



# UN TRATAMIENTO QUE SE ADMINISTRA UNA SOLA VEZ

CON UN COSTO DE BOLSILLO DE  
\$0 PARA LA MAYORÍA DE LAS  
OPERACIONES COMERCIALES  
PERSONAS ASEGURADAS

HEMGENIX es un tratamiento de terapia génica que introduce un gen de factor IX activo en el hígado, lo que permite que el cuerpo produzca factor de coagulación a demanda. Este tratamiento que se administra una sola vez puede eliminar la necesidad de profilaxis con factor IX de rutina.

## INDICACIÓN

HEMGENIX®, etranacogene dezaparvovec-drlb, es una terapia génica que se administra una sola vez para el tratamiento para el tratamiento de adultos con hemofilia B que:

- actualmente reciben una terapia de profilaxis con factor IX; o
- tienen o tuvieron un sangrado que pone en peligro su vida; o
- tienen episodios de sangrados espontáneos graves y repetidos.

HEMGENIX se administra como una única infusión intravenosa y solamente puede administrarse una vez.

**Consulte la información importante de seguridad completa en la contratapa y la información de prescripción completa para HEMGENIX.**



*Representación de un paciente; HEMGENIX no está destinado a mujeres.*

**CSL Behring**

# HEMGENIX ES UN TRATAMIENTO ACCESIBLE QUE SE ADMINISTRA UNA SOLA VEZ QUE PUEDE COSTAR MENOS DE LO QUE USTED CREE.



## HEMGENIX comúnmente se factura en virtud de su beneficio médico.

Esto significa que sus beneficios, copagos y requisitos de cobertura se manejan de manera diferente a las infusiones tradicionales de factor IX.



## HEMGENIX Connect puede ayudar a proporcionar apoyo de bolsillo.

Los candidatos elegibles para HEMGENIX pueden obtener apoyo para las pruebas de selección, la administración del fármaco y el monitoreo posterior requerido.



## LOS PROVEEDORES DE SEGUROS CUBREN HEMGENIX

HEMGENIX combina la eficacia y el valor, ambos factores principales en la cobertura de un plan de salud.

**Muchas compañías de seguros de EE. UU. cubren HEMGENIX, lo que incluye: POLÍTICAS COMERCIALES, DE MEDICAID Y MEDICARE. Los planes individuales deben ser evaluados por HEMGENIX Connect para conocer los detalles de la cobertura.**



### ¿Desea obtener más información sobre su cobertura?

CSL Behring cuenta con un personal de expertos dedicados que pueden ayudar a su equipo de atención a explorar el proceso de cobertura.

**Haga que su póliza sea investigada en HEMGENIX Connect.**

\*Sujeto a los términos y condiciones del programa de apoyo para el copago. [cslbehring.com/patients/support-and-assistance](https://www.cslbehring.com/patients/support-and-assistance)  
Datos proporcionados por MMIT. Consultado el 13 de mayo de 2024.

**HEMGENIX Connect puede proporcionar:**



**Un equipo dedicado, incluido un Navegador de recursos para el paciente y un gerente de casos de CSL**



**Evaluación integral del seguro para investigar la cobertura y explicar sus beneficios**



**Programas de asistencia financiera, incluida la asistencia con copagos para personas elegibles con seguro comercial\***



**Están disponibles la logística y el apoyo para traslados para las citas requeridas**

\*Consulte los términos y condiciones completos en: [cslobehring.com/patients/support-and-assistance](http://cslobehring.com/patients/support-and-assistance).



**Inscríbese para obtener más información**  
**[HEMGENIXConnectEnroll.com](http://HEMGENIXConnectEnroll.com)**  
**o llame al 1-833-436-0021,**  
**De lunes a viernes, de 8 A. M. a 8 P. M.**



**¿TODAVÍA TIENE PREGUNTAS ACERCA DE HEMGENIX?**

**Visite [www.HEMGENIX.com](http://www.HEMGENIX.com) para obtener más información sobre lo que HEMGENIX puede hacer.**

**Consulte la información importante de seguridad completa en la contratapa y la información de prescripción completa para HEMGENIX.**

# INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

## ¿Qué es HEMGENIX?

HEMGENIX®, etranacogene dezaparvovec-drlb, es una terapia génica que se administra una sola vez para el tratamiento de adultos con hemofilia B que:

- actualmente reciben una terapia de profilaxis con factor IX; o
- tienen o tuvieron un sangrado que pone en peligro su vida; o
- tienen episodios de sangrados espontáneos graves y repetidos.

HEMGENIX se administra como una única infusión intravenosa y solamente puede administrarse una vez.

## ¿Qué pruebas médicas puedo esperar que se realicen antes y después de la administración de HEMGENIX?

Para determinar su elegibilidad para recibir HEMGENIX, se le realizará una prueba para detectar inhibidores del factor IX. Si el resultado de esta prueba es positivo, se le realizará una nueva prueba 2 semanas después. Si ambas pruebas son positivas para inhibidores del factor IX, su médico no le administrará HEMGENIX. Si, después de la administración de HEMGENIX, no se logra aumentar la actividad del factor IX o no se controla el sangrado, se le realizará una prueba posterior a la dosis para detectar inhibidores del factor IX.

HEMGENIX puede provocar elevaciones de las enzimas hepáticas en la sangre; por lo tanto, se realizarán ecografías y otras pruebas para verificar la salud hepática antes de poder administrar HEMGENIX. Tras la administración de HEMGENIX, su médico monitoreará sus niveles de enzimas hepáticas semanalmente durante al menos 3 meses. Si tiene factores de riesgo preexistentes de cáncer de hígado, las pruebas regulares de salud hepática continuarán durante 5 años después de la administración. En el tratamiento para las enzimas hepáticas elevadas, se podrían incluir corticoesteroides.

