

Guía para profesionales sanitarios

HEMGENIX® (▼ etranacogén dezaparvovec)

Esta guía forma parte de las condiciones de autorización del medicamento, su objetivo es informar a los profesionales sanitarios acerca de los principales riesgos asociados al tratamiento y cómo minimizarlos, además de facilitar la toma de decisiones informada de los pacientes

Lea esta información detenidamente junto con la ficha técnica antes de prescribir este medicamento. Todos los documentos están disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es>

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Octubre-2024.

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

1. Información importante sobre los riesgos asociados al tratamiento

a. Hepatotoxicidad

La administración intravenosa de un vector de virus adenoasociado (AAV) dirigido al hígado puede provocar elevaciones de las transaminasas hepáticas (transaminitis). La transaminitis puede deberse a una lesión inmunomediada de los hepatocitos transducidos y puede reducir la eficacia terapéutica de la terapia génica.

Para minimizar el riesgo de hepatotoxicidad:

- **Antes de administrar este medicamento es necesario evaluar la salud hepática del paciente y después del tratamiento realizar una monitorización estrecha** (ver tabla 1).
- Puede requerirse, en algunos casos, la **administración de corticoesteroides** para controlar el daño hepático.
- Se recomienda evaluar la función hepática con un enfoque **multidisciplinario** con la colaboración de un **hepatólogo** para ajustar mejor la monitorización a la condición individual de cada paciente.
- Se aconseja que los pacientes tratados **eviten el uso concomitante de medicamentos o agentes hepatotóxicos**, ya que estos pueden reducir la eficacia de etranacogén dezaparvovec y aumentar el riesgo de reacciones hepáticas más graves, especialmente el primer año tras la administración de este medicamento.
- Es necesario garantizar que los pacientes están disponibles para someterse a una monitorización frecuente de los parámetros analíticos hepáticos después de la administración de etranacogén dezaoarvovec.

Tabla 1. Monitorización de la función hepática y de la actividad del factor IX

	Mediciones*	Plazo	Frecuencia de monitorización ^o
Antes de la administración	Pruebas de la función hepática	En los 3 meses previos a la perfusión	Medición basal
	Evaluación reciente de la fibrosis	En los 6 meses previos a la perfusión	
Después de la administración	ALT y actividad del factor IX	Primeros 3 meses	Cada semana
		Meses 4 a 12 (año 1)	Cada 3 meses
		Año 2	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 meses en pacientes con niveles de actividad del factor IX > 5 UI/dl • Se debe considerar una monitorización más frecuente en pacientes con niveles de actividad del factor IX ≤ 5 UI/dl y se debe considerar la estabilidad de los niveles del factor IX y la evidencia de hemorragia
		Después del año 2	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 meses en pacientes con niveles de actividad del factor IX > 5 UI/dl • Se debe considerar una monitorización más frecuente en pacientes con niveles de actividad del factor IX ≤ 5 UI/dl y se debe considerar la estabilidad de los niveles del factor IX y la evidencia de hemorragia

* Se recomienda (en la medida de lo posible) utilizar el mismo laboratorio para llevar a cabo las pruebas hepáticas en el momento basal y durante la monitorización a lo largo del tiempo, en particular durante el período de toma de decisiones sobre el tratamiento con corticosteroides, a fin de minimizar el impacto de la variabilidad entre los laboratorios.

^o Se recomienda realizar una monitorización semanal o, si está clínicamente indicado, durante la reducción gradual de los corticosteroides. El ajuste de la frecuencia de monitorización también puede estar indicado en función de la situación individual.

En caso de que la ALT aumente por encima del límite superior de la normalidad o la ALT aumente hasta doblar los niveles basales del paciente



- Considerar un régimen de corticosteroides para amortiguar la respuesta inmunitaria (ver tabla 2 en la sección 4.4 de la ficha técnica)
- Analizar la actividad del factor IX humano

Se recomienda monitorizar las transaminasas en todos los pacientes que hayan desarrollado elevaciones de las enzimas hepáticas de forma regular hasta que las enzimas hepáticas recuperen los valores basales.

Además, se recomienda evaluar las posibles causas alternativas de la elevación de la ALT, incluyendo la administración de medicamentos o agentes potencialmente hepatotóxicos, el consumo de alcohol o el ejercicio extenuante. Se debe considerar la posibilidad de volver a analizar los niveles de ALT en un plazo de 24 a 48 horas y, si está clínicamente indicado, realizar pruebas adicionales para excluir etiologías alternativas.

b. Riesgo de acontecimientos tromboembólicos

El restablecimiento de la actividad del factor IX puede exponer a los pacientes al riesgo potencial de tromboembolismo, tal como se observa en la población general no hemofílica.

En los pacientes con hemofilia B con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos, como antecedentes de enfermedades cardiovasculares o cardiometabólicas, arteriosclerosis, hipertensión, diabetes y edad avanzada, el riesgo potencial de trombogenicidad puede ser mayor.

En los estudios clínicos con etranacogén dezaparvec, no se notificaron acontecimientos tromboembólicos relacionados con el tratamiento. Además, no se observaron niveles suprafisiológicos de actividad del factor IX.

c. Riesgo de neoplasia maligna como resultado de la integración del vector

Se realizó un análisis del lugar de integración en muestras de hígado de un paciente tratado con etranacogén dezaparvec en estudios clínicos. Las muestras se recogieron un año después de la administración. En todas las muestras se observó la integración del vector en el ADN genómico humano.

