

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hemgenix  $1 \times 10^{13}$  copias del genoma/ml concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### **2.1 Descripción general**

Etranacogén dezaparvovec es un medicamento de terapia génica que expresa el factor IX de coagulación humana. Es un vector recombinante, no replicativo, de un virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5), basado en un vector que contiene una secuencia de ADN codificante optimizada por codones de coagulación humana R338L (FIX-Padua) bajo el control de un promotor específico del hígado (LP1). Etranacogén dezaparvovec se produce en células de insectos mediante la tecnología de ADN recombinante.

### **2.2 Composición cualitativa y cuantitativa**

Cada ml de etranacogén dezaparvovec contiene  $1 \times 10^{13}$  copias del genoma (cg).

Cada vial contiene un volumen extraíble de 10 ml de concentrado para solución para perfusión, que contiene un total de  $1 \times 10^{14}$  copias del genoma.

El número total de viales de cada envase corresponde a las dosis necesarias para cada paciente, en función de su peso corporal (ver las secciones 4.2 y 6.5).

#### Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 35,2 mg de sodio por vial (3,52 mg/ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Hemgenix está indicado para el tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del factor IX) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o de los trastornos hemorrágicos. Este medicamento debe administrarse en un entorno en el que el personal y el equipo estén siempre disponibles para tratar las reacciones relacionadas con la perfusión (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Hemgenix sólo debe ser administrado a pacientes que hayan demostrado ausencia de inhibidores del factor IX.

En caso de dar positivo en inhibidores del factor IX humano se deberá realizar otra prueba en un plazo de aproximadamente 2 semanas. Si tanto el resultado de la prueba inicial como el de la segunda prueba son positivos, el paciente no debe recibir Hemgenix.

Además, antes de la administración de Hemgenix se deben realizar pruebas basales de la salud hepática y evaluación del nivel de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes (ver sección 4.4).

### Posología

La dosis recomendada de Hemgenix es una dosis única de  $2 \times 10^{13}$  cg/kg de peso corporal correspondiente a 2 ml/kg de peso corporal, administrada mediante perfusión intravenosa tras su dilución con una solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio (ver sección 4.2 más adelante y sección 6.6).

Hemgenix solo se puede administrar una vez.

### Interrupción de la profilaxis con factor IX humano exógeno

El inicio del efecto del tratamiento con etranacogén dezaparvovec puede producirse varias semanas después de la administración (ver sección 5.1). Por tanto, puede que se necesite apoyo hemostático con factor IX humano exógeno durante las primeras semanas posteriores a la perfusión de etranacogén dezaparvovec para proporcionar una cobertura suficiente de factor IX durante los primeros días postratamiento. Se recomienda monitorizar la actividad del factor IX (p. ej., semanalmente durante 3 meses) después de la administración para realizar un seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento con etranacogén dezaparvovec.

Al utilizar un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) *in vitro* para determinar la actividad del factor IX en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor IX plasmático pueden verse afectados por el tipo de reactivo de TTPa y el estándar de referencia utilizados en el ensayo. Esto es especialmente importante de considerar cuando se cambia el laboratorio o los reactivos que se utilizan en el ensayo (ver sección 4.4). Por tanto, se recomienda utilizar el mismo ensayo y los mismos reactivos para monitorizar la actividad del factor IX a lo largo del tiempo.

En caso de que no se alcancen los niveles aumentados de actividad del factor IX plasmático, éstos disminuyan, o no se controle la hemorragia o ésta vuelva a producirse, se recomienda realizar una prueba después de la administración para detectar la presencia de inhibidores del factor IX junto con la prueba de actividad del factor IX.

### Poblaciones especiales

#### Población de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos limitados en pacientes de 65 años de edad o más (ver sección 5.1).

#### Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con algún nivel de insuficiencia renal.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de etranacogén dezaparvovec en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con trastornos hepáticos (ver las secciones 4.3 y 5.2).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de etranacogén dezaparvovec en pacientes con insuficiencia hepática grave. Etranacogén dezaparvovec está contraindicado en pacientes con infecciones hepáticas agudas o infecciones hepáticas crónicas no controladas, o en pacientes con fibrosis hepática avanzada, o cirrosis (ver sección 4.3). No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con otros trastornos hepáticos significativos (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### Paciente con VIH

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes seropositivos. Se dispone de datos limitados en pacientes con infección por VIH controlada.

#### Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de etranacogén dezaparvovec en niños de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Hemgenix se administra mediante una perfusión intravenosa de dosis única después de diluir la dosis requerida con una solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. Etranacogén dezaparvovec no se debe administrar como pulso o bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### Velocidad de perfusión

El producto diluido se debe administrar a una velocidad de perfusión constante de 500 ml/hora (8 ml/min).

- En caso de que se produzca una reacción a la perfusión durante la administración, la velocidad de perfusión se debe reducir o detener para garantizar la tolerabilidad del paciente. Si se interrumpe la perfusión, puede reanudarse a un ritmo más lento cuando se resuelva la reacción a la perfusión (ver sección 4.4).
- Si es necesario reducir la velocidad de perfusión, o detener y reiniciar la perfusión, la solución de etranacogén dezaparvovec se debe perfundir durante el período de validez de etranacogén dezaparvovec diluido, es decir, durante las 24 horas posteriores a la preparación de la dosis (ver sección 6.3).

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la manipulación, las medidas a tomar en caso de exposición accidental y la eliminación de Hemgenix, ver la sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infecciones activas, crónicas no controladas o agudas.
- Pacientes con fibrosis hepática avanzada conocida, o cirrosis (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### Inicio del tratamiento con Hemgenix

##### Pacientes con anticuerpos preexistentes frente a la cápside del vector AAV5

Antes del tratamiento con Hemgenix se debe evaluar a los pacientes para determinar el nivel de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes.

La preexistencia de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 por encima de un nivel de 1:678 puede impedir la expresión del transgén en los niveles terapéuticos deseados y, por tanto, reducir la eficacia del tratamiento con Hemgenix.

Existen datos limitados en pacientes con anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 por encima de 1:678. En 1 paciente con un nivel de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes de 1:3212, en el estudio clínico no se observó la expresión del factor IX y fue necesario reiniciar la profilaxis con factor IX exógeno (ver sección 5.1).

En los estudios clínicos con etranacogén dezaparvovec, en el subgrupo de pacientes con anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detectables hasta un nivel de 1:678, los niveles medios de actividad del factor IX se encontraban dentro del mismo rango, pero eran numéricamente más bajos que los del subgrupo de pacientes sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detectables. No obstante, ambos grupos de pacientes, con y sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detectables, demostraron una mejor protección hemostática que con la profilaxis estándar con factor IX tras la administración de etranacogén dezaparvovec (ver sección 5.1).

### Función hepática basal

Antes del tratamiento con Hemgenix deben evaluarse las transaminasas hepáticas del paciente y realizarse una ecografía y una elastografía hepáticas. Esto incluye:

- Pruebas enzimáticas (alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina total). Deben obtenerse los resultados de las pruebas de ALT como muy tarde en los 3 meses anteriores al tratamiento, y repetirse las pruebas de ALT al menos una vez antes de la administración de Hemgenix para establecer el valor basal de ALT del paciente.
- Ecografía hepática y elastografía obtenidas, a más tardar, 6 meses antes de la administración de Hemgenix.

En caso de anomalías hepáticas radiológicas y/o elevaciones sostenidas de las enzimas hepáticas, se recomienda considerar una consulta con un hepatólogo para evaluar la elegibilidad para la administración de Hemgenix (ver información sobre la función hepática y la monitorización del Factor IX más adelante).

### Reacciones relacionadas con la perfusión - Durante o poco después de la perfusión de Hemgenix

Es posible que se produzcan reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia (ver sección 4.8). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones a la perfusión durante todo el periodo de perfusión y, al menos, durante 3 horas después de finalizar la perfusión.

La velocidad de perfusión recomendada en la sección 4.2 debe respetarse estrictamente para asegurar la tolerabilidad del paciente.

La sospecha de una reacción a la perfusión requiere la ralentización o interrupción de la perfusión (ver sección 4.2). Según el criterio clínico, puede considerarse el tratamiento con, por ejemplo, un corticosteroide o un antihistamínico para el manejo de una reacción a la perfusión.

### Monitorización después del tratamiento con Hemgenix

#### Hepatotoxicidad

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

En estudios clínicos con etranacogén dezaparvovec se observaron elevaciones transitorias, asintomáticas y predominantemente leves de las transaminasas hepáticas, con mayor frecuencia en los 3 primeros meses tras la administración de etranacogén dezaparvovec. Estas elevaciones de las transaminasas se resolvieron de forma espontánea o con la administración de corticosteroides (ver sección 4.8).

Para mitigar el riesgo de hepatotoxicidad potencial se deben evaluar las transaminasas hepáticas del paciente y realizar una ecografía y una elastografía hepáticas antes del tratamiento (ver sección 4.2). Después de la administración de Hemgenix los niveles de transaminasas se deben monitorizar estrechamente; por ejemplo, una vez por semana durante al menos 3 meses. En caso de que la ALT aumente por encima del límite superior de la normalidad o duplique los niveles basales del paciente, se debe considerar la posibilidad de administrar una tanda de corticosteroides con reducción gradual de la dosis, además de analizar la actividad del factor IX humano (ver sección 4.4 "Monitorización de la función hepática y del factor IX"). 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.

No se ha estudiado la seguridad de etranacogén dezaparvovec en pacientes con insuficiencia hepática grave, incluyendo cirrosis, fibrosis hepática grave (p. ej., sugestiva de o igual a enfermedad en estadio 3 de METAVIR [Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] o bien una puntuación  $\geq 9$  kPa en la elastografía hepática [FibroScan]), o hepatitis B y C no controladas (ver las secciones 4.3 y 5.2).

#### Ensayos del factor IX

Los resultados de las pruebas de actividad del factor IX son más bajos si se miden con el ensayo de sustratos cromogénicos (CSA) en comparación con el ensayo de coagulación de una etapa (OSA). En los estudios clínicos, la actividad del factor IX posterior a la administración medida con CSA dio valores más bajos con una relación media de la actividad del factor IX entre CSA y OSA que osciló entre 0,408 y 0,547 (ver sección 5.1).

#### Monitorización de la función hepática y del factor IX

En los primeros 3 meses siguientes a la administración de Hemgenix el objetivo de la monitorización hepática y del factor IX consiste en detectar aumentos de ALT, que pueden ir acompañados de una disminución de la actividad del factor IX y pueden indicar la necesidad de iniciar tratamiento con corticosteroides (ver las secciones 4.2 y 4.8). Después de los primeros 3 meses de administración, la monitorización hepática y del factor IX pretende evaluar de forma rutinaria la salud hepática y el riesgo de hemorragia, respectivamente.

Antes de administrar Hemgenix se debe realizar una evaluación basal de la salud hepática (que incluya pruebas de la función hepática en un plazo de 3 meses y una evaluación reciente de la fibrosis mediante modalidades de diagnóstico por imagen, tales como la elastografía ecográfica, o evaluaciones analíticas, en un plazo de 6 meses). Se debe considerar la posibilidad de realizar, al menos, dos mediciones de ALT antes de la administración, o bien utilizar una media de las mediciones de ALT anteriores (por ejemplo, en un plazo de 4 meses) para establecer la ALT basal del paciente. Se recomienda evaluar la función hepática desde un enfoque multidisciplinario con la colaboración de un hepatólogo para ajustar mejor la monitorización a la condición individual de cada paciente.

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.