## ¿Cuáles fueron los efectos secundarios más frecuentes de HEMGENIX en los ensayos clínicos?

En los ensayos clínicos de HEMGENIX, los efectos secundarios más frecuentes informados en más del 5 % de los pacientes fueron elevaciones de las enzimas hepáticas, dolor de cabeza, niveles elevados de cierta enzima en sangre, síntomas pseudogripales, reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, náuseas y malestar. Estos no son los únicos efectos secundarios posibles. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que pueda tener.

## ¿Qué debo tener en cuenta durante la infusión con HEMGENIX?

Su médico lo monitoreará para detectar reacciones relacionadas con la infusión durante la administración de HEMGENIX, así como durante al menos 3 horas después de que finalice la infusión. En los síntomas, se pueden incluir apretamiento en el pecho, dolores de cabeza, dolor abdominal, aturdimiento, síntomas pseudogripales, escalofríos, rubor, sarpullido y presión arterial elevada. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, el médico puede reducir la velocidad de la infusión de HEMGENIX o detenerla, y reanudarla a una velocidad menor de infusión una vez que los síntomas se resuelvan.

## ¿Qué debo evitar después de recibir HEMGENIX?

Es posible que haya pequeñas cantidades de HEMGENIX en la sangre, el semen y otros materiales excretados/segregados, y se desconoce cuánto tiempo dura esto. No debe donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes después de recibir HEMGENIX.

## Consulte la información de prescripción completa adjunta para HEMGENIX.

Se recomienda que informe los efectos secundarios negativos de los fármacos de venta con receta a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA). Visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) o llame al 1-800-FDA-1088.

También puede informar los efectos secundarios al Departamento de Farmacovigilancia de CSL Behring, llamando al 1-866-915-6958.

HEMGENIX es fabricado por uniQure Inc. y distribuido por CSL Behring LLC.  
HEMGENIX® es una marca comercial registrada de CSL Behring LLC.  
HEMGENIX Connect<sup>SM</sup> es una marca de servicios de CSL Behring LLC.

©2024 CSL Behring LLC 1020 First Avenue, PO Box 61501, King of Prussia, PA 19406-0901, EE. UU.

[www.CSLBehring.com](http://www.CSLBehring.com) [www.HEMGENIX.com](http://www.HEMGENIX.com) USA-HGX-0880-OCT24

**CSL Behring**

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar HEMGENIX de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para HEMGENIX.

**HEMGENIX® (etranacogene dezaparvovec-drlb) en suspensión, para infusión intravenosa**  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2022

### INDICACIONES Y USO

HEMGENIX es una terapia génica basada en vectores de virus adenoasociados indicada para el tratamiento de adultos con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) que:

- actualmente reciben una terapia de profilaxis con factor IX, o
- tienen o tuvieron una hemorragia potencialmente mortal, o
- tienen episodios de sangrados espontáneos graves y repetidos.

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

**Para infusión intravenosa de un solo uso únicamente. (2)**

- Realice pruebas iniciales para seleccionar a los pacientes, incluidas pruebas de presencia de inhibidores del factor IX y pruebas de salud hepática. (2.1)
- La dosis recomendada de HEMGENIX es de  $2 \times 10^{13}$  copias genómicas (cg) por kg de peso corporal. (2.1)
- Administre HEMGENIX en forma de infusión intravenosa después de la dilución con solución salina normal al 0.9 % a una velocidad de infusión constante de 500 ml/hora (8 ml/min). (2.1)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

HEMGENIX es una suspensión para infusión intravenosa. (3)

HEMGENIX se presenta en kits que contienen entre 10 y 48 viales de un solo uso; cada kit constituye una unidad de dosis basada en el peso corporal del paciente. (3)

HEMGENIX tiene una concentración nominal de  $1 \times 10^{13}$  cg/ml, y cada vial contiene un volumen extraíble de no menos de 10 ml. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones a la infusión: haga un monitoreo durante la administración y durante al menos 3 horas después del final de la infusión. Si se producen síntomas, disminuya la velocidad de la infusión o interrumpa la administración. Reinicie la administración con una infusión más lenta una vez resueltos. (2.3, 5.1)
- Hepatotoxicidad: monitoree de cerca los niveles de transaminasas una vez por semana durante 3 meses después de la administración de HEMGENIX para mitigar el riesgo de posible hepatotoxicidad. Continúe monitoreando las transaminasas en todos los pacientes que hayan presentado elevaciones de las enzimas hepáticas hasta que las enzimas hepáticas vuelvan a los valores iniciales. Considere administrar un tratamiento con corticosteroides en caso de producirse elevaciones. (5.2)
- Carcinogenicidad hepatocelular: en el caso de los pacientes con factores de riesgo preexistentes (p. ej., cirrosis, fibrosis hepática avanzada, hepatitis B o C, enfermedad de hígado graso no alcohólico [EHGNA], consumo crónico de alcohol, esteatohepatitis no alcohólica [EHNA] y edad avanzada), realice ecografías de hígado y pruebas de alfafetoproteínas regulares (p. ej., anuales) después de la administración. (5.4)
- Monitoreo de los análisis de laboratorio: haga un monitoreo para ver la actividad del factor IX y detectar inhibidores del factor IX. (5.5)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), dolor de cabeza, elevaciones de la creatina cinasa en sangre, síntomas pseudogripales, reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, malestar general y elevación de la aspartato aminotransferasa (AST). (6)

**Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con el CSL Behring llamando al 1-866-915-6958 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o ingresando en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos, o con insuficiencia hepática o renal. (8.5, 8.6, 8.7)

Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado: Noviembre de 2022R

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

- 1 INDICACIONES Y USO**
- 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**
  - 2.1 Dosis
  - 2.2 Preparación
  - 2.3 Administración
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
  - 5.1 Reacciones a la infusión
  - 5.2 Hepatotoxicidad
  - 5.3 Neutralización inmunomediada de la cápsida del vector de AAV5
  - 5.4 Carcinogenicidad hepatocelular
  - 5.5 Monitoreo de los análisis de laboratorio
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
  - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
  - 8.1 Embarazo
  - 8.2 Lactancia
  - 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
  - 8.4 Uso pediátrico
  - 8.5 Uso geriátrico
  - 8.6 Insuficiencia hepática
  - 8.7 Insuficiencia renal

- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
  - 12.1 Mecanismo de acción
  - 12.2 Farmacodinámica
  - 12.3 Farmacocinética
  - 12.6 Inmunogenicidad
- 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**
  - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
  - 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
  - 16.1 Presentación
  - 16.2 Almacenamiento y manipulación
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

\*Las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa no aparecen en la lista.