- Hasta la fecha se desconoce la importancia clínica de los acontecimientos de integración individuales, pero se reconoce que la integración individual en el genoma humano podría contribuir al riesgo de desarrollar una neoplasia maligna.
- En los estudios clínicos, no se identificaron neoplasias malignas en relación con el tratamiento con etranacogén dezaparvec.

Se recomienda que los **pacientes con factores de riesgo preexistentes de carcinoma hepatocelular** (por ejemplo, fibrosis hepática, hepatitis C o B, enfermedad del hígado graso no alcohólico) **se sometan a revisiones periódicas mediante ecografía hepática y se monitoricen regularmente para detectar elevaciones de la alfafetoproteína (AFP) (p. ej., cada año) durante al menos 5 años después de la administración de este medicamento.**

En el caso de que se produzca una neoplasia maligna, el profesional sanitario responsable del tratamiento deberá ponerse en contacto con el titular de la autorización de comercialización para obtener instrucciones sobre la recogida de muestras del paciente para la evaluación de la posible integración del vector y el análisis del lugar de integración.

d. Riesgo de transmisión de la línea germinal y transmisión horizontal

En estudios clínicos, tras la administración de etranacogén dezaparvovec, el ADN del transgén se detectó temporalmente en el semen y la sangre.

Para minimizar el riesgo potencial de transmisión de la línea germinal, se recomienda lo siguiente:

- Los pacientes varones tratados con potencial reproductivo y sus parejas con capacidad de gestación deben evitar o posponer el embarazo **utilizando métodos anticonceptivos de barrera durante los 12 meses siguientes a la administración.**
- Los pacientes varones tratados con etranacogén dezaparvovec **no deben donar semen.**

No se dispone de experiencia sobre su uso durante el embarazo. Se desconoce si puede provocar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a su capacidad reproductora. Este medicamento no se debe utilizar durante el embarazo **y no se recomienda su uso en mujeres** con capacidad de gestación.

Para minimizar el riesgo potencial de transmisión horizontal (transmisión a terceros), **el paciente no debe donar sangre, semen ni órganos, tejidos ni células para trasplantes.**

e. Riesgo de desarrollo de inhibidores del FIX

En pacientes con antecedentes de inhibidores del factor IX, el tratamiento con este medicamento no está indicado.

En los estudios clínicos con etranacogén dezaparvevec:

- Los pacientes no presentaban inhibidores del factor IX detectables en el momento basal.
- No se observó formación de inhibidores del factor IX después del tratamiento.

No obstante, los pacientes deben monitorizarse mediante observaciones clínicas y pruebas analíticas adecuadas para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX después de la administración.

2. Información importante que comunicar al paciente/cuidador

Asegúrese de haber informado al paciente sobre el riesgo identificado de hepatotoxicidad, y los riesgos potenciales de acontecimientos tromboembólicos, neoplasias malignas, transmisión de la línea germinal y transmisión horizontal, y desarrollo de inhibidores del FIX, tal como se describe en la sección 1 de esta guía.

Antes de tomar una decisión sobre el tratamiento, debe comentar con el paciente los riesgos, los beneficios y las incertidumbres de etranacogén dezaparvevec incluidos los siguientes puntos:

Tabla 2. Temas para comentar con el paciente o el cuidador

Temas para comentar	Información adicional
El uso de este medicamento requerirá, en algunos casos, la administración de corticosteroides para controlar el daño hepático que podría inducir este medicamento.	Ver sección 1.a
La necesidad de: <ul style="list-style-type: none"> • Controlar de forma adecuada la función hepática de los pacientes • Evitar el uso concomitante de medicamentos o agentes hepatotóxicos para minimizar el riesgo de hepatotoxicidad y una posible reducción del efecto terapéutico. 	Ver sección 1.a
La necesidad de vigilar la posible presencia de inhibidores del factor IX después del tratamiento.	Ver sección 1.e
La posibilidad de que altos niveles de anticuerpos neutralizantes preexistentes anti-AAV5 puedan reducir la eficacia del tratamiento.	Antes del tratamiento, se debe evaluar el nivel de anticuerpos neutralizantes preexistentes anti-AAV5 en los pacientes
La posibilidad de no responder al tratamiento .	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes que no responden siguen expuestos a riesgos a largo plazo • No está previsto volver a administrar el medicamento a los pacientes que no responden o hayan perdido la respuesta
No se pueden predecir los efectos del tratamiento a largo plazo.	Recordar a los pacientes la importancia de participar en un registro para el seguimiento de pacientes con hemofilia durante 15 años
La guía del paciente/cuidador y la tarjeta de información al paciente	<p>Guía del paciente/cuidador</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asegúrese de proporcionársela al paciente antes de iniciar el tratamiento • Anime al paciente a leer la guía detenidamente, comentarla con usted si tiene alguna pregunta y consultarla con regularidad <p>Tarjeta de información al paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellene la tarjeta del paciente y entréguesela al paciente el día de la administración • Asegúrese de que el paciente comprende que <ul style="list-style-type: none"> - siempre deberá llevar consigo la tarjeta - debe mostrar la tarjeta a cualquier profesional sanitario con el que tenga contacto

3. Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

También pueden comunicarse a través del correo electrónico fv.spain@cslbehring.com.

4. Información adicional

Pueden solicitarse copias de esta guía y otros documentos elaborados como parte del plan de gestión de riesgos a CSL Behring a través del correo fv.spain@cslbehring.com