of zwelling in een of beide benen.



Als u verschijnselen opmerkt van ongewone stolling:

Raadpleeg onmiddellijk uw arts

c. Mogelijk risico op kwaadaardige ziekte met etranacogen dezaparvovec

Etranacogen dezaparvovec komt terecht in uw levercellen en mogelijk komt het terecht in het DNA (het erfelijke materiaal in mensen) van de levercellen of van andere lichaamscellen. Als gevolg daarvan zou etranacogen dezaparvovec kunnen bijdragen aan het risico op kanker, zoals leverkanker (hepatocellulair carcinoom). Hoewel daar in de klinische studies tot nu toe geen bewijs voor is, blijft dat mogelijk gezien de aard van het geneesmiddel. U moet dat dus met uw arts bespreken.

- Als u een patiënt bent met bestaande risicofactoren voor leverkanker (hepatocellulair carcinoom) **zal uw arts de toestand van uw lever op lange termijn, gedurende minstens 5 jaar na toediening van etranacogen dezaparvovec, regelmatig (bv. jaarlijks) controleren** en de volgende tests uitvoeren:
 - jaarlijkse echografie van de lever en
 - jaarlijkse bloedtest om stijgingen van het zogeheten alfafoetoproteïne op te sporen.

Sommige risicofactoren voor leverkanker (hepatocellulair carcinoom) zijn:

- leverfibrose (littekenvorming en verdikking van de lever)
 - (eerdere) besmetting met hepatitis B, hepatitis C
 - leververvetting (niet-alcoholische leververvetting (NAFLD))
 - als u te veel alcohol drinkt
- Als u kanker krijgt, kan uw arts een monster van uw tumor (biopt) nemen om na te gaan of etranacogen dezaparvovec in het DNA van de cellen geïntegreerd is.

d. Overdracht van etranacogen dezaparvovec

De werkzame stof in etranacogen dezaparvovec kan tijdelijk uitgescheiden worden via uw bloed, sperma, moedermelk, urine of uitwerpselen, een proces dat 'shedding' genoemd wordt.

Om ervoor te zorgen dat mensen zonder hemofilie B niet blootgesteld worden aan DNA van etranacogen dezaparvovec via het proces van shedding in uw lichaam en/of sperma, **zult u na uw behandeling met etranacogen dezaparvovec geen bloed, sperma, organen, weefsels of cellen voor transplantatie mogen doneren.**

Als een mannelijke patiënt behandeld is met etranacogen dezaparvovec, moeten de patiënt en zijn vrouwelijke partner **gedurende 12 maanden een zwangerschap vermijden**. U moet een **doeltreffend voorbehoedsmiddel** gebruiken (bijvoorbeeld een barrièremethode zoals een condoom of een pessarium). Dat is om het theoretische risico te vermijden dat het factor IX-gen van de behandeling met etranacogen dezaparvovec van de vader overgedragen wordt op een kind, met onbekende gevolgen. Om dezelfde reden mogen mannelijke patiënten geen sperma doneren. **Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn.**

Etranacogen dezaparvovec is niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden.

e. Ontwikkeling van factor IX-remmers

Neutraliserende antilichamen tegen factor IX-eiwitten, factor IX-remmers genaamd, kunnen de werking van etranacogen dezaparvovec belemmeren.

Uw arts kan uw bloed controleren op die factor IX-remmers als uw bloedingen niet onder controle zijn of als u opnieuw bloedingen krijgt nadat u etranacogen dezaparvovec gekregen heeft.

f. Bestaande immuniteit tegen de vector

Sommige mensen kunnen natuurlijke al bestaande "immuniteit" (d.w.z. antilichamen, ook antistoffen genoemd, stoffen die uw lichaam maakt om u te beschermen tegen ziektes) hebben tegen adeno-geassocieerde virus (AAV) vectoren die worden gebruikt voor gentherapie - dit kan voorkomen dat de genetische informatie effectief wordt geleverd.

Hoge reeds vooraf bestaande immuniteit tegen de vector kan de werkzaamheid van etranacogen dezaparvovec verminderen.

Daarom **wordt verwacht dat u vóór de behandeling met etranacogen dezaparvovec wordt beoordeeld op de titer van reeds bestaande neutraliserende anti-AAV5-antilichamen.**

g. Reactie op de behandeling

Er is een mogelijkheid dat niet alle patiënten voordeel hebben van een behandeling met etranacogen dezaparvovec.

Patiënten die geen respons hebben op de behandeling, zijn nog steeds blootgesteld aan de risico's op de lange termijn.

Er zijn geen plannen om etranacogen dezaparvovec opnieuw toe te dienen indien u geen respons heeft op de behandeling of als de respons is afgelopen.