Tras la administración se deben monitorizar los niveles de actividad de la ALT y del factor IX del paciente tal como se indica en la tabla 1. Para facilitar la interpretación de los resultados de la ALT, la monitorización de la ALT debe ir acompañada de una monitorización de la AST y de la creatina fosfoquinasa (CPK) a fin de descartar causas alternativas de elevaciones de la ALT (por ejemplo, medicamentos, o agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de alcohol o ejercicio extenuante). En función de las elevaciones de la ALT del paciente, puede que esté indicado el tratamiento con corticosteroides (ver "Régimen de corticosteroides"). Se recomienda realizar una monitorización semanal y, si está clínicamente indicado, durante la reducción gradual de los corticosteroides.

Los médicos responsables del tratamiento deben garantizar que los pacientes están disponibles para someterse a una monitorización frecuente de los parámetros analíticos hepáticos y de la actividad del factor IX después de la administración.

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

	<b>Mediciones</b>	<b>Plazo</b>	<b>Frecuencia de monitorización<sup>a</sup></b>
<b>Antes de la administración</b>	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	
<b>Después de la administración</b>	ALT <sup>b</sup> 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"> <li>• Cada 6 meses en pacientes con niveles de actividad del factor IX &gt; 5 UI/dl (ver "Ensayos del factor IX")</li> <li>• Se debe considerar realizar una monitorización más frecuente en los pacientes con niveles de actividad del factor IX ≤ 5 UI/dl y tener en cuenta la estabilidad de los niveles del factor IX y la evidencia de hemorragias.</li> </ul>
		Después del año 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada 12 meses en pacientes con niveles de actividad del factor IX &gt; 5 UI/dl (ver "Ensayos del factor IX")</li> <li>• Se debe considerar realizar una monitorización más frecuente en los pacientes con niveles de actividad del factor IX ≤ 5 UI/dl y tener en cuenta la estabilidad de los niveles del factor IX y la evidencia de hemorragias.</li> </ul>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> La monitorización de la ALT debe ir acompañada de la monitorización de la AST y de la CPK, a fin de descartar causas alternativas de las elevaciones de la ALT (por ejemplo, medicamentos o agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de alcohol o ejercicio extenuante).

Si un paciente vuelve a utilizar de forma profiláctica concentrados de factor IX/agentes hemostáticos para el control hemostático, se debe considerar la posibilidad de seguir la monitorización y el tratamiento de conformidad con las instrucciones de dichos agentes. La revisión médica anual debería incluir pruebas de la función hepática.

#### Régimen de corticosteroides

Tras la administración de etranacogén dezaparvovec se producirá una respuesta inmunitaria a la proteína de la cápsida del AAV5. En algunos casos puede que se produzca una elevación de las transaminasas hepáticas (transaminitis) (ver arriba y sección 4.8). En caso de que los niveles de ALT se eleven por encima del límite superior de la normalidad o se duplique el valor basal del paciente en los primeros 3 meses siguientes a la administración, se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento con corticosteroides para amortiguar la respuesta inmunitaria, por ejemplo, empezando con 60 mg/día de prednisolona o prednisona (ver tabla 2).

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.

**Tabla 2. Tratamiento recomendado con prednisolona como respuesta a las elevaciones de la ALT**

Plazo	Dosis de prednisolona oral (mg/día)*
Semana 1	60
Semana 2	40
Semana 3	30
Semana 4	30
Dosis de mantenimiento hasta que el nivel de ALT vuelva al nivel basal	20
Reducción gradual de la dosis una vez alcanzado el nivel basal	Reducir la dosis diaria en 5 mg/semana

\* También se pueden utilizar medicamentos equivalentes a prednisolona. También se puede considerar la posibilidad de administrar un régimen inmunosupresor combinado o el uso de otro tratamiento inmunosupresor, en caso de que el tratamiento con prednisolona fracase o esté contraindicado (ver sección 4.5). Además, se recomienda establecer una consulta multidisciplinaria en la que participe un hepatólogo para ajustar mejor la alternativa a los corticosteroides y la monitorización a la condición individual de cada paciente.

#### Riesgo de acontecimientos tromboembólicos

Los pacientes con hemofilia B presentan, en comparación con la población general, un potencial reducido de acontecimientos tromboembólicos (p. ej. tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda) debido a una deficiencia congénita en la cascada de la coagulación. Aliviar los síntomas de la hemofilia B mediante 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 dezaparvovec no se notificaron acontecimientos tromboembólicos relacionados con el tratamiento (ver sección 5.1). Además, no se observaron niveles suprafisiológicos de actividad del factor IX.

#### Medidas anticonceptivas en relación con la diseminación de ADN del transgén por el semen

Se debe informar a los pacientes varones de la necesidad de que utilicen medidas anticonceptivas tanto para ellos como para sus parejas femeninas en edad fértil (ver sección 4.6).

### Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Hemgenix no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes. Esta información se facilita en la tarjeta de información para el paciente que se debe entregar al paciente después del tratamiento.

### Pacientes inmunodeprimidos

En los estudios clínicos con etranacogén dezaparovec no se enrolaron pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que se sometieron a tratamiento inmunosupresor en los 30 días anteriores a la perfusión de etranacogén dezaparovec. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de este medicamento en estos pacientes. El uso en pacientes inmunodeprimidos se basa en el criterio del profesional sanitario, teniendo en cuenta el estado de salud general del paciente y el posible uso de corticosteroides tras el tratamiento con etranacogén dezaparovec.

### Pacientes seropositivos

Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con infección por VIH controlada y tratados con etranacogén dezaparovec (ver las secciones 4.2 y 5.1).

En los estudios clínicos con etranacogén dezaparovec no se estableció la seguridad y eficacia en pacientes con infección por VIH no controlada con tratamiento antirretroviral, según los recuentos de  $CD4+ \leq 200/\mu l$  (ver sección 4.3).

### Pacientes con infecciones crónicas activas o no controladas

No se dispone de experiencia clínica con la administración de etranacogén dezaparovec en pacientes con infecciones agudas (como infecciones respiratorias agudas o hepatitis aguda) o infecciones crónicas no controladas (como la hepatitis B crónica activa). Es posible que estas infecciones agudas o no controladas afecten a la respuesta a Hemgenix y reduzcan su eficacia y/o causen reacciones adversas. En pacientes con este tipo de infecciones el tratamiento con Hemgenix está contraindicado (ver sección 4.3). Si hay signos o síntomas de infecciones agudas o crónicas activas no controladas, el tratamiento con Hemgenix se debe posponer hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada.

### Pacientes con inhibidores del factor IX y monitorización del desarrollo de inhibidores del factor IX

No se tiene experiencia clínica con la administración de etranacogén dezaparovec en pacientes que presentan o han presentado inhibidores del factor IX. Se desconoce si dichos inhibidores del factor IX preexistentes pueden afectar a la seguridad o la eficacia de Hemgenix y en qué medida. En pacientes con antecedentes de inhibidores del factor IX el tratamiento con Hemgenix no está indicado (ver sección 4.1).

En los estudios clínicos con etranacogén dezaparovec los pacientes no presentaban inhibidores del factor IX detectables en el momento basal, y no se observó la formación de inhibidores de etranacogén dezaparovec después del tratamiento (ver sección 5.1).

Los pacientes se deben monitorizar mediante observaciones clínicas y pruebas analíticas adecuadas para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX tras la administración de Hemgenix.

### Uso de concentrados de factor IX o agentes hemostáticos después del tratamiento con etranacogén dezaparovec

Tras la administración de etranacogén dezaparovec:

- Se pueden utilizar concentrados de factor IX/agentes hemostáticos en caso de procedimientos invasivos, cirugía, traumatismos, o hemorragias, de conformidad con las guías de tratamiento actuales para el tratamiento de la hemofilia y en función de los niveles actuales de actividad del factor IX del paciente.

- Si los niveles de actividad del factor IX del paciente son sistemáticamente inferiores a 5 UI/dl y el paciente ha experimentado episodios recurrentes de hemorragias espontáneas, los médicos deben considerar la posibilidad de utilizar concentrados de factor IX para minimizar dichos episodios, de acuerdo con las guías actuales de tratamiento para el tratamiento de la hemofilia. Las articulaciones diana se deben tratar de acuerdo con las guías de tratamiento pertinentes.

#### Tratamiento repetido e impacto en otros tratamientos mediados por AAV

Todavía no se sabe si el tratamiento con Hemgenix se puede repetir o en qué condiciones, y hasta qué punto los anticuerpos endógenos de reacción cruzada desarrollados podrían interactuar con las cápsidas de los vectores AAV utilizados por otras terapias génicas, lo que podría afectar a la eficacia de su tratamiento (ver sección 4.4 más arriba).

#### Riesgo de neoplasia maligna como resultado de la integración del vector

El análisis del lugar de integración se realizó en muestras de hígado de un paciente tratado con Hemgenix en estudios clínicos. Las muestras se recogieron un año después de la dosis. 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 desarrollo de una neoplasia maligna.

En los estudios clínicos no se identificaron neoplasias malignas en relación con el tratamiento con etranacogén dezaparovec (ver las secciones 5.1 y 5.3). 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.

Se recomienda que los pacientes con factores de riesgo preexistentes de carcinoma hepatocelular (como fibrosis hepática, hepatitis C o B o 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 Hemgenix (ver también sección 4.3).

#### Seguimiento a largo plazo

Se espera que se incluyan pacientes en un estudio de seguimiento de pacientes con hemofilia durante 15 años para corroborar la seguridad y la eficacia a largo plazo de la terapia génica con Hemgenix.

#### Contenido de sodio y potasio

Este medicamento contiene 35,2 mg de sodio por vial equivalente al 1,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por vial; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Antes de administrar etranacogén dezaparovec se deben revisar los medicamentos que el paciente esté recibiendo para determinar si se deben modificar para evitar las interacciones previstas descritas en esta sección.

Se debe controlar la medicación concomitante de los pacientes tras la administración de etranacogén dezaparovec, especialmente durante el primer año, y se debe evaluar la necesidad de cambiar los medicamentos concomitantes en función del estado de salud y el riesgo hepático del paciente. Cuando se inicia una nueva medicación, se recomienda vigilar de cerca los niveles de actividad del factor IX y de

ALT (p. ej., cada semana o cada 2 semanas durante el primer mes) para evaluar los posibles efectos sobre ambos niveles.

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*.

#### Medicamentos o sustancias hepatotóxicas

La experiencia con el uso de este medicamento en pacientes que reciben medicamentos hepatotóxicos o que utilizan sustancias hepatotóxicas es limitada. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de etranacogén dezaparovec en estas circunstancias (ver sección 4.4).

Antes de administrar etranacogén dezaparovec a pacientes que reciben medicamentos potencialmente hepatotóxicos o que utilizan otros agentes hepatotóxicos (incluyendo alcohol, medicamentos de plantas medicinales potencialmente hepatotóxicos y suplementos nutricionales), y a la hora de decidir sobre la aceptabilidad de dichos agentes después del tratamiento con etranacogén dezaparovec, los médicos deben tener en cuenta que estos pueden reducir la eficacia de etranacogén dezaparovec y aumentar el riesgo de reacciones hepáticas más graves, especialmente durante el primer año tras la administración de etranacogén dezaparovec (ver sección 4.4).

#### Interacciones con agentes que pueden reducir o aumentar las concentraciones plasmáticas de corticosteroides

Los agentes que pueden reducir o aumentar la concentración plasmática de corticosteroides (p. ej., agentes que inducen o inhiben el citocromo P450 3A4) pueden disminuir la eficacia del régimen de corticosteroides o aumentar sus efectos adversos (ver sección 4.4).

#### Vacunaciones

Antes de perfundir etranacogén dezaparovec asegúrese de que las vacunas del paciente están al día. Puede que sea necesario ajustar el calendario de vacunación del paciente para adaptarlo a la terapia inmunomoduladora concomitante (ver sección 4.4). No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos a los pacientes mientras estén recibiendo terapia inmunomoduladora.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

No se han realizado estudios específicos de fertilidad/embriofetales en animales para corroborar si el uso en mujeres en edad fértil y durante el embarazo podría ser perjudicial para el feto (riesgo teórico de integración del vector vírico en las células fetales por transmisión vertical).