# HEMGENIX®

## (etranogene dezaparovec-drlb) en suspensión, para infusión intravenosa

### INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

#### 1 INDICACIONES Y USO

HEMGENIX es una terapia génica basada en vectores de virus adenoasociados indicada para el tratamiento de adultos con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) que:

- actualmente reciben una terapia de profilaxis con factor IX, o
- tienen o tuvieron una hemorragia potencialmente mortal, o
- tienen episodios de sangrados espontáneos graves y repetidos.

#### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

##### Para infusión intravenosa de un solo uso únicamente.

Para la selección de pacientes:

- Realice pruebas de titulación de inhibidores del factor IX. En caso de un resultado positivo en la prueba para detectar inhibidores del factor IX humano, repita la prueba aproximadamente en 2 semanas. Si tanto los resultados de la prueba inicial como los de la prueba repetida son positivos, no administre HEMGENIX a este paciente.
- Realice evaluaciones de la salud hepática, incluido lo siguiente:
  - pruebas de enzimas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina [alkaline phosphatase, ALP] y bilirrubina total);
  - ecografía y elastografía de hígado.

En caso de anomalías hepáticas radiológicas y/o elevaciones sostenidas de las enzimas hepáticas, considere una consulta con un hepatólogo a fin de evaluar la elegibilidad para recibir HEMGENIX (consulte Advertencias y precauciones [5.2]).

##### 2.1 Dosis

La dosis recomendada de HEMGENIX es de  $2 \times 10^{13}$  copias genómicas (cg) por kilogramo (kg) de peso corporal (o 2 ml/kg de peso corporal) administradas en forma de infusión intravenosa tras la dilución con solución de cloruro de sodio al 0.9 % (solución salina normal) (consulte Posología y administración [2.2]).

Calcule la dosis de la siguiente manera:

$$\text{Dosis de HEMGENIX (en ml)} = \text{peso corporal del paciente (en kilogramos)} \times 2$$

El factor de multiplicación 2 representa la dosis por kilogramo ( $2 \times 10^{13}$  cg/kg) dividida por la cantidad de copias genómicas por ml de la solución de HEMGENIX ( $1 \times 10^{13}$  cg/ml).

Cantidad de viales de HEMGENIX necesarios = dosis de HEMGENIX (en ml) dividido por 10 (redondear al siguiente número entero de viales).

El factor de división 10 representa el volumen extraíble de HEMGENIX de cada vial (10 ml).

El volumen total de la dosis de HEMGENIX del paciente que se va a diluir puede ser menor que el volumen total de viales necesarios.

##### Cálculo de ejemplo para un paciente de 72 kg

Peso del paciente	Dosis de HEMGENIX (ml) (peso corporal multiplicado por 2)	Cantidad de viales necesarios (dosis de HEMGENIX [ml] dividida por 10, luego redondeada hacia arriba)
72 kg	144 ml	15

HEMGENIX se puede administrar solo una vez.

#### 2.2 Preparación

##### Los viales son solo para una dosis única.

##### Precauciones generales

- Prepare HEMGENIX utilizando una técnica estéril en condiciones asépticas, con controles de ingeniería adecuados (p. ej., armario o aislador de bioseguridad) y de acuerdo con las políticas institucionales.
- No exponga HEMGENIX a la luz de una lámpara de radiación ultravioleta para desinfección.
- Confirme que la identidad del paciente coincida con el número de identificación específico del paciente en la caja exterior.
- Verifique la dosis necesaria de HEMGENIX en función del peso corporal del paciente.
- Confirme que la caja contenga una cantidad suficiente de viales para preparar la bolsa de infusión de HEMGENIX diluido específica del paciente.
- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y alteración del color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

##### Materiales y suministros necesarios:

Bolsa(s) de infusión de solución salina normal\* de 500 ml (1 a 2 bolsas según el peso corporal del paciente)

Etiquetas\*\* para la(s) bolsa(s) de infusión de 500 ml

Vía de infusión intravenosa (i.v.)/cámara de goteo\* cebada con solución salina normal al 0.9 %

Conector(es) de bolsas de infusión

Jeringas Luer-lock de 20 ml o más\*

Agujas de 20 G\* o adaptadores de viales\*

Alcohol isopropílico al 70 %

Recipiente para desechar objetos cortopunzantes

La siguiente tabla muestra los suministros y materiales compatibles con HEMGENIX:

Componente*	Material de construcción
Bolsa de infusión de solución salina normal (solución salina normal al 0.9 %)	Copolímero PE/PP (sin PVC) (La estabilidad posterior a la dilución se estableció utilizando un copolímero de PE/PP, bolsas de infusión sin PVC con solución salina normal al 0.9 %).
Aguja de 20 G	Acero inoxidable
Adaptador de vial	PP, silicona; PP, acero inoxidable; MABS, silicona acrílica; ABS
Jeringa Luer-lock	PP, silicona
Vía de infusión i.v./cámara de goteo	PVC/TOTM, PP/estireno-etileno-butileno-estireno

MABS = metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno (methyl methacrylate acrylonitrile butadiene styrene); PE = polietileno; PP = polipropileno; PVC = cloruro de polivinilo (polyvinyl chloride); TOTM = trioctil trimelitato; ABS = acrilonitrilo butadieno estireno (acrylonitrile butadiene styrene)

\*\*Información que se incluirá en la etiqueta de la bolsa de infusión:

- Nombre del producto: Hemgenix diluido
- Identificador del paciente
- Fecha/hora de vencimiento (24 h desde que se retira el vial del refrigerador)
- Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente (15 a 25 °C [59 a 77 °F]) protegido de la luz
- Contiene organismos modificados genéticamente
- Cantidad de bolsas de infusión: 1 de 2 bolsas/2 de 2 bolsas