4. Opvolging op lange termijn na toediening van etranacogen dezaparvovec

De werkzaamheid en veiligheid van etranacogen dezaparvovec op lange termijn zijn nog onbekend.

Daarom wordt van u verwacht dat u na de behandeling met etranacogen dezaparvovec **deelneemt aan een opvolgstudie die als doel heeft de veiligheid van de behandeling op lange termijn gedurende 15 jaar na te gaan, te evalueren hoe goed het blijft werken en eventuele bijwerkingen van de behandeling te bestuderen.**

U wordt aangemoedigd om vóór de behandeling met etranacogen dezaparvovec met uw arts te praten voor aanvullende informatie over de opvolgstudie.

5. Waar dient de patiëntenkaart voor?

De patiëntenkaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie die u en elke verzorger mogelijk moet weten **na behandeling met etranacogen dezaparvovec**.

Zoals uitgelegd in deze handleiding, moeten bepaalde aanbevelingen worden opgevolgd voor een veilig gebruik van etranacogen dezaparvovec en is het daarom essentieel om deze informatie te delen met alle gezondheidszorgbeoefenaren die u mogelijk moet raadplegen. Dit is de rol van de patiëntenkaart.

- Uw arts moet u een etranacogen dezaparvovec patiëntenkaart geven op de dag van etranacogen dezaparvovec toediening.
- Draag deze altijd bij u. U kan het in uw portefeuille of tas bewaren.
- Toon de patiëntenkaart aan elke arts of verpleegkundige wanneer u een medische afspraak heeft.
- Als u naar een eerstehulpafdeling moet gaan, toon deze dan zodra u aankomt.
- Vertel uw verzorger of iemand in uw omgeving over uw behandeling en laat hun de patiëntenkaart zien, omdat zij bijwerkingen kunnen opmerken waarvan u zich niet bewust bent.

Deze kaart herinnert u ook aan belangrijke informatie die u moet weten over belangrijke risico's die zich kunnen voordoen.

Patiëntenkaart

Waarschuingskaart voor de patiënt HEMGENIX® (etranacogen dezaparvovec)

▼ Dit medicijn staat onder extra toezicht.
Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb.

Naam patiënt:

.....

Datum toediening etranacogen dezaparvovec:

.....

6. Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

- ▼ Dit medicijn staat onder extra toezicht. Dit zorgt ervoor dat we snel nieuwe informatie over de veiligheid van dit medicijn verkrijgen.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van etranacogen dezaparvovec 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.

7. Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op:
<https://cslbehring.nl/producten/productportfolio/risicominimalisatiemateriaal>

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl of op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>). Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

Draag deze kaart altijd bij u na toediening van etranacogen dezaparvovec en toon deze aan elke persoon die u medische zorg kan verlenen, zoals artsen en/of verpleegkundigen.

Wilt u meer informatie over uw medicijn? Lees de bijsluiter. Ga met vragen over uw medicijn of bijwerkingen naar uw arts of apotheker.

In geval van nood, of vragen over behandelingen die mogelijk een wisselwerking hebben met de etranacogen dezaparvovec-behandeling, gebruik dan de volgende contactgegevens:	
Naam behandelende arts voor hemofilie:	
Tel. nr./Email:	
Ziekenhuis:	
Naam behandelende arts voor gentherapie (indien verschillend):	
Tel. nr./Email:	
Ziekenhuis:	
Contact in geval van nood (partner/verzorgende):	

Patiëntkaart

Waarschuwingskaart voor de patiënt HEMGENIX® (etranacogen dezaparvovec)

▼ Dit medicijn staat onder extra toezicht.
Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb.

Naam patiënt:

.....

Datum toediening etranacogen dezaparvovec:

.....

Informatie voor patiënten

- Zorg ervoor dat u regelmatig bloedtests en onderzoeken ondergaat, zoals voorgeschreven door uw arts.
- Raadpleeg onmiddellijk een arts als u tekenen opmerkt van **ongewone bloedstolling**, zoals een plotse pijn in de borstkas, kortademigheid, plotse spierzwakte, gevoelsverlies en/of evenwichtsverlies, verminderde alertheid, spraakproblemen of zwelling in een of beide benen.
- **Doneer geen bloed, sperma, organen, weefsels of cellen voor transplantatie.**

Informatie voor gezondheidszorgbeoefenaars

Deze patiënt is behandeld met etranacogen dezaparvovec, een levergericht gentherapiegeneesmiddel dat de humane stollingsfactor IX tot uitdrukking brengt voor de behandeling van hemofilie B.

- **Bij een ALAT-verhoging binnen 3 maanden na behandeling met etranacogen dezaparvovec moet de patiënt mogelijk een behandeling met corticosteroiden ondergaan, om het risico op hepatotoxiciteit door etranacogene dezaparvovec te minimaliseren.**



HEMGENIX[®]
etranacogen dezaparvovec