No se dispone de datos suficientes para recomendar una duración específica de las medidas anticonceptivas en mujeres en edad fértil. Por tanto, no se recomienda utilizar Hemgenix en mujeres en edad fértil.

#### Anticoncepción después de la administración en varones

En estudios clínicos, tras la administración de etranacogén dezaparovec, el ADN del transgén se detectó temporalmente en el semen (ver sección 5.2).

Durante los 12 meses siguientes a la administración de etranacogén dezaparovec los pacientes tratados con potencial reproductivo y sus parejas femeninas en edad fértil deben evitar o posponer el embarazo utilizando métodos anticonceptivos de barrera.

Los varones tratados con Hemgenix no deben donar semen para minimizar el riesgo potencial de transmisión de la línea germinal paterna (ver sección 4.4).

## Embarazo

No se dispone de experiencia sobre el uso de este medicamento durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción animal con Hemgenix. Se desconoce si este medicamento puede provocar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a su capacidad reproductora. Hemgenix no se debe utilizar durante el embarazo.

## Lactancia

Se desconoce si etranacogén dezaparovec se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Hemgenix no se debe utilizar durante la lactancia.

## Fertilidad

Se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina en estudios con ratones. No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de la perfusión de etranacogén dezaparovec sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Debido a las posibles reacciones adversas, tales como mareos temporales, fatiga y cefalea, que se han producido poco después de la administración de etranacogén dezaparovec, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución al conducir y manejar máquinas hasta que estén seguros de que este medicamento no les afecta negativamente (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con etranacogén dezaparovec fueron dolores de cabeza (muy frecuentes; 31,6% de los pacientes), elevaciones de la ALT (muy frecuentes; 22,8 % de los pacientes), elevaciones de la ALT (muy frecuentes; 17,5% de los pacientes, y síndrome seudogripal (muy frecuente; 14 % de los pacientes)

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se muestra un resumen de las RAM de los ensayos clínicos con etranacogén dezaparovec en 57 pacientes. Las RAM se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia. Las RAM se clasifican siguiendo la convención siguiente para las categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

**Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento observadas en estudios clínicos con etranacogén dezaparovec**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)</b>	<b>RAM (término preferente)</b>	<b>Frecuencia por paciente</b>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síndrome seudogripal	Muy frecuente
	Fatiga, malestar	Frecuente

Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la proteína C reactiva	Muy frecuente
	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión (hipersensibilidad, reacción en el lugar de la perfusión, mareos, prurito ocular, rubor, dolor en la parte superior del abdomen, urticaria, malestar torácico, pirexia)	Muy frecuente*

\* La frecuencia depende del conjunto de reacciones relacionadas con la perfusión de un concepto médico similar. Se produjeron reacciones individuales a la perfusión en 1 o 2 sujetos con una frecuencia común (incidencia del 1,8 al 3,5 %).

#### Anomalías hepáticas de laboratorio

En la Tabla 4 se describen las anomalías hepáticas encontradas en el laboratorio tras la administración de Hemgenix. Los aumentos de ALT se caracterizan aún más, ya que pueden ir acompañados de una disminución de la actividad del factor IX y pueden indicar la necesidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides (ver sección 4.4).

**Tabla 4. Anomalías hepáticas de laboratorio en pacientes a los que se les administró  $2 \times 10^{13}$  gc/kg de peso corporal de etranacogén dezaparovec en estudios clínicos**

Aumento de parámetros de laboratorio <sup>a</sup>	Número de pacientes (%) N = 57
<b>ALT aumentos &gt; LSN<sup>b</sup></b>	<b>23 (40,4%)</b>
> LSN – 3,0 x LSN <sup>c</sup>	21 (36,8%)
> 3,0 – 5,0 x LSN <sup>d</sup>	1 (1,8%)
> 5,0 – 20,0 x LSN <sup>e</sup>	1 (1,8%)
<b>AST aumentos &gt; LSN<sup>b</sup></b>	<b>24 (42,1%)</b>
> LSN – 3,0 x LSN <sup>c</sup>	18 (35,1%)
> 3,0 – 5,0 x LSN <sup>d</sup>	4 (7,0%)
<b>Bilirrubina aumentos &gt; LSN<sup>b</sup></b>	<b>14 (24,6%)</b>
> LSN – 1,5 x LSN <sup>c</sup>	14 (24,6%)

Abreviaturas: LSN = límite superior de la normalidad; CTCAE = Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos

<sup>a</sup>No todos los pacientes con anomalías de laboratorio >LSN alcanzaron el Grado 1 de CTCAE debido a niveles basales elevados

<sup>a</sup>Se presentan los grados de valores CTCAE más altos después de la dosis

<sup>b</sup>CTCAE Grado 1

<sup>c</sup>CTCAE Grado 2

<sup>d</sup>CTCAE Grado 3

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Reacciones relacionadas con la perfusión

En los estudios clínicos con etranacogén dezaparovec, se han observado reacciones relacionadas con la perfusión de gravedad leve a moderada en 7 (12,3 %) de los 57 sujetos. La perfusión se interrumpió temporalmente en 3 pacientes y se reanudó a una velocidad de perfusión más lenta tras el tratamiento con antihistamínicos y/o corticosteroides. En 1 paciente la perfusión se interrumpió y no se reanudó (ver sección 5.1).

##### Transaminitis inmunomediada

En los estudios clínicos se produjeron reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento de elevación de la ALT en 13 (22,8 %) de los 57 pacientes. El inicio de las elevaciones de ALT osciló entre los días 22

y 787 siguientes a la administración. Nueve de los 13 pacientes con elevaciones ALT recibieron una tanda de corticosteroides con reducción gradual. La duración media del tratamiento con corticosteroides en estos pacientes fue de 81,4 días. Nueve de los 10 pacientes con elevaciones de la ALT también experimentaron elevaciones de la AST. Todos los efectos adversos aparecidos durante el tratamiento de elevación de la ALT no fueron graves y se resolvieron en un plazo de 3 a 127 días.

#### Inmunogenicidad

En los estudios clínicos con etranacogén dezaparvovec no se observó el desarrollo de inhibidores del factor IX.

En todos los pacientes tratados con etranacogén dezaparvovec se observó la respuesta inmunitaria humoral sostenida prevista frente a la cápside del AAV5 perfundida. Los niveles de anticuerpos anti-AAV5 aumentaron por encima del límite superior de cuantificación de 1:8748 en la semana 3 siguiente a la administración y permanecieron elevados por encima del límite superior de cuantificación, medido en el mes 24 siguiente a la administración.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9 Sobredosis**

No existen datos procedentes de estudios clínicos relativos a la sobredosis con etranacogén dezaparvovec.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: factores de coagulación sanguínea, código ATC: **B02BD16**

#### Mecanismo de acción

Etranacogén dezaparvovec es un producto de terapia génica diseñado para introducir una copia de la secuencia de ADN codificante del factor IX humano en los hepatocitos con el fin de abordar la causa principal de la enfermedad en la hemofilia B. Etranacogén dezaparvovec consta de una secuencia de ADN codificante optimizada por codones de la variante con ganancia de función de Padua del factor IX humano (hFIXco-Padua), bajo el control del promotor LP1 específico del hígado, encapsulada en un vector vírico adenoasociado recombinante no replicativo de serotipo 5 (AAV5) (ver sección 2.1).

Tras una perfusión intravenosa única, etranacogén dezaparvovec se dirige preferentemente a las células hepáticas, donde el ADN del vector reside casi exclusivamente en forma episomal (ver sección 5.3 más adelante). Tras la transducción, etranacogén dezaparvovec dirige la expresión específica del hígado a largo plazo de la proteína del factor IX-Padua. Como resultado, etranacogén dezaparvovec mejora parcial o completamente la deficiencia de actividad procoagulante del factor IX circulante en pacientes con hemofilia B.

#### Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de etranacogén dezaparvovec se evaluaron en 2 estudios prospectivos, abiertos, de dosis única y de un solo grupo: un estudio de fase 2b realizado en los EE. UU. y en un estudio multinacional de fase 3 realizado en los EE. UU., el Reino Unido y la UE. En ambos estudios se incluyeron pacientes varones adultos (intervalo de peso corporal: de 58 a 169 kg) con hemofilia B moderadamente grave o grave ( $\leq 2$  % de actividad del factor IX; N = 3 en la fase 2b y N = 54 en la

fase 3), que recibieron una única dosis intravenosa de  $2 \times 10^{13}$  cg/kg de peso corporal de etranacogén dezaparovec y accedieron a un período de seguimiento de 5 años.

En el estudio pivotal de fase 3 un total de N = 54 pacientes varones con edades comprendidas entre los 19 y los 75 años en el momento de la inclusión (n = 47  $\geq$ 18 y < 65 años; n = 7  $\geq$  65 años) y con hemofilia B moderadamente grave o grave completaron una fase de preinclusión observacional de  $\geq$  6 meses con la profilaxis rutinaria estándar con factor IX, tras la cual los pacientes recibieron una única dosis intravenosa de etranacogén dezaparovec. Se realizaron visitas de seguimiento postratamiento con regularidad, y 53 de los 54 pacientes completaron al menos 18 meses de seguimiento. Un paciente, que tenía 75 años en el momento de la selección, falleció por un choque cardiogénico en el mes 15 siguiente a la administración, un acontecimiento que se confirmó que no estaba relacionado con el tratamiento. Los restantes 53 de los 54 pacientes permanecen en seguimiento hasta un total de 5 años después de la administración. De ellos, 1 paciente recibió una dosis parcial (10 %) de etranacogén dezaparovec debido a una reacción a la perfusión durante la misma. Todos los pacientes recibieron tratamiento profiláctico de sustitución con factor IX antes de la administración de etranacogén dezaparovec. 21 de los 54 pacientes (38,9 %) presentaban anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes en el momento basal.

El objetivo principal de eficacia del estudio de fase 3 fue evaluar la reducción de la tasa anualizada de hemorragias (ABR) entre los meses 7 y 18 siguientes a la administración, es decir, tras el establecimiento de una expresión estable del factor IX en el mes 6 siguiente a la administración, en comparación con el período de preinclusión observacional. Para ello se tuvieron en cuenta todos los episodios hemorrágicos independientemente de la evaluación del investigador. Los resultados de eficacia mostraron la superioridad de etranacogén dezaparovec frente a la profilaxis rutinaria continua con factor IX (ver tabla 5).

**Tabla 5. Acontecimientos hemorrágicos y tasas anualizadas de hemorragias**

Número	Período de preinclusión de $\geq$ 6 meses GAC (N = 54)	7-18 meses después de la administración GAC (N = 54)	Período de preinclusión de $\geq$ 6 meses (N = 53) <sup>***</sup>	7-18 meses después de la administración (N = 53) <sup>***</sup>
Número de pacientes con hemorragias	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Número de pacientes sin hemorragias	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Número de hemorragias	136	54	136	49
Número de años-persona para los acontecimientos hemorrágicos	33,12	49,78		
ABR <sup>**</sup> ajustada <sup>*</sup> (IC del 95 %) para cualquier hemorragia	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)
Reducción de la ABR (desde la preinclusión hasta después del tratamiento) IC de Wald bilateral del 95 % Valor de <i>p</i> unilateral <sup>****</sup>	-	64 % (36 %, 80 %) 0,0002		72 % (57 %, 83 %) <i>p</i> < 0,0001
Número de pacientes con hemorragias graves	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Número de pacientes con hemorragias muy graves	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
ABR ajustada para las hemorragias espontáneas Valor de <i>p</i> unilateral	1,52	0,44 <i>p</i> = 0,0034	-	-
ABR ajustada para las hemorragias articulares	2,35	0,51	-	-

Valor de <i>p</i> unilateral		<i>p</i> < 0,0001		
ABR ajustada para las hemorragias traumáticas	2,09	0,62	-	-
Valor de <i>p</i> unilateral		<i>p</i> < 0,0001		

Abreviaturas: ABR = tasa anualizada de hemorragias; GAC = grupo de análisis completo que incluye todos los 54 pacientes tratados; IC = intervalo de confianza

\* ABR ajustada: la tasa de ABR ajustada y la comparación de la ABR entre el período de preinclusión y el período postratamiento se estimaron a partir de un modelo estadístico (es decir, a partir de un modelo de regresión binomial negativa con ecuaciones de estimación generalizada de medidas repetidas que tiene en cuenta el diseño emparejado del estudio con un parámetro de compensación para tener en cuenta los períodos de recogida diferenciales. El período de tratamiento se incluyó como una covariable categórica).