##### Preparación de las bolsas de infusión de solución salina normal al 0.9 %

1. Antes de la dilución, enganche la(s) bolsa(s) de infusión de solución salina normal al 0.9 % con el conector correspondiente.
2. Conecte una jeringa Luer-lock en la parte del adaptador de mezcla del conector correspondiente.
3. Extraiga el volumen equivalente a la dosis calculada de HEMGENIX (en ml) de la(s) bolsa(s) de infusión de 500 ml de solución salina normal al 0.9 %. El volumen a extraer y la cantidad de bolsas de infusión necesarias variarán en función del peso corporal del paciente:

Peso corporal del paciente	Cantidad de bolsas de infusión de solución salina normal al 0.9 % de 500 ml necesarias	Volumen de solución salina a extraer
Menos de 120 kg de peso corporal	Una	Igual a la dosis total de HEMGENIX (en ml) de una bolsa
Igual o superior a 120 kg de peso corporal	Dos	Igual a la dosis total de HEMGENIX (en ml). Retire la mitad del volumen equivalente a la dosis de cada una de las dos bolsas.

##### Inyección de HEMGENIX a las bolsas de infusión de solución salina normal al 0.9 %

- Diluya HEMGENIX con solución salina normal al 0.9 % solamente antes de la administración.
4. Antes de la dilución, inspeccione cada uno de los viales de dosis única de HEMGENIX.
    - Si se observan partículas, turbidez o alteración del color, NO use el/los vial(es).
  5. Gire suavemente los viales 3 veces (unos 10 segundos) para homogeneizar la suspensión HEMGENIX.
    - Para evitar que se forme espuma, NO agite el/los vial(es) de HEMGENIX.
  6. Retire la tapa levadiza de plástico de los viales y desinfecte el tapón de goma con un agente esterilizante (por ejemplo, alcohol isopropílico estéril al 70 %).
  7. Extraiga HEMGENIX de cada vial utilizando una aguja de 20 G/adaptador de vial y una jeringa.
    - Use una jeringa Luer-lock de 20 ml o mayor recomendada que sea adecuada para medir el volumen y una aguja.
    - NO use agujas con filtro durante la preparación de HEMGENIX.
    - Use una aguja/adaptador de vial y una jeringa nuevos para cada vial de HEMGENIX.
    - Deseche la aguja y la jeringa en un recipiente adecuado.
  8. Agregue lentamente la dosis de HEMGENIX requerida de la(s) jeringa(s) directamente a la solución salina normal al 0.9 % en la(s) bolsa(s) de infusión (del paso n.º 3) para volver a llevar el volumen total de cada bolsa de infusión a 500 ml.
    - NO agregue HEMGENIX en el espacio de aire de la bolsa para evitar que se forme espuma durante este proceso.
  9. Repita los pasos 7 y 8 con agujas/adaptadores de viales adicionales y jeringas para inyectar el volumen total calculado de HEMGENIX en la(s) bolsa(s) de infusión necesaria(s) para la dosis del paciente.

10. Invierta suavemente la(s) bolsa(s) de infusión al menos 3 veces (unos 10 segundos) para mezclar la solución y asegurar una distribución uniforme del producto diluido.
  - Para evitar que se forme espuma, NO agite la(s) bolsa(s) de infusión de HEMGENIX diluido.
11. Etiquete la(s) bolsa(s) de infusión.
12. Conecte la(s) bolsa(s) de infusión a un tubo de infusión precargado con solución salina normal al 0.9 % estéril para reducir el riesgo de derrames y/o formación de aerosoles.
13. Transporte la(s) bolsa(s) de infusión de HEMGENIX diluido en el recipiente o la bolsa de transporte protegido de la luz hasta el lugar de administración, evitando cualquier agitación o agitación excesiva.

### 2.3 Administración

#### Suministros y materiales necesarios para la administración:

- Juego de aguja mariposa intravenosa o de catéter\*
- Bomba de infusión
- Filtro en línea de 0.2 mcm\*
- Preparados antisépticos para la piel
- Toallitas con alcohol isopropílico al 70 %
- Gasa y cinta o vendaje transparente
- Recipiente para desechar objetos cortopunzantes
- Agente viricida para tratar derrames/kit de derrames

La siguiente tabla muestra los suministros y materiales compatibles con la infusión de HEMGENIX:

Componente*	Material de construcción
Juego de aguja mariposa intravenosa o de catéter	PVC/TOTM, MABS
Filtro en línea de 0.2 mcm	PES
Catéter	PVC/DEHT, acero inoxidable

DEHP = di(2-etilhexil)ftalato; DEHT = di(2-etilhexil)tereftalato; MABS = metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno; PES = polietileno sulfonato; PVC = cloruro de polivinilo

Administre HEMGENIX como infusión intravenosa de dosis única a través de un catéter venoso periférico:

1. Inspeccione visualmente HEMGENIX diluido antes de su administración. HEMGENIX diluido debe ser transparente e incoloro.
  - NO lo use si se observan partículas, turbidez o alteración del color.
  - Use HEMGENIX diluido dentro de las 24 horas posteriores a la preparación de la dosis (consulte *Presentación/almacenamiento y manipulación* [16.2]).
2. Use un filtro integrado (en línea) de 0.2 mcm hecho de PES.
3. Posteriormente, conecte la vía de infusión i.v./cámara de goteo precargada a la vía intravenosa principal cebada con solución salina normal al 0.9 % estéril antes de su uso.
4. Infunda HEMGENIX diluido a una velocidad de infusión constante de 500 ml/hora (8 ml/min).
  - NO administre HEMGENIX en forma de inyección intravenosa rápida o en embolada.
  - NO infunda la solución de HEMGENIX diluido en la misma vía intravenosa con algún otro producto.
  - NO use una vía o puerto central.