\*\* La ABR se midió entre el mes 7 y el mes 18 después de la perfusión de etranacogén dezaparvovec, asegurándose de que este período representaba la expresión del factor IX del transgén en estado estacionario.

\*\*\* Los datos de la población incluyen a todos los pacientes a los que se les administró la dosis excepto a un paciente con un nivel de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistente de 1:3212 que no respondió al tratamiento, es decir, que no mostró expresión y actividad del factor IX después de la administración.

\*\*\*\* Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* unilateral ≤ 0,025 para el postratamiento/preinclusión < 1.

Tras una dosis única de etranacogén dezaparvovec, se observaron aumentos clínicamente relevantes de la actividad del factor IX, medidos mediante el ensayo de una etapa (basado en el TTPa) (ver tabla 6). También se midió la actividad del factor IX, entre el mes 6 y el mes 24 después de la administración, con un ensayo cromogénico, y los resultados fueron más bajos que los resultados del ensayo de una etapa (basado en el TTPa), cuya relación media entre la actividad cromogénica y la de una etapa del factor IX osciló entre 0,408 y 0,547.

**Tabla 6. Actividad del factor IX sin contaminar<sup>2</sup> a los 6, 12, 18 y 24 meses (GAC; ensayo de una etapa [basado en el TTPa])**

	Momento basal <sup>1</sup> (N = 54) <sup>2</sup>	6 meses después de la administración (N = 51) <sup>2</sup>	12 meses después de la administración (N = 50) <sup>2</sup>	18 meses después de la administración (N = 50) <sup>2</sup>	24 meses después de la administración <sup>5</sup> (N = 50) <sup>2</sup>
Media porcentual (DE)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Mediana porcentual (mín., máx.)	1,0 (1,0, 2,0)	37,30 (8,2, 97,1)	39,90 (5,9, 113,0)	33,55 (4,5, 122,9)	33,85 (4,7, 99,2)
Cambio respecto al valor basal	NP	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
Media de los mínimos cuadrados (MC) (EE) <sup>3</sup>		31,41, 40,95	34,01, 43,60	29,52, 39,11	29,57, 38,69
IC del 95 %					
Valor de <i>p</i> unilateral <sup>4</sup>		<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001	<i>p</i> < 0,0001

Abreviaturas: DE = desviación estándar; EE = error estándar; GAC = grupo de análisis completo que incluye todos los 54 pacientes tratados; IC = intervalo de confianza; máx. = máximo; MC = mínimos cuadrados; mín. = mínimo; NP = no procede; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activada.

<sup>1</sup> Momento basal: la actividad del factor IX en el momento basal se imputó en función de la gravedad histórica de la hemofilia B del sujeto documentada en el cuaderno de recogida de datos. Si el sujeto tenía una deficiencia grave de factor IX documentada (nivel plasmático de factor IX < 1%), su nivel de actividad de factor IX basal se imputó

como 1%. Si el sujeto tenía una deficiencia moderadamente grave de factor IX documentada (nivel plasmático de factor IX entre > 1% y ≤2 %), su nivel de actividad de factor IX basal se imputó como 2%.

<sup>2</sup> Sin contaminar: se excluyeron las muestras de sangre obtenidas durante las 5 semividas de uso del factor IX exógeno. Para determinar la contaminación se tuvieron en cuenta tanto la fecha como la hora de uso del factor IX exógeno y de la extracción de la muestra de sangre. En los pacientes que no disponían de valores sin contaminar del laboratorio central después del tratamiento, se asignó un valor de cero al cambio respecto al nivel basal para este análisis y los valores posbasales se equipararon con su valor basal. El factor IX basal se imputó en función de la gravedad histórica de la hemofilia B de los pacientes documentada en el cuaderno de recogida de datos. El GAC incluyó a 1 paciente que recibió solo el 10% de la dosis planificada, a 1 paciente que falleció en el mes 15 después de la administración debido a una enfermedad concomitante no relacionada, a 1 paciente con un nivel de 1:3212 de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes que no respondió al tratamiento y a 1 paciente con contaminación con factor IX exógeno. Por consiguiente, los datos de la población incluyeron entre 54 y 50 pacientes con muestras no contaminadas.

<sup>3</sup> Media de los mínimos cuadrados (EE): media del modelo lineal mixto de medidas repetidas con la visita como covariable categórica.

<sup>4</sup> Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  unilateral  $\leq 0,025$  para el postratamiento por encima del nivel basal.

<sup>5</sup> En el mes 24, los datos se basaron en un análisis *ad-hoc* y el valor de  $p$  no se ajustó por multiplicidad.

El inicio de la expresión de la proteína del factor IX después de la administración fue detectable desde la primera medición no contaminada en la semana 3. En general, aunque más variable, el perfil cinético de la proteína del factor IX durante el período postratamiento siguió una tendencia similar a la de la actividad del factor IX.

El análisis de durabilidad de la actividad del factor IX mostró niveles estables de factor IX desde los 6 meses hasta los 24 meses. El análisis de durabilidad mostró una tendencia similar de la actividad del factor IX tras la administración entre etranacogén dezaparovec y el predecesor, la terapia génica con rAAV5-hFIX que codifica el factor IX humano no mutado en un estudio clínico anterior, que mostró una actividad estable del factor IX tras la administración desde los 6 meses hasta los 5 años (ver sección 5.3).

Aunque se observó una actividad media del factor IX global numéricamente inferior en los pacientes con anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes, no se identificó ninguna correlación clínicamente significativa entre el nivel de anticuerpos anti-AAV5 preexistentes de los pacientes y su actividad del factor IX en los 18 meses siguientes a la administración (ver tabla 7). En 1 paciente con un nivel de 1:3212 de anticuerpos anti-AAV5 preexistentes en el momento de la selección, no se observó ninguna respuesta al tratamiento con etranacogén dezaparovec, sin expresión y actividad del factor IX.

**Tabla 7. Niveles de actividad del factor IX endógeno después de la administración en pacientes con y sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes (GAC; ensayo de una etapa [basado en el TTPa])**

	Número de pacientes	Media de la actividad del factor IX (%) (DE)	Mediana de la actividad del factor IX (%) (mín., máx.)	Cambio respecto al valor basal		
				Media de los mínimos cuadrados (EE) <sup>†</sup>	IC del 95 %	Valor de $p$ unilateral
<b>Con anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes</b>						
Momento basal	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	NA	NA	NA
Mes 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	< 0,0001
Mes 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	< 0,0001
Mes 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	< 0,0001
Mes 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	< 0,0001

	Número de pacientes	Media de la actividad del factor IX (%) (DE)	Mediana de la actividad del factor IX (%) (mín., máx.)	Cambio respecto al valor basal		
				Media de los mínimos cuadrados (EE) <sup>†</sup>	IC del 95 %	Valor de <i>p</i> unilateral
<b>Sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes</b>						
Momento basal	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	NA	NA	NA
Mes 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	< 0,0001
Mes 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83, 49,31	< 0,0001
Mes 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	< 0,0001
Mes 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	< 0,0001

Abreviaturas: DE = desviación estándar; EE = error estándar; GAC = grupo de análisis completo que incluye todos los 54 pacientes tratados; IC = intervalo de confianza; máx. = máximo; MC = mínimos cuadrados; mín. = mínimo; NA = no aplicable; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activada.

<sup>†</sup> Media de los mínimos cuadrados (EE): media del modelo lineal mixto de medidas repetidas con la visita como covariable categórica.

El estudio también demostró la superioridad de etranacogén dezaparovec a los 18 meses siguientes a la administración sobre la profilaxis rutinaria con factor IX exógeno en el período de preinclusión (ver tabla 8). La ABR de los episodios hemorrágicos tratados con factor IX durante el período posterior a la administración que va del mes 7 al mes 18 se redujo en un 77 % (ver tabla 5).

**Tabla 8. Tasas anualizadas de hemorragias para episodios hemorrágicos tratados con factor IX**

	Período de preinclusión de ≥ 6 meses GAC (N = 54)	7-18 meses después de la administración GAC (N = 54)
Número de pacientes con hemorragias tratadas con factor IX	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Número de hemorragias tratadas con factor IX	118	30
ABR ajustada (IC del 95 %) para las hemorragias tratadas con factor IX	3,65 (2,82, 4,74)	0,84 (0,41, 1,73)
Proporción de ABR para las hemorragias tratadas con factor IX (del postratamiento a la preinclusión) IC de Wald bilateral del 95 % Valor de <i>p</i> unilateral	-	0,23 (0,12, 0,46) <i>p</i> < 0,0001
ABR ajustada (IC del 95 %) para las hemorragias espontáneas tratadas con factor IX	1,34 (0,87, 2,06)	0,45 (0,15, 1,39)
Proporción de ABR para las hemorragias espontáneas tratadas con factor IX (del postratamiento a la preinclusión) IC de Wald bilateral del 95 % Valor de <i>p</i> unilateral	-	0,34 (0,11, 1,00) <i>p</i> = 0,0254
ABR ajustada (IC del 95 %) para las hemorragias articulares tratadas con factor IX	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)
Proporción de ABR para las hemorragias	-	0,20

articulares tratadas con factor IX (del postratamiento a la preinclusión) IC de Wald bilateral del 95 % Valor de <i>p</i> unilateral		(0,09, 0,45) <i>p</i> < 0,0001
--	--	-----------------------------------

Abreviaturas: ABR = tasa anualizada de hemorragias; GAC = grupo de análisis completo que incluye todos los 54 sujetos tratados; IC = intervalo de confianza

El consumo medio del tratamiento de sustitución con factor IX disminuyó significativamente en 248 825,0 UI/año/paciente (98,42 %; *p* unilateral < 0,0001), entre el mes 7 y el mes 18, y en 248 392,6 UI/año/paciente (96,52 %; *p* unilateral < 0,0001), entre el mes 7 y el mes 24, después del tratamiento con etranacogén dezaparvovec al compararlo con la profilaxis rutinaria estándar con factor IX durante el período de preinclusión. Desde el día 21 hasta los meses 7 a 24, 52 de los 54 (96,3 %) pacientes tratados no recibieron profilaxis rutinaria continua con factor IX.

En general, se observaron resultados similares a los 24 meses siguientes a la administración en el estudio de fase 3. Cabe destacar que ninguno de los pacientes mostró evidencia de inhibidores neutralizantes del factor IX derivado de etranacogén dezaparvovec durante los 2 años posteriores a la administración. Asimismo, ninguno de los 3 pacientes incluidos en el estudio de fase 2b mostró evidencia de inhibidores neutralizantes durante el período de 3 años posterior a la administración. Los 3 pacientes demostraron aumentos clínicamente relevantes de la actividad del factor IX y suspendieron la profilaxis rutinaria de sustitución del factor IX durante el período de 3 años posterior a la administración.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Hemgenix en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hemofilia B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aplicación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Distribución, biotransformación y eliminación

Se espera que la proteína del factor IX derivada de etranacogén dezaparvovec producida en el hígado presente una distribución y unas vías catabólicas similares a las de la proteína del factor IX nativo endógeno en personas sin deficiencia de factor IX (ver sección 5.1).

### Farmacocinética clínica de la excreción

La farmacocinética de la excreción se describió tras la administración de etranacogén dezaparvovec utilizando un ensayo sensible de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para detectar secuencias de ADN del vector en muestras de sangre y semen, respectivamente. Este ensayo es sensible al ADN del transgén, incluidos los fragmentos de ADN degradado. No indica si el ADN está presente en la cápside del vector, en las células, o en la fase fluida de la matriz (p. ej., el plasma sanguíneo o el líquido seminal), o si el vector está intacto.

En el estudio de fase 3 se observó ADN del vector detectable con una concentración máxima de ADN del vector tras la administración en sangre (n = 53/54) y semen (n = 42/54) en una mediana de tiempo ( $T_{\text{máx.}}$ ) de 4 horas y 42 días, respectivamente. Las concentraciones máximas medias fueron de  $2,2 \times 10^{10}$  copias/ml y de  $3,8 \times 10^5$  copias/ml en sangre y semen, respectivamente. Tras alcanzar el

máximo en una matriz, la concentración de ADN del transgén disminuye de forma constante. El estado de excreción negativa en los pacientes se definió como la presencia de 3 muestras consecutivas con una concentración de ADN del vector por debajo del límite de detección (< LDD). Utilizando esta definición, un total del 56 % (30/54) de los pacientes presentaban ausencia de ADN del vector en sangre y del 69 % (37/54) en semen en el mes 24. La mediana del tiempo hasta la ausencia de excreción fue de 52,3 semanas en sangre y de 45,8 semanas en semen a los 24 meses siguientes a la administración. Varios sujetos no devolvieron el número necesario de muestras de sangre y semen para evaluar el estado de la excreción según la definición. Teniendo en cuenta los resultados de excreción obtenidos en las 2 últimas muestras consecutivas disponibles, se identificó que un total de 40 (74 %) y 47 (87 %) de los 54 pacientes presentaban ausencia de ADN del vector en sangre y semen, respectivamente, a los 24 meses posteriores a la administración.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En el estudio de fase 3, la mayoría (n = 45) de los pacientes presentaba una función renal normal (aclaramiento de creatinina [CLcr] =  $\geq 90$  ml/min definido por la ecuación de Cockcroft-Gault), 7 pacientes presentaban insuficiencia renal leve (CLcr = de 60 a 89 ml/min) y 1 paciente presentaba insuficiencia renal moderada (CLcr = de 30 a 59 ml/min).

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la actividad del factor IX entre estos pacientes.

Etranacogén dezaparvovec no se estudió en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr = de 15 a 29 ml/min) o con enfermedad renal terminal (CLcr < 15 ml/min).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En el estudio de fase 3 los pacientes con distinto grado de esteatosis hepática no mostraron distintos niveles de actividad del factor IX clínicamente relevantes en el momento basal.

No se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave ni fibrosis avanzada (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad general

Se iniciaron estudios preclínicos con un producto de terapia génica que emplea el virus adenoasociado recombinante de serotipo 5 (rAAV5) que expresa el tipo no mutado del factor IX de coagulación humano (rAAV5-hFIX). Etranacogén dezaparvovec (rAAV5-hFIX-Padua) se desarrolló posteriormente a partir del rAAV5-hFIX mediante la introducción de un cambio de 2 nucleótidos en el transgén del factor IX humano, generando así la variante natural de Padua del factor IX que presenta una actividad significativamente aumentada (ver sección 5.1).

El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) se observó con  $9 \times 10^{13}$  cg/kg de peso corporal en primates no humanos, que es aproximadamente 5 veces superior a la dosis de etranacogén dezaparvovec en humanos de  $2 \times 10^{13}$  cg/kg de peso corporal.

Se evaluó la biodistribución de etranacogén dezaparvovec y de su predecesor, la terapia génica con factor IX humano no mutado, en ratones y primates no humanos tras su administración intravenosa (ver sección 5.3). Se confirmó la distribución preferencial dependiente de la dosis en el hígado para ambos vectores y su expresión transgénica.

#### Genotoxicidad

Se evaluaron los riesgos genotóxicos y reproductivos de rAAV5-hFIX. El análisis del sitio de integración en el ADN genómico del hospedador se realizó en tejido hepático de ratones y primates no humanos inyectados con rAAV5-hFIX hasta una dosis de  $2,3 \times 10^{14}$  cg/kg de peso corporal, que corresponde a una dosis aproximadamente 10 veces superior a la dosis clínica en humanos. Las secuencias de ADN del vector rAAV5-hFIX recuperadas representaban, casi exclusivamente, formas episómicas no integradas en el ADN huésped. El bajo nivel restante de ADN rAAV5-hFIX integrado se distribuyó por todo el genoma

del huésped sin integración preferente en genes asociados con la mediación de la transformación maligna en humanos (ver sección 4.4 "Riesgo de neoplasia maligna como resultado de la integración del vector").

### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad específicos con etranacogén dezaparvovec. Aunque no existen modelos animales totalmente adecuados para determinar el potencial tumorigeno y carcinógeno de etranacogén dezaparvovec en humanos, los datos toxicológicos no sugieren preocupación por la tumorigenicidad.

### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se han realizado estudios específicos de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, incluidas evaluaciones embriofetales y de la fertilidad, con etranacogén dezaparvovec, ya que los varones constituyen la mayoría de la población de pacientes que recibirán tratamiento con Hemgenix. Se evaluó, en ratones, el riesgo de transmisión de la línea germinal tras la administración de  $2,3 \times 10^{14}$  cg/kg de peso corporal de rAAV5-hFIX, es decir, una dosis aproximadamente 10 veces superior a la recomendada en humanos. La administración de rAAV5-hFIX permitió detectar ADN del vector en los órganos reproductores y en el espermatozoides de los animales macho. No obstante, tras el apareamiento de estos ratones con hembras no tratadas 6 días después de la administración, no se detectó ADN del vector rAAV5-hFIX en los tejidos reproductivos de las hembras ni en su descendencia, lo que indica que no hay transmisión de la línea germinal paterna.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sacarosa  
Polisorbato 20  
Cloruro potásico  
Fosfato de potasio  
Cloruro de sodio  
Fosfato de sodio  
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Período de validez**

24 meses

### Después de la dilución

Una vez diluido con la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio (ver sección 6.6), Hemgenix se puede conservar a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C en la bolsa de perfusión protegido de la luz. Sin embargo, la administración de la dosis de etranacogén dezaparvovec al paciente debe completarse en las 24 horas siguientes a la preparación de la dosis.

Se estableció la estabilidad después de la dilución de las bolsas de perfusión de copolímero de polietileno/polipropileno (PE/PP) sin cloruro de polivinilo (PVC) con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Diluir antes de usar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 10 ml en un vial de vidrio de tipo I con un tapón (caucho de clorobutilo) y sello de aluminio con una cápsula de cierre extraíble.

Hemgenix se suministra en un vial que contiene 10 ml.

El número total de viales de cada envase terminado corresponde a las dosis necesarias para cada paciente, en función de su peso corporal, y se indica en el envase.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente (OMG).

Durante la preparación y administración de etranacogén dezaparovec se debe utilizar equipo de protección individual, como guantes, gafas de seguridad, ropa de protección y máscaras.

### Preparación de etranacogén dezaparovec antes de su administración

1. Utilice técnicas asépticas durante la preparación y administración de etranacogén dezaparovec.
2. Utilice el(los) vial(es) de etranacogén dezaparovec solo una vez (vial[es] de un solo uso).
3. Verifique la dosis necesaria de etranacogén dezaparovec en función del peso corporal del paciente. El número total de viales de cada envase terminado corresponde a las dosis necesarias para cada paciente en función del peso corporal.
4. Etranacogén dezaparovec debe diluirse con una solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio antes de su administración.
  - Extraiga el volumen de la dosis calculada de Hemgenix (en ml) de la(s) bolsa(s) de perfusión de 500 ml que contienen una solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. El volumen a extraer variará en función del peso corporal del paciente.
    - o Para los pacientes < 120 kg de peso corporal extraiga el volumen de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio correspondiente a la dosis total de Hemgenix (en ml) de una bolsa de perfusión de 500 ml.
    - o Para los pacientes ≥ 120 kg de peso corporal extraiga el volumen de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio correspondiente a la dosis total de Hemgenix (en ml) de dos bolsas de perfusión de 500 ml, extrayendo la mitad del volumen de cada una de las dos bolsas de perfusión de 500 ml.
  - Posteriormente, añada la dosis de etranacogén dezaparovec necesaria a la(s) bolsa(s) de perfusión para que el volumen total de cada bolsa de perfusión sea de 500 ml.
5. Añada la dosis de Hemgenix directamente a la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. Durante la dilución, no añada la dosis de Hemgenix en la parte con aire de la bolsa de perfusión.
6. Gire con cuidado la(s) bolsa(s) de perfusión al menos 3 veces para mezclar la solución y garantizar una distribución uniforme del producto diluido.
7. Para evitar la formación de espuma:
  - No agite el (los) vial(es) de etranacogén dezaparovec ni la(s) bolsa(s) de perfusión preparada(s).
  - No utilice agujas de filtro durante la preparación de etranacogén dezaparovec.

8. Para reducir el riesgo de derrame y/o formación de aerosoles la(s) bolsa(s) de perfusión debe(n) estar conectada(s) a un tubo de perfusión precargado con una solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio estéril.
9. El tubo de perfusión precargado con la solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio estéril se debe conectar a la línea principal de perfusión intravenosa también cebada con solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio estéril antes de su uso.
10. Utilice únicamente la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio ya que la estabilidad de etranacogén dezaparvovec no se ha determinado con otras soluciones y diluyentes.
11. No perfunda la solución diluida de etranacogén dezaparvovec en la misma vía intravenosa con ningún otro producto.
12. No utilice una línea ni un puerto central.

### Administración

13. La solución diluida de etranacogén dezaparvovec se debe inspeccionar visualmente antes de su administración. La solución diluida de etranacogén dezaparvovec debe ser transparente e incolora. Si se observan partículas, enturbiamiento, o decoloración en la bolsa de perfusión, no utilice etranacogén dezaparvovec.
14. Tras la dilución, utilice el producto lo antes posible. No debe exceder el tiempo de conservación del producto diluido más allá del tiempo previsto en la sección 6.3.
15. Utilice un filtro integrado (en línea) de 0,2 µm fabricado con polietersulfona (PES).
16. La solución diluida de etranacogén dezaparvovec se debe administrar en una vena periférica mediante una línea de perfusión intravenosa independiente a través de un catéter venoso periférico.
17. La solución de etranacogén dezaparvovec se debe perfundir siguiendo estrictamente la(s) velocidad(es) de perfusión que se proporcionan en la sección 4.2. La administración se debe completar durante las ≤ 24 horas siguientes a la preparación de la dosis (ver sección 4.2).
18. Después de perfundir todo el contenido de la(s) bolsa(s) de perfusión, se debe lavar la línea de perfusión a la misma velocidad de perfusión con solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para garantizar que se administra todo el contenido de etranacogén dezaparvovec.

### Medidas que se deben tomar en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, se deben seguir las directrices locales sobre residuos farmacéuticos.

- En caso de exposición accidental en los ojos, lávelos inmediatamente con agua durante al menos 15 minutos. No utilice una solución alcohólica.
- En caso de exposición accidental a un pinchazo de aguja, favorezca el sangrado de la herida y lave bien la zona de inyección con agua y jabón.
- En caso de exposición accidental en la piel, se debe limpiar a fondo la zona afectada con agua y jabón durante al menos 15 minutos. No utilice una solución alcohólica.
- En caso de inhalación accidental, traslade la persona al aire libre.
- En caso de exposición oral accidental, enjuague abundantemente la boca con agua.
- En todo caso, posteriormente solicite atención médica.

Las superficies de trabajo y los materiales que puedan haber estado en contacto con etranacogén dezaparvovec se deben descontaminar con un desinfectante adecuado con actividad viricida (p. ej., un desinfectante que libere cloro, como hipoclorito que contenga cloro disponible al 0,1 % [1000 ppm]) después de su uso.

### Precauciones que se deben tomar para desechar el medicamento

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Los cuidadores deben recibir asesoramiento sobre cómo deben manipular correctamente el material de desecho generado por los componentes médicos contaminados durante el uso de Hemgenix.

Las superficies de trabajo y los materiales que puedan haber estado en contacto con etranacogén dezaparvovec se deben descontaminar con un desinfectante adecuado con actividad viricida (p. ej., un desinfectante que libere cloro, como hipoclorito que contenga cloro disponible al 0,1 % [1000 ppm]) después de su uso y esterilizar en autoclave, si es posible.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CSL Behring GmbH  
D-35041 Marburg  
Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1715/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 20 febrero 2023  
Fecha de la primera renovación: 07 diciembre 2023

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE COMPLETAR LAS MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL.**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

uniQure, Inc.  
113 Hartwell Avenue  
Lexington, MA 02421  
EE. UU.

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburgo  
Alemania

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización de Hemgenix en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá acordar el contenido, contenido, formato y condiciones de distribución de los materiales sobre prevención de riesgos con las autoridades nacionales competentes.

El titular de la autorización de comercialización garantizará que, en cada Estado miembro en el que se comercialice Hemgenix, todos los profesionales sanitarios y los pacientes/cuidadores que deban prescribir, utilizar o supervisar la administración de Hemgenix tengan acceso a los siguientes paquetes educativos o los reciban. Estos paquetes se traducirán al idioma local para garantizar que los médicos y pacientes entienden las medidas de mitigación propuestas:

- Material educativo para médicos.
- Paquete con información para el paciente.

El material educativo para médicos consiste en:

- Guía para profesionales sanitarios;
- Resumen de las características del producto;
- La guía del paciente/cuidador;
- La tarjeta de información para el paciente.

El paquete de información al paciente consta de:

- La guía del paciente/cuidador;
- La tarjeta de información para el paciente;
- El folleto informativo para el paciente.

**Los mensajes clave de la guía para profesionales sanitarios:**

- Informar al paciente del importante riesgo identificado de hepatotoxicidad y de los importantes riesgos potenciales de transmisión horizontal y germinal, desarrollo de inhibidores del Factor IX, malignidad en relación con la integración del genoma del vector y tromboembolismo, y detalles sobre cómo pueden minimizarse estos riesgos.
- Antes de tomar una decisión sobre el tratamiento, el profesional sanitario debe comentar, con el paciente, los riesgos, beneficios e incertidumbres de Hemgenix cuando lo presente como una opción de tratamiento, incluyendo:
  - Que el uso de Hemgenix requerirá, en algunos casos, la administración de corticosteroides para controlar el daño hepático que podría inducir este medicamento. Esto requiere un control adecuado de la función hepática de los pacientes y evitar el uso concomitante de medicamentos, o agentes hepatotóxicos, para minimizar el riesgo de hepatotoxicidad y una posible reducción del efecto terapéutico de Hemgenix.
  - Que los anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes elevados pueden reducir la eficacia del tratamiento con Hemgenix; debe evaluarse el título de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes de los pacientes antes del tratamiento con Hemgenix.
  - Que existe la posibilidad de no responder al tratamiento con Hemgenix. Los pacientes que no responden siguen expuestos a riesgos a largo plazo.
  - Que no se puede predecir el efecto del tratamiento a largo plazo.
  - Que no está previsto volver a administrar el medicamento a los pacientes que no respondan o hayan perdido la respuesta.
  - Que los pacientes deberían someterse a pruebas de inhibidores del Factor IX para controlar el desarrollo de inhibidores del Factor IX.
  - Recordar a los pacientes la importancia de inscribirse en un registro para el seguimiento de los efectos a largo plazo.
  - El profesional sanitario debe proporcionar al paciente la guía y la tarjeta de información para el paciente.

**Los mensajes clave de la guía del paciente/cuidador:**

- Es importante comprender plenamente los beneficios y riesgos del tratamiento con Hemgenix, lo que se sabe y lo que aún no se sabe sobre los efectos a largo plazo, relacionados tanto con la seguridad como con la eficacia.
- Por lo tanto, antes de tomar una decisión sobre el inicio de la terapia, el médico discutirá con el paciente lo siguiente:
  - Que Hemgenix requerirá, en algunos casos, tratamiento con corticosteroides para superar el daño hepático que este medicamento puede producir, y que el médico se asegurará de que los pacientes estén disponibles para realizar análisis de sangre periódicos para comprobar la respuesta a Hemgenix y evaluar la salud del hígado. Los pacientes deben informar al profesional sanitario sobre el uso actual de corticosteroides, u otros inmunosupresores. Si el paciente no puede tomar corticosteroides, el médico puede recomendarle medicamentos alternativos para controlar los problemas hepáticos.
  - Que una elevada inmunidad preexistente contra el vector puede reducir la eficacia del tratamiento con Hemgenix; se espera que se evalúe el título de anticuerpos neutralizantes preexistentes anti-AAV5 de los pacientes antes del tratamiento con Hemgenix.
  - Que no todos los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con Hemgenix. Los pacientes que no respondan al tratamiento seguirán estando expuestos a riesgos a largo plazo.
  - Se detalla cómo los importantes riesgos potenciales de transmisión horizontal y por línea germinal, desarrollo de inhibidores del Factor IX, malignidad en relación con la integración del genoma del vector y tromboembolismo pueden reconocerse y minimizarse mediante un seguimiento regular según las recomendaciones médicas, incluyendo que:
    - El paciente debe acudir inmediatamente al médico ante cualquier síntoma que sugiera un evento tromboembólico.
    - Los pacientes varones con potencial reproductivo, o sus parejas femeninas, deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante un año después de la administración de Hemgenix.
    - Que Hemgenix tiene un componente de vector viral, y puede estar asociado con un mayor riesgo de tumor maligno. Es necesario un control hepático regular, durante al menos 5 años después del tratamiento con Hemgenix, en pacientes con factores de riesgo preexistentes de carcinoma hepatocelular.
    - Los pacientes no deben donar sangre, semen u órganos, tejidos y células para trasplante.
  - Que el paciente recibirá una tarjeta de información para el paciente que deberá mostrar a cualquier médico, o enfermera, siempre que tenga una cita médica.
  - La importancia de participar en el registro de pacientes para una vigilancia a largo plazo de 15 años.

#### **Los mensajes clave de la tarjeta de información para el paciente:**

- Esta tarjeta es para informar a los profesionales sanitarios de que el paciente ha recibido Hemgenix para la hemofilia B.
- El paciente debe mostrar la tarjeta del paciente a un médico, o enfermera, cada vez que tenga una cita.
- El paciente debe buscar consejo médico para cualquier síntoma sugestivo de un acontecimiento tromboembólico.
- El paciente debe someterse a análisis de sangre y exámenes regulares según las indicaciones de su médico.
- La tarjeta debe advertir a los profesionales de la salud que el paciente puede necesitar corticosteroides para controlar los efectos secundarios.
- **Obligación de aplicar medidas posautorización**

El TAC completará, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha de vencimiento
Con el fin de caracterizar aún más la eficacia y seguridad, a largo plazo de etranacogén dezaparvovec en pacientes adultos con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave y moderadamente grave, sin antecedentes de inhibidores del factor IX, el TAC debe presentar el informe de análisis final de un estudio de un registro, de acuerdo con un protocolo acordado.	31 de diciembre de 2044

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE COMPLETAR LAS MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al tratarse de una autorización de comercialización condicional y de conformidad con el artículo 14 bis, apartado 4, del Reglamento (CE) no 726/2004, el TAC completará, en el plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha de vencimiento
Con el fin de confirmar la eficacia y seguridad de etranacogén dezaparvovec en pacientes adultos con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave y moderadamente grave, sin antecedentes de inhibidores del factor IX, el TAC debe presentar los resultados finales incluyendo 5 años de seguimiento del estudio pivotal CT-AMT-061-01.	30 de junio 2024
Para confirmar la eficacia y seguridad de etranacogén dezaparvovec en pacientes adultos con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave y moderadamente grave, sin antecedentes de inhibidores del factor IX, el TAC debe presentar los resultados finales (5 años de datos) del estudio pivotal CT-AMT-061-02 con 54 sujetos.	31 de octubre 2025
En pacientes adultos con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave y moderadamente grave sin antecedentes de inhibidores del factor IX, independientemente del título basal de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5, el TAC debe presentar el informe de análisis intermedio de seguimiento de 1 año después de que los primeros 50 sujetos se inscriban en el estudio CSL222_4001.	31 de diciembre 2026

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hemgenix 1 x 10<sup>13</sup> copias del genoma/ml concentrado para solución para perfusión  
etranacogén dezaparovec

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de etranacogén dezaparovec contiene 1 x 10<sup>13</sup> copias del genoma.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarosa, polisorbato 20, cloruro de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, hidrogenofosfato de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión.

Vial de 10 ml x (número de viales para dosificar al paciente)  
Envase específico para el paciente que contiene una cantidad suficiente de viales para tratar a cada paciente

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para vía intravenosa después de la dilución.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.  
Se debe desechar de acuerdo con las directrices locales sobre residuos farmacéuticos.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CSL Behring GmbH  
D-35041 Marburgo  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1715/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Hemgenix  $1 \times 10^{13}$  copias del genoma/ml concentrado estéril  
etranacogén dezaparvovec  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

10 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Hemgenix 1 x 10<sup>13</sup> copias del genoma/ml concentrado para solución para perfusión etranacogén dezaparvovec

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda más, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Su médico le dará una tarjeta de información para el paciente. Léala detenidamente y siga las instrucciones que contiene.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Hemgenix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hemgenix
3. Cómo usar Hemgenix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hemgenix
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Hemgenix y para qué se utiliza

##### Qué es Hemgenix y para qué se utiliza

Hemgenix es un producto de terapia génica que contiene el principio activo etranacogén dezaparvovec. Un producto de terapia génica funciona introduciendo un gen en el cuerpo para corregir un defecto genético.

Hemgenix se utiliza para el tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del factor IX) en adultos que no presentan, o no han presentado inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra la proteína del factor IX.

Las personas con hemofilia B nacen con una forma alterada de un gen necesario para fabricar el factor IX, una proteína esencial para que la sangre coagule y detenga cualquier hemorragia. Las personas con hemofilia B presentan niveles insuficientes de factor IX y son propensas a sufrir episodios hemorrágicos internos o externos.

##### Cómo funciona Hemgenix

El principio activo de Hemgenix se basa en un virus que no causa enfermedades en los seres humanos. Este virus se ha modificado para que no se propague por el cuerpo, pero para que pueda entregar una copia del gen del factor IX a las células hepáticas. Esto permite al hígado producir la proteína del factor IX y aumentar los niveles del factor IX en la sangre. Esto ayuda a que la sangre se coagule con mayor normalidad y evita, o reduce, los episodios hemorrágicos.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hemgenix

### No debe recibir Hemgenix

- Si es alérgico a etranacogén dezaparvovec o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección activa, ya sea una infección aguda (de corta duración), o una infección crónica (de larga duración), que no se pueda controlar con medicamentos.
- Si su hígado no funciona correctamente debido a una fibrosis hepática avanzada (cicatrización y engrosamiento del tejido), o a una cirrosis (cicatrización causada por un daño hepático prolongado).

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a usted, o si no está seguro de alguna de las situaciones anteriores, consulte a su médico antes de recibir Hemgenix.

### Advertencias y precauciones

#### Antes de recibir el tratamiento con Hemgenix

Su médico le realizará varias pruebas **antes de** administrarle el tratamiento con Hemgenix.

#### Análisis de sangre para la detección de anticuerpos

Antes de recibir el tratamiento con Hemgenix, su médico le realizará análisis de sangre para comprobar la presencia de determinados anticuerpos (proteínas), entre ellos:

- Análisis de sangre para comprobar la presencia de anticuerpos en la sangre dirigidos contra la proteína del factor IX humano (inhibidores del factor IX).  
Si da positivo en estos anticuerpos, se realizará otro análisis al cabo de, aproximadamente, 2 semanas. Si el resultado de ambas pruebas es positivo, no se iniciará la administración de Hemgenix.
- También puede realizarse un análisis de sangre para comprobar la cantidad de anticuerpos en su sangre dirigidos contra el tipo de virus utilizado para fabricar Hemgenix.

#### Salud hepática

A la hora de decidir si este medicamento es adecuado para usted, su médico comprobará su salud hepática antes de empezar el tratamiento con Hemgenix y realizará lo siguiente:

- Análisis de sangre para comprobar el nivel de enzimas hepáticas en la sangre.
- Ecografía hepática.
- Pruebas de elastografía para comprobar si hay cicatrices, o engrosamiento del hígado.

#### Durante o poco después de la perfusión de Hemgenix

Su médico le monitorizará **durante, o poco después** de la perfusión de Hemgenix.

#### Reacciones relacionadas con la perfusión

Durante, o poco después de que se le administre la perfusión (gotero) de Hemgenix, pueden aparecer efectos adversos relacionados con la perfusión. Su médico le vigilará durante la perfusión de Hemgenix y durante al menos 3 horas después de que se le administre Hemgenix.

- Los síntomas de estos efectos adversos se enumeran en la sección 4 "Posibles efectos adversos". Informe a su médico, o enfermero, **inmediatamente** si experimenta estos u otros síntomas durante, o poco después de la perfusión.
- Dependiendo de sus síntomas, su perfusión se puede ralentizar o interrumpir. Si se interrumpe la perfusión, puede reanudarse a un ritmo más lento cuando se resuelva la reacción a la perfusión. Su

médico también puede valorar si debe recibir corticosteroides (p. ej., prednisolona o prednisona) para ayudar a controlar la reacción a la perfusión.

### Después de tratamiento con Hemgenix

**Después** del tratamiento con Hemgenix, su médico seguirá supervisando su estado de salud. Es **importante** que discuta la programación de estos análisis de sangre, con su médico, para que puedan llevarse a cabo según sea necesario.

#### Enzimas hepáticas

Hemgenix desencadenará una respuesta dentro de su sistema inmunitario que podría producir un aumento en la sangre del nivel de ciertas enzimas hepáticas, denominadas *transaminasas* (transaminitis). Su médico controlará, periódicamente, sus niveles de enzimas hepáticas para asegurarse de que el medicamento funciona como debe:

- Durante los 3 primeros meses, como mínimo, después de que se le administre Hemgenix, se le harán análisis de sangre, una vez a la semana, para controlar sus niveles de enzimas hepáticas.
  - Si experimenta un aumento de las enzimas hepáticas es posible que se deba realizar análisis de sangre, con más frecuencia, para comprobar sus niveles de enzimas hepáticas, hasta que vuelvan a ser normales. También es posible que tenga que tomar otro medicamento (corticosteroides) para controlar estos efectos adversos.
  - Su médico también le puede realizar más pruebas para descartar otras causas del aumento de las enzimas hepáticas, si es necesario, tras consultarlo con un médico especialista en enfermedades hepáticas.
- Su médico repetirá los análisis de enzimas hepáticas, cada tres meses, desde el mes 4 hasta un año después de que se le administre Hemgenix, para seguir controlando su salud hepática. En el segundo año después de recibir Hemgenix, su médico comprobará sus niveles de enzimas hepáticas semestralmente. Después del segundo año, su médico comprobará sus niveles de enzimas hepáticas una vez al año, durante al menos 5 años, después de que se le administre Hemgenix.

#### Niveles de factor IX

Su médico comprobará periódicamente sus niveles de factor IX para determinar si el tratamiento con Hemgenix ha funcionado.

- Al menos durante los 3 primeros meses, después de recibir Hemgenix, se le harán análisis de sangre, una vez a la semana, para comprobar sus niveles de factor IX.
- Su médico repetirá estos análisis, cada tres meses, desde el mes 4 hasta un año después de que se le administre Hemgenix, para seguir controlando su nivel de factor IX. En el segundo año después de recibir Hemgenix, su médico comprobará sus niveles de factor IX semestralmente. A partir de entonces, su médico los comprobará una vez al año, al menos durante 5 años después de que se le administre Hemgenix.
- Si experimenta un aumento de las enzimas hepáticas, o necesita tomar otro medicamento (p. ej., corticosteroides), se le realizarán análisis de sangre con más frecuencia para comprobar sus niveles de factor IX, hasta que sus niveles de enzimas hepáticas vuelvan a ser normales, o hasta que deje de tomar el medicamento adicional.

### Uso de otros tratamientos para la hemofilia

Tras el uso de Hemgenix, hable con su médico sobre si debe suspender los otros tratamientos que esté recibiendo para la hemofilia, o cuándo debe hacerlo, y elaborar un plan de tratamiento para saber qué debe hacer en caso de cirugía, traumatismo, hemorragias, o cualquier procedimiento que pueda aumentar el riesgo de hemorragia. Es muy importante continuar con el control y las visitas al médico para determinar si es necesario recibir otros tratamientos para tratar la hemofilia.

### Coagulación anormal de la sangre (acontecimientos tromboembólicos)

Después del tratamiento con Hemgenix, su nivel de proteína del factor IX puede aumentar. En algunos pacientes, podría aumentar hasta niveles por encima de los normales durante un período de tiempo.

- Unos niveles de factor IX inusualmente elevados pueden hacer que su sangre se coagule de forma anormal, lo que aumenta el riesgo de que se formen coágulos, como en el pulmón (tromboembolismo pulmonar) o en un vaso sanguíneo de la pierna (trombosis venosa o arterial). Este riesgo teórico es bajo debido a su deficiencia congénita en la cascada de coagulación en comparación con los sujetos sanos.
- Puede correr el riesgo de sufrir una coagulación sanguínea anormal si ya presenta problemas cardiovasculares (p. ej., antecedentes de cardiopatía (enfermedad cardiovascular), engrosamiento y rigidez de las arterias (arteriosclerosis), presión arterial alta (hipertensión) o si es diabético o tiene más de 50 años).
- Su médico analizará periódicamente su sangre para detectar cualquier posible anomalía en los niveles de factor IX, en particular si sigue recibiendo su profilaxis rutinaria con factor IX (tratamiento de sustitución del factor IX) después de la administración de Hemgenix (ver también sección 3 "Cómo usar Hemgenix").
- Consulte a su médico inmediatamente si observa signos de coagulación anormal, como dolor repentino en el pecho, falta de aliento, aparición repentina de debilidad muscular, pérdida de sensibilidad y/o equilibrio, disminución del estado de alerta, dificultad para hablar o hinchazón de una, o ambas piernas.

### Evitar donaciones de sangre y donaciones para trasplantes

El principio activo de Hemgenix puede excretarse temporalmente a través de la sangre, el semen, la leche materna, o los desechos corporales, un proceso denominado *excreción* (ver también sección 2 "Embarazo, lactancia y fertilidad").

Para garantizar que otras personas sin hemofilia B no queden expuestas al ADN de Hemgenix mediante el proceso de excreción que tiene lugar en su cuerpo y/o semen, usted no podrá donar sangre, semen u órganos, tejidos ni células para trasplantes después de haber sido tratado con Hemgenix.

### Pacientes inmunodeprimidos o pacientes con VIH u otra infección

Si experimenta problemas con su sistema inmunitario (está inmunodeprimido), se está sometiendo o va a someterse a un tratamiento que deprima su sistema inmunitario, o presenta una infección por VIH, u otra infección nueva o reciente, su médico decidirá cuándo podrá recibir Hemgenix.

### Anticuerpos neutralizantes contra las proteínas del factor IX (inhibidores del factor IX)

Los anticuerpos neutralizantes contra las proteínas del factor IX pueden impedir que Hemgenix funcione correctamente. Su médico puede analizar su sangre para comprobar la presencia de estos anticuerpos, si las hemorragias no se controlan, o vuelven a producirse después de haberle administrado Hemgenix (ver también sección 3 "Cómo usar Hemgenix").

### Volver a recibir la terapia génica en el futuro

Después de recibir Hemgenix, su sistema inmunitario producirá anticuerpos contra la envoltura del vector AAV. Todavía no se sabe si se puede repetir el tratamiento con Hemgenix, ni en qué condiciones. Tampoco se sabe todavía si posteriormente se puede utilizar otra terapia génica, ni en qué condiciones.

## Riesgo de neoplasia maligna potencialmente asociada a Hemgenix

- Hemgenix se insertará en las células hepáticas y podría insertarse en el ADN de las células hepáticas, o en el ADN de otras células del cuerpo. Por consiguiente, Hemgenix podría contribuir a aumentar el riesgo de cáncer, como el de hígado (carcinoma hepatocelular). Aunque hasta ahora no hay evidencia de ello en los estudios clínicos, esto sigue siendo posible debido a la naturaleza del medicamento. Por tanto, debe hablar de ello con su médico.
- Si usted es un paciente con factores de riesgo preexistentes de carcinoma hepatocelular (p. ej., tiene fibrosis hepática [cicatrización y engrosamiento del hígado], hepatitis B, hepatitis C o hígado graso [enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHNA)], o bebe alcohol en exceso), su médico evaluará periódicamente (p. ej., una vez al año) su salud hepática a largo plazo durante al menos 5 años después de la administración de Hemgenix y realizará las pruebas siguientes:
  - Ecografía hepática anual y
  - Análisis de sangre anual para comprobar el aumento de la denominada alfafetoproteína.
- Después del tratamiento con Hemgenix, está previsto que se incluya en un estudio de seguimiento para ayudar a estudiar la seguridad a largo plazo del tratamiento (15 años), su eficacia y cualquier efecto adverso que pueda estar relacionado con el tratamiento. En caso de cáncer, su médico puede tomar una muestra de su cáncer (biopsia) para comprobar si Hemgenix se ha insertado en el ADN celular.

## **Niños y adolescentes**

Hemgenix no se ha estudiado en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

## **Otros medicamentos y Hemgenix**

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si está tomando medicamentos que se sabe que dañan el hígado (medicamentos hepatotóxicos), es posible que su médico decida que tenga que suspender esta medicación para poder recibir Hemgenix.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

No hay datos sobre el uso de Hemgenix en mujeres con hemofilia B.

Si está embarazada, o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada, o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Hemgenix.

- El tratamiento con Hemgenix no está recomendado en mujeres que puedan quedarse embarazadas. Todavía no se sabe si Hemgenix puede utilizarse con seguridad en estas pacientes, ya que se desconocen los efectos sobre el embarazo y el feto.
- Hemgenix no se debe utilizar durante el embarazo. Se desconoce si este medicamento puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra durante el embarazo.
- Hemgenix no se debe utilizar durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

## Uso de métodos anticonceptivos para evitar el embarazo de la pareja durante un período de tiempo

Después de que un paciente varón haya sido tratado con Hemgenix, el paciente y su pareja femenina deben evitar un embarazo durante 12 meses. Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces (p. ej., anticonceptivos de doble barrera como el preservativo y el diafragma). Debe hacerlo para evitar el riesgo teórico de que el gen del factor IX del tratamiento con Hemgenix del padre se transmita a su hijo/a con

consecuencias desconocidas. Por la misma razón, los pacientes varones no deben donar semen. Consulte con su médico qué métodos anticonceptivos son adecuados.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Hemgenix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han producido mareos, cansancio y cefaleas temporales poco después de la perfusión de Hemgenix. Si es su caso, debe proceder con precaución hasta que esté seguro de que Hemgenix no afecta negativamente a su capacidad para conducir o usar máquinas. Hable con su médico al respecto.

### **Hemgenix contiene sodio y potasio**

- El medicamento contiene 35,2 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1,8 % de la ingesta diaria máxima recomendada para un adulto.
- Este medicamento contiene menos de 39 mg (1 mmol) de potasio por vial; por lo que se considera esencialmente “exento de potasio”.

## **3. Cómo usar Hemgenix**

Se le administrará Hemgenix en un entorno hospitalario bajo la supervisión de un médico con experiencia y formación en el tratamiento de su enfermedad, la hemofilia B.

Se le administrará Hemgenix **una sola vez** mediante una única perfusión lenta (gotero) en una vena. La perfusión normalmente durará entre 1 y 2 horas en completarse.

Su médico determinará cuál es la dosis correcta para usted, en función de su peso corporal.

### Interrupción del tratamiento con el factor IX exógeno

- Pueden pasar varias semanas antes de que se aprecie una mejora del control de las hemorragias después de la perfusión de Hemgenix, y es posible que tenga que continuar con su tratamiento de sustitución, con factor IX exógeno, durante las primeras semanas después de la perfusión de Hemgenix.
- Su médico controlará periódicamente los niveles de actividad del factor IX en su sangre, es decir, una vez a la semana durante al menos los 3 primeros meses, y a intervalos regulares después, y decidirá si debe recibir, reducir, o interrumpir su tratamiento con factor IX exógeno y cuándo (ver sección 2).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se observaron los siguientes efectos adversos en estudios clínicos con Hemgenix.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza
- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre (aumento de la alanina aminotransferasa)
- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre (aumento de la aspartato aminotransferasa)
- Síndrome seudogripal

- Aumento de los niveles de proteína C reactiva, un marcador de inflamación
- Reacción relacionada con la perfusión (reacciones alérgicas [hipersensibilidad], reacción en el lugar de la perfusión, mareos, picor de ojos [prurito], enrojecimiento de la piel [rubor], dolor en la parte superior del vientre [abdominal], erupción cutánea con picor [urticaria], molestias en el pecho y fiebre)

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Mareos
- Sensación de malestar (náuseas)
- Cansancio (fatiga)
- Sensación de malestar general
- Aumento de los niveles de bilirrubina en la sangre, una sustancia amarillenta que se forma durante la descomposición de los glóbulos rojos
- Aumento de los niveles sanguíneos de creatina fosfoquinasa, una enzima (proteína) que se encuentra principalmente en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Hemgenix**

Esta información está destinada únicamente a médicos.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de EXP.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje original para protegerlos de la luz.

Diluir antes de usar.

Una vez diluido con la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio, Hemgenix se puede conservar a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C, en la bolsa de perfusión, protegido de la luz, durante un máximo de 24 horas tras la preparación de la dosis.

No utilice este medicamento si observa partículas, enturbiamiento o decoloración.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Hemgenix**

- El principio activo es etranacogén dezaparovec. Cada ml de etranacogén dezaparovec contiene  $1 \times 10^{13}$  copias del gen (cg)/ml.
- Los demás componentes (excipientes) son sacarosa, polisorbato 20, cloruro de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, hidrogenofosfato de sodio, ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables (ver también sección 2 "Hemgenix contiene sodio y potasio").

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

### **Aspecto de Hemgenix y contenido del envase**

Hemgenix es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Hemgenix es una solución transparente e incolora.

Hemgenix se suministra en un vial que contiene 10 ml de etranacogén dezaparvovec.

El número total de viales de un envase corresponde a la dosis necesaria para cada paciente, en función de su peso corporal, y se indica en el envase.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburgo  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

CSL Behring NV  
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

#### **Luxembourg/Luxemburg**

CSL Behring NV  
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

#### **България**

МагнаФарм България ЕАД  
Тел: +359 2 810 3949

#### **Magyarország**

CSL Behring Kft.  
Tel: +36 1 213 4290

#### **Česká republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: +420 702 137 233

#### **Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

#### **Danmark**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

#### **Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: +31 85 111 96 00

#### **Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

#### **Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

#### **Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +3726015540

#### **Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 2463

#### **Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

#### **Polska**

CSL Behring Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 213 22 65

#### **España**

CSL Behring S.A.  
Tel: +34 933 67 1870

#### **Portugal**

CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

#### **France**

CSL Behring SA

#### **România**

Prisum Healthcare S.R.L.

Tél: +33 1 53 58 54 00

**Hrvatska**

Marti Farm d.o.o.  
Tel: +385 1 5588297

**Ireland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 305 17254

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**

CSL Behring S.p.A.  
Tel: +39 02 34964 200

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Lietuva**

CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

Tel: +40 21 322 01 71

**Slovenija**

EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o -  
podružnica v Sloveniji  
Tel: +386 41 42 0002

**Slovenská republika**

CSL Behring Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 911 653 862

**Suomi/Finland**

CSL Behring AB  
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**United Kingdom (Northern Ireland)**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 305 17254

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

**Importante:** consulte la ficha técnica completa antes de usarlo.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente (OMG).

Durante la preparación y administración de etranacogén dezaparovec se debe utilizar equipo de protección personal, como guantes, gafas de seguridad, ropa de protección y máscaras.

#### Preparación de etranacogén dezaparovec antes de su administración

1. Utilice técnicas asépticas durante la preparación y administración de etranacogén dezaparovec.
2. Utilice el(los) vial(es) de etranacogén dezaparovec solo una vez (vial[es] de un solo uso).
3. Verifique la dosis necesaria de etranacogén dezaparovec en función del peso corporal del paciente. El número total de viales de cada envase terminado corresponde a las dosis necesarias para cada paciente en función del peso corporal.
4. Etranacogén dezaparovec debe diluirse con una solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio antes de su administración.
  - Extraiga el volumen de la dosis calculada de Hemgenix (en ml) de la(s) bolsa(s) de perfusión de 500 ml que contienen una solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. El volumen a extraer variará en función del peso corporal del paciente.
    - o Para los pacientes < 120 kg de peso corporal, extraiga el volumen de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio correspondiente a la dosis total de Hemgenix (en ml) de una bolsa de perfusión de 500 ml.
    - o Para los pacientes de  $\geq$  120 kg de peso corporal, extraiga el volumen de solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio correspondiente a la dosis total de Hemgenix (en ml) de dos bolsas de perfusión de 500 ml, extrayendo la mitad del volumen de cada una de las dos bolsas de perfusión de 500 ml.
  - Posteriormente, añada la dosis de Hemgenix necesaria a la(s) bolsa(s) de perfusión para que el volumen total de cada bolsa de perfusión sea de 500 ml.
5. Añada la dosis de Hemgenix directamente a la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No añada la dosis de Hemgenix hacia el aire en la bolsa de perfusión durante la dilución.
6. Gire con cuidado la(s) bolsa(s) de perfusión al menos 3 veces para mezclar la solución y garantizar una distribución uniforme del producto diluido.
7. Para evitar la formación de espuma:
  - No agite el (los) vial(es) de etranacogén dezaparovec ni la(s) bolsa(s) de perfusión preparada(s).
  - No utilice agujas de filtro durante la preparación de etranacogén dezaparovec.
8. Para reducir el riesgo de derrame y/o formación de aerosoles, la(s) bolsa(s) de perfusión debe(n) estar conectada(s) a un tubo de perfusión precargado con una solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio estéril.
9. El tubo de perfusión precargado con la solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio estéril se debe conectar a la línea principal de perfusión intravenosa también cebada con solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio estéril antes de su uso.
10. Utilice únicamente la solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio, ya que la estabilidad de etranacogén dezaparovec no se ha determinado con otras soluciones y diluyentes.
11. No perfunda la solución diluida de etranacogén dezaparovec en la misma vía intravenosa con ningún otro producto.
12. No utilice una línea ni un puerto central.

#### Administración

13. La solución diluida de etranacogén dezaparovec se debe inspeccionar visualmente antes de su administración. La solución diluida de etranacogén dezaparovec debe ser transparente e incolora. Si se observan partículas, enturbiamiento o decoloración en la bolsa de perfusión, no utilice etranacogén dezaparovec.
14. Tras la dilución, utilice el producto lo antes posible. No debe exceder el tiempo de conservación del producto diluido más allá del tiempo previsto en la sección 6.3 de la ficha técnica.
15. Utilice un filtro integrado (en línea) de 0,2  $\mu$ m fabricado con polietersulfona (PES).
16. La solución diluida de etranacogén dezaparovec se debe administrar en una vena periférica mediante una línea de perfusión intravenosa independiente a través de un catéter venoso periférico.

17. La solución de etranacogén dezaparovec se debe perfundir siguiendo estrictamente la(s) velocidad(es) de perfusión que se proporcionan en la sección 4.2 de la ficha técnica. La administración se debe completar durante las  $\leq 24$  horas siguientes a la preparación de la dosis (ver sección 4.2 de la ficha técnica).
18. Después de perfundir todo el contenido de la(s) bolsa(s) de perfusión, se debe lavar la línea de perfusión a la misma velocidad de perfusión con solución para inyección de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para garantizar que se administra todo el contenido de etranacogén dezaparovec.

#### Medidas que se deben tomar en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, se deben seguir las directrices locales sobre residuos farmacéuticos.

- En caso de exposición accidental en los ojos, lávelos inmediatamente con agua durante al menos 15 minutos. No utilice una solución alcohólica.
- En caso de exposición accidental a un pinchazo de aguja, favorezca el sangrado de la herida y lave bien la zona de inyección con agua y jabón.
- En caso de exposición accidental en la piel, se debe limpiar a fondo la zona afectada con agua y jabón durante al menos 15 minutos. No utilice una solución alcohólica.
- En caso de inhalación accidental, traslade la persona al aire libre.
- En caso de exposición oral accidental, enjuague abundantemente la boca con agua.
- En todo caso, posteriormente solicite atención médica.

Las superficies de trabajo y los materiales que puedan haber estado en contacto con etranacogén dezaparovec se deben descontaminar con un desinfectante adecuado con actividad viricida (p. ej., un desinfectante que libere cloro como hipoclorito que contenga cloro disponible al 0,1 % [1000 ppm]) después de su uso.

#### Precauciones que se deben tomar para desechar el medicamento

El medicamento no utilizado y los materiales desechables que puedan haber estado en contacto con Hemgenix (residuos sólidos y líquidos) deben desecharse de acuerdo con las directrices locales sobre residuos farmacéuticos. No obstante, el riesgo de que se produzca un efecto adverso para la salud humana tras una exposición accidental a Hemgenix y los riesgos medioambientales se consideran insignificantes. Los cuidadores deben recibir asesoramiento sobre cómo deben manipular correctamente el material de desecho generado por los componentes médicos contaminados durante el uso de Hemgenix.

Las superficies de trabajo y los materiales que puedan haber estado en contacto con etranacogén dezaparovec se deben descontaminar con un desinfectante adecuado con actividad viricida (p. ej., un desinfectante que libere cloro como hipoclorito que contenga cloro disponible al 0,1 % [1000 ppm]) después de su uso y esterilizar en autoclave, si es posible.