En caso de reacción a la infusión durante la administración (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]):

- Se puede reducir la velocidad de infusión o detener la infusión para tratar la reacción. Si se detiene la infusión, reiniciela a una velocidad más lenta cuando se resuelva la reacción a la infusión.
  - Si es necesario reducir la velocidad de infusión, o detener y reiniciar la infusión, HEMGENIX debe infundirse dentro de las 24 horas posteriores a la preparación de la dosis (consulte *Presentación/almacenamiento y manipulación* [16.2]).
5. Después de que se haya infundido todo el contenido de la(s) bolsa(s), enjuague la vía de infusión i.v./cámara de goteo a la misma velocidad de infusión con solución salina normal al 0.9 % para asegurarse de que se administre todo HEMGENIX.
    - Trate los derrames de HEMGENIX con un agente viricida con actividad demostrada contra virus no encapsulados.
    - Deseche el producto no utilizado y los materiales desechables que puedan haber estado en contacto con HEMGENIX, de acuerdo con las pautas locales de bioseguridad aplicables para la manipulación y el desecho de residuos farmacéuticos.

#### Monitoreo posterior a la administración

Realice las siguientes pruebas después de la administración de HEMGENIX (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2, 5.3, 5.4]):

- Realice pruebas regulares de enzimas hepáticas para monitorear la presencia de elevaciones de las enzimas hepáticas que puedan indicar hepatotoxicidad inmunomediada:
  - Monitoree los niveles de ALT y AST (transaminasa) mediante pruebas semanales durante 3 meses después de la administración de HEMGENIX. Continúe monitoreando las transaminasas en todos los pacientes que hayan presentado elevaciones de las enzimas hepáticas hasta que las enzimas hepáticas vuelvan a los valores iniciales.
  - En el caso de que la ALT aumente hasta por encima de los límites normales o hasta el doble del valor inicial del paciente en los primeros 3 meses posteriores a la dosis,

considere la posibilidad de implementar un ciclo de corticosteroides. En los pacientes con aumentos clínicamente relevantes de ALT que necesiten tratamiento con corticosteroides, administre la dosis inicial recomendada de 60 mg/día de prednisolona o prednisona oral, con una disminución gradual posterior en respuesta a la normalización de los niveles de ALT (consulte la Tabla 1):

**Tabla 1. Tratamiento con prednisolona aplicado en estudios clínicos con HEMGENIX:**

Cronología	Dosis oral de prednisolona (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 inicial	20
Disminuya gradualmente la dosis después de alcanzar el nivel inicial de ALT	Reduzca la dosis diaria en 5 mg/semana

\*También se pueden utilizar medicamentos equivalentes a la prednisolona. En caso de fracaso del tratamiento con prednisolona o si hay una contraindicación, se puede considerar un régimen inmunosupresor combinado o el uso de otros productos.

En los estudios clínicos, la duración media del uso de corticosteroides para las transaminasas elevadas fue de 81.4 días (desviación estándar [standard deviation, SD] 28.6) y osciló entre 51 y 130 días (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2]).

- Monitoree la actividad del factor IX (p. ej., semanalmente durante 3 meses).
  - Monitoree regularmente a los pacientes para ver la actividad del factor IX, en particular cuando se administra un factor IX exógeno. Pueden pasar varias semanas antes de que se manifieste un mejor control hemostático después de la infusión de HEMGENIX; por lo tanto, puede ser necesario un apoyo hemostático continuo con factor IX humano exógeno durante las primeras semanas después de la infusión de HEMGENIX (consulte *Farmacología clínica* [12.3]).
  - El uso de diferentes análisis puede afectar a los resultados de las pruebas; por lo tanto, use el mismo análisis y los mismos reactivos para monitorear a los pacientes a lo largo del tiempo, si es posible (consulte *Monitoreo de los análisis de laboratorio* [5.5]).
  - El uso de concentrados de factor IX exógeno antes y después de la administración de HEMGENIX puede impedir la evaluación de la actividad del factor IX endógeno derivado de HEMGENIX.
- Realice pruebas del nivel de alfafetoproteínas (AFP) regulares y ecografías de hígado (p. ej., anualmente) en el caso de los pacientes con factores de riesgo preexistentes (p. ej., pacientes con cirrosis, fibrosis hepática avanzada, hepatitis B o C, enfermedad de hígado graso no alcohólico [EHGNA], consumo crónico de alcohol, esteatohepatitis no alcohólica [EHNA] y edad avanzada).
- Monitoree a los pacientes para detectar inhibidores del factor IX humano. Deben realizarse pruebas de inhibidores posteriores a la dosis si no se controla el sangrado o si los niveles de actividad del factor IX en plasma disminuyen (consulte *Advertencias y precauciones* [5.5]).

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

HEMGENIX es una suspensión transparente e incolora para infusión intravenosa. HEMGENIX se presenta en un kit que contiene entre 10 y 48 viales. Cada kit constituye una unidad de dosis basada en el peso corporal del paciente. HEMGENIX tiene una concentración nominal de  $1 \times 10^{13}$  cg/ml, y cada vial contiene un volumen extraíble de no menos de 10 ml.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones a la infusión

Pueden producirse reacciones a la infusión, incluidas reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia. Los síntomas pueden incluir opresión en el pecho, dolores de cabeza, dolor abdominal, aturdimiento, síntomas pseudogripales, escalofríos, rubor, sarpullido e hipertensión. Monitoree de cerca a los pacientes para detectar signos o síntomas de una reacción a la infusión durante todo el período de infusión y durante al menos 3 horas después del final de la infusión. No infunda el producto a más de 500 ml/hora (consulte *Reacciones adversas* [6]). En el caso de una reacción a la infusión durante la administración, se puede reducir la velocidad de infusión o detener la infusión. Si se detiene la infusión, reiniciela a una velocidad más lenta cuando se haya resuelto la reacción a la infusión. Considere el tratamiento con un corticosteroide o antihistamínico para el manejo de una reacción a la infusión (consulte *Posología y administración* [2.1]).

#### 5.2 Hepatotoxicidad

La administración intravenosa de un vector de virus adenoasociado (adeno-associated virus, AAV) dirigido al hígado podría provocar elevaciones de las transaminasas hepáticas (transaminitis). Se cree que la transaminitis, especialmente cuando se observa en los primeros 3 meses después de la administración de HEMGENIX, se produce debido a una lesión inmunomediada de los hepatocitos transducidos y puede reducir la eficacia terapéutica de la terapia génica basada en vectores de AAV.

En estudios clínicos con HEMGENIX, la mayoría de los sujetos presentaron elevaciones asintomáticas y predominantemente leves de las transaminasas. Se produjeron niveles elevados de ALT con mayor frecuencia en los primeros 4 meses después de la administración de HEMGENIX. Hubo algunos sujetos que tuvieron aparición tardía de niveles elevados de ALT entre los meses 6 y 24 (intervalo = 42 UI/l a 193 UI/l); sin embargo, todos estos valores de ALT fueron

<2 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN), excepto en un sujeto. Otros tres sujetos tuvieron elevaciones de AST que aparecieron y se resolvieron entre los meses 6 y 12 (intervalo = 41 UI/l a 96 UI/l).

En un sujeto, se produjo una elevación de ALT >5 veces el ULN 24 días después de la administración de HEMGENIX y se resolvió 51 días después de la administración de HEMGENIX. Hubo un sujeto que tuvo una elevación de AST >5 veces el ULN que se produjo 11 meses después de la administración de HEMGENIX y se resolvió a <2 veces el ULN ocho días después.

La mayoría de los valores elevados de ALT volvieron a los valores iniciales; sin embargo, los valores de ALT de 9 sujetos nunca se regresaron a los niveles normales (intervalo en el seguimiento de 2 años = 48 UI/l a 193 UI/l) (consulte Reacciones adversas [6]).

Monitoree de cerca los niveles de transaminasas una vez por semana durante 3 meses después de la administración de HEMGENIX para mitigar el riesgo de posible hepatotoxicidad. Continúe monitoreando las transaminasas en todos los pacientes que presentaron elevaciones de las enzimas hepáticas hasta que las enzimas hepáticas vuelvan a los valores iniciales (consulte Posología y administración [2.3]).

En caso de aumento de los niveles de ALT por encima del límite superior de lo normal o al doble de los niveles iniciales, considere implementar un ciclo de corticosteroides, junto con un monitoreo de la actividad del factor IX humano (consulte Posología y administración [2.3]).

### 5.3 Neutralización inmunomediada de la cápside del vector de AAV5

En las terapias génicas basadas en vectores de AAV, los anticuerpos neutralizantes anti-AAV preexistentes pueden impedir la expresión transgénica en los niveles terapéuticos deseados. Después del tratamiento con HEMGENIX, todos los sujetos presentaron anticuerpos neutralizantes anti-AAV. Actualmente, no existe un análisis validado de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5.

En los ensayos clínicos con HEMGENIX, se utilizó un análisis no validado de ensayos clínicos para evaluar los anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes. El subgrupo de sujetos con anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detectables con títulos de hasta 1:678 mostró una actividad media del factor IX numéricamente inferior en comparación con ese subgrupo de sujetos sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detectables. Los sujetos, con y sin anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes, demostraron protección hemostática. En un sujeto con un título de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistente de 1:3212, no se observó expresión de factor IX humano y fue necesario reiniciar la profilaxis con factor IX exógeno para los eventos de sangrado (consulte Estudios clínicos [14]).

Estudio de anticuerpos anti-AAV5

Se recomienda que los pacientes que tengan pensado recibir tratamiento con HEMGENIX se inscriban en un estudio para medir los anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes, llamando a CSL Behring al 1-800-504-5434. El estudio evalúa el efecto de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes en el riesgo de sangrado.

### 5.4 Carcinogenicidad hepatocelular

La integración de ADN de vectores de AAV dirigidos al hígado en el genoma puede conllevar el riesgo teórico de formación de carcinoma hepatocelular.

HEMGENIX está compuesto por un vector de AAV5 no replicante cuyo ADN persiste principalmente en forma episómica. Es posible la integración aleatoria de ADN de vectores de HEMGENIX al ADN humano en baja frecuencia. No se observó expansión clonal ni carcinogenicidad asociada a HEMGENIX en los estudios clínicos (consulte Estudios clínicos [14]). Un sujeto con factores de riesgo preexistentes de formación de cáncer hepático presentó un carcinoma hepatocelular, que se evaluó como no probablemente relacionado con el tratamiento de HEMGENIX en función de los análisis del lugar de integración de los vectores y de la secuenciación del genoma completo.

Los pacientes con factores de riesgo preexistentes de carcinoma hepatocelular (p. ej., pacientes con cirrosis, fibrosis hepática avanzada, hepatitis C o B, enfermedad de hígado graso no alcohólico [EHGNA], consumo crónico de alcohol, esteatohepatitis no alcohólica [EHNA] y edad avanzada) deben realizarse ecografías abdominales y ser monitoreados con regularidad (p. ej., anualmente) para detectar elevaciones de alfafetoproteínas (AFP) en los 5 años posteriores a la administración (consulte Posología y administración [2.3]).

### 5.5 Monitoreo de los análisis de laboratorio

Después de la administración de HEMGENIX, monitoree regularmente los niveles de actividad del factor IX del paciente.

Cuando se utiliza un análisis de coagulación de una etapa (one-stage assay, OSA) basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (activated partial thromboplastin time, aPTT) in vitro para determinar la actividad del factor IX, los resultados de la actividad del factor IX en plasma pueden verse afectados por el tipo de reactivo del aPTT y por la solución estándar de referencia utilizados en el análisis. Es importante tener esto en cuenta, especialmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el análisis. Por lo tanto, se recomienda utilizar el mismo análisis y los mismos reactivos para monitorear la actividad del factor IX a lo largo del tiempo.

Los resultados de las pruebas de actividad del factor IX son inferiores si se miden con un análisis de sustrato cromogénico (chromogenic substrate assay, CSA) en comparación con el OSA.

En el estudio de eficacia clínica con HEMGENIX, la actividad del factor IX posterior a la dosis, medida con el CSA, arrojó valores más bajos, con un cociente medio de actividad del factor IX de CSA a OSA de 0.41 a 0.55.

Monitoree a los pacientes mediante observaciones clínicas y análisis de laboratorio adecuados para la formación de inhibidores del factor IX después de la administración de

HEMGENIX. Realice un análisis que detecte inhibidores del factor IX si no se controla el sangrado o si los niveles de actividad del factor IX en plasma disminuyen.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$ ) informadas en los estudios clínicos fueron elevaciones de ALT, dolor de cabeza, elevaciones de la creatinina cinasa en sangre, síntomas pseudogripales, reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, malestar general y elevación de AST.

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Reacciones relacionadas con la infusión (consulte Advertencias y precauciones [5.1]).
- Hepatotoxicidad (consulte Advertencias y precauciones [5.2]).
- Neutralización inmunomediada de la cápside del vector de AAV5 (consulte Advertencias y precauciones [5.3]).

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar los índices que se observan en la práctica clínica.

La seguridad de HEMGENIX se evaluó en dos estudios clínicos (en el primer estudio se inscribieron 3 sujetos y en el segundo estudio, 54 sujetos). En ambos estudios se inscribieron sujetos adultos de sexo masculino con hemofilia B moderadamente grave o grave (N = 57), que recibieron una dosis intravenosa única de HEMGENIX de  $2 \times 10^{10}$  cg/kg de peso corporal. Todos los sujetos ingresaron en un período de seguimiento de 5 años.

No se informaron reacciones adversas graves (consulte Estudios clínicos [14]). Las reacciones adversas más frecuentes observadas en  $\geq 5\%$  de los sujetos posteriores a la dosis se enumeran en la [Tabla 2](#):

**Tabla 2. Reacciones adversas (incidencia  $\geq 5\%$ ) después del tratamiento con HEMGENIX**

Reacciones adversas $\geq 5\%$	Sujetos (%) (N = 57)
Aumento de la alanina aminotransferasa	24 (42 %)
Dolor de cabeza	10 (18 %)
Aumento de la creatinina cinasa en sangre	24 (42 %)
Síntomas pseudogripales	8 (14 %)
Reacciones relacionadas con la infusión* (consulte a continuación)	19* (33 %)
Hipersensibilidad	2** (4 %)
Fatiga	7 (12 %)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	24 (42 %)
Náuseas	4 (7 %)
Malestar general	7 (12 %)

\*Reacciones relacionadas con la infusión: en 7 sujetos se produjeron síntomas durante la infusión y en 12 sujetos, después de la infusión. Los síntomas que se produjeron en  $\geq 5\%$  de los sujetos fueron: mareos, síntomas pseudogripales y dolor de cabeza. Los síntomas que se produjeron en <5 % de los sujetos fueron: dolor abdominal, molestias abdominales, molestias en el pecho, escalofríos, prurito ocular, fiebre (pirexia), rubor, urticaria, reacción en el lugar de la infusión y taquicardia. Once sujetos se recuperaron el mismo día o un día después de la infusión. Ocho sujetos se recuperaron dentro de los 8 días posteriores a la infusión.

\*\*1 de 2 reacciones de hipersensibilidad: 12 minutos después de iniciar la administración de HEMGENIX, el paciente presentó presión arterial alta, enrojecimiento ocular, sensación de calor, mareos, tos, disnea, frecuencia cardíaca elevada, escalofríos y calambres en las piernas. La infusión se detuvo y no se reinició. Solo se administró el 10 % de la dosis de HEMGENIX. El paciente se recuperó el mismo día después del tratamiento con difenhidramina intravenosa y epinefrina intramuscular. 2 de 2 reacciones de hipersensibilidad: 10 minutos después de iniciar la administración de HEMGENIX, el paciente presentó picazón, opresión en la garganta e hinchazón del lado derecho del cuello. La dosis de HEMGENIX no se interrumpió y se administró en su totalidad. Todos los síntomas se resolvieron el mismo día sin tratamiento.

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión en 19 sujetos. Las infusiones se interrumpieron temporalmente en 3 sujetos y se reanudaron a una velocidad de infusión más lenta después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticosteroides. En un sujeto, la infusión se interrumpió y no se reanudó (consulte la nota al pie de la [Tabla 2](#)).

Hubo 24 sujetos que tuvieron valores elevados de ALT del día 8 al día 731 después de la administración. Cinco sujetos tuvieron elevaciones de ALT >2 a 3 veces el ULN (intervalo = 89 UI/l a 130 UI/l), un sujeto tuvo una elevación de ALT >3 a 5 veces el ULN (193 UI/l) y un sujeto tuvo una elevación de ALT >5 veces el ULN (275 UI/l). La elevación de ALT >5 veces el ULN en el sujeto se produjo 3 semanas después de la administración de HEMGENIX.

Cinco sujetos tuvieron elevaciones de AST >2 a 3 veces el ULN (intervalo = 71 UI/l a 118 UI/l), tres sujetos tuvieron elevaciones de AST >3 a 5 veces el ULN (intervalo = 127 UI/l a 163 UI/l) y un sujeto tuvo una elevación de AST >5 veces el ULN (327 UI/l). La elevación de AST >5 veces el ULN en el sujeto se produjo 11 meses después de la administración de HEMGENIX.

Diecisiete sujetos tuvieron aumentos en los niveles de ALT dentro de los primeros 4 meses después de la infusión de HEMGENIX (intervalo = 41 UI/l a 275 UI/l), once de los niveles de ALT de estos sujetos se resolvieron dentro de los 4 meses posteriores a la infusión (intervalo = 41 UI/l a 275 UI/l) y cinco de los niveles de ALT de estos sujetos nunca se normalizaron hasta el último seguimiento (intervalo de valores en el seguimiento a los 2 años = 48 UI/l a 110 UI/l). Otros siete sujetos tuvieron elevaciones de ALT que aparecieron entre los meses 6 y 24 (intervalo = 42 UI/l a 193 UI/l), cinco de estos sujetos tenían otros factores de riesgo de tener niveles elevados de transaminasas, incluida hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los niveles de ALT nunca se normalizaron hasta el último seguimiento (intervalo de valores en el seguimiento a los 2 años = 59 UI/l a 193 UI/l) en tres de los sujetos con elevaciones de ALT que aparecieron entre los meses 6 y 24.



Diecinueve sujetos tuvieron elevaciones en los niveles de AST dentro de los 3 meses después de la infusión de HEMGENIX (intervalo = 32 UI/l a 163 UI/l). Las elevaciones de AST de nueve de estos sujetos se resolvieron dentro de los 4 meses posteriores a la infusión de HEMGENIX (intervalo = 35 UI/l a 163 UI/l), tres se resolvieron dentro de los 7 a 13 meses posteriores a la infusión (intervalo = 35 UI/l a 62 UI/l) y siete de los niveles de AST de estos sujetos nunca se normalizaron hasta el último seguimiento (intervalo de valores en el seguimiento a los 2 años = 36 UI/l a 327 UI/l). En los 5 sujetos restantes la elevación de AST apareció entre 6 meses y 2 años después de la infusión (intervalo = 36 UI/l a 127 UI/l) y los niveles de AST no se habían normalizado hasta el último seguimiento de un sujeto (AST en el seguimiento a los 2 años = 127 UI/l) que tenía otros factores de riesgo de tener niveles elevados de transaminasas.

Nueve sujetos con elevaciones de ALT recibieron un ciclo de corticosteroides con disminución gradual. La duración media del tratamiento con corticosteroides para la ALT elevada fue de 81.4 días. Diecinueve de los 24 sujetos con elevaciones de ALT también tuvieron una elevación de AST relacionada. Veintinueve sujetos tuvieron niveles elevados de transaminasas y no recibieron tratamiento con corticosteroides (consulte Estudios clínicos [14]).

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

HEMGENIX no está indicado para su administración en mujeres. No se observaron efectos adversos en la tasa de apareamiento y los índices de fertilidad o en los pesos fetales en ratonas sanas sin tratamiento previo apareadas con ratones sanos a los que se les administró por vía intravenosa un predecesor del producto HEMGENIX 6 días antes del apareamiento. No se detectó ADN de vectores en el útero, la placenta o el feto.

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

HEMGENIX no está indicado para su administración en mujeres.

### 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

#### Resumen de riesgos

No se han realizado estudios clínicos para evaluar los efectos de HEMGENIX en la fertilidad en seres humanos. Veinte días después de la administración intravenosa de un predecesor del producto HEMGENIX en ratones machos sanos, se detectó ADN de vectores en todos los tejidos reproductivos examinados (epidídimo, vesículas seminales, testículos y esperma). Sin embargo, no se observaron diferencias en las tasas de apareamiento y los índices de fertilidad en ratonas sanas sin tratamiento previo tras el apareamiento con los machos a los que se administró la dosis.

### 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de HEMGENIX en pacientes pediátricos.

### 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos incluyeron a un total de 6 sujetos geriátricos con hemofilia B, de 68 a 75 años de edad en el momento de la inscripción. No se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad y eficacia en estos sujetos en comparación con los sujetos de 18 a 65 años, y no se realizó ningún ajuste de la dosis (consulte Estudios clínicos [14]).

### 8.6 Insuficiencia hepática

Los datos clínicos limitados en sujetos con insuficiencia hepática indican una actividad numéricamente inferior del factor IX (FIX) en comparación con los sujetos sin insuficiencia hepática (consulte Farmacología clínica [12.3]). En los estudios clínicos, no se realizó ningún ajuste de la dosis en sujetos con patologías hepáticas. No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia en sujetos con insuficiencia hepática avanzada, incluida cirrosis, fibrosis hepática avanzada, o hepatitis B y C no controladas.

### 8.7 Insuficiencia renal

Se dispone de datos clínicos limitados en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada (consulte Farmacología clínica [12.3]). En los estudios clínicos, no se realizó ningún ajuste de la dosis en estos sujetos. No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia en sujetos con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal.

## 11 DESCRIPCIÓN

HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec-drlb) es una terapia génica basada en vectores de virus adenoasociados para infusión intravenosa tras su dilución. HEMGENIX es un AAV5 recombinante no replicante que contiene una secuencia de ADN de codones optimizados de la variante de ganancia de función de Padua del factor IX humano (variante R338L), bajo el control de un promotor específico del hígado 1 (LP1).

HEMGENIX tiene una concentración nominal de  $1 \times 10^{13}$  cg/ml. Cada vial contiene un volumen extraíble de no menos de 10 ml de HEMGENIX y los siguientes excipientes: sacarosa (50 mg/ml), polisorbato-20 (0.22 mg/ml), cloruro de potasio (0.2 mg/ml), fosfato de potasio (0.2 mg/ml), cloruro de sodio (8 mg/ml) y fosfato de sodio (1.2 mg/ml). HEMGENIX es una suspensión estéril, transparente e incolora, y no contiene conservantes. Después de la dilución, HEMGENIX debe ser una suspensión transparente e incolora.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

HEMGENIX es una terapia génica basada en virus adenoasociados de serotipo 5 (AAV5) diseñada para proporcionar una copia de un gen que codifica la variante de Padua del factor IX de coagulación humano (hFIX-Padua). La infusión intravenosa única de HEMGENIX provoca una transducción celular y un aumento de la actividad del factor IX circulante en pacientes con hemofilia B.

## 12.2 Farmacodinámica

### Actividad del factor IX

Los niveles medios de la actividad del factor IX a lo largo del tiempo, según lo medido mediante un análisis de una etapa (basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada [aPTT]) se resumen en la Tabla 3. Los sujetos alcanzaron niveles medios ( $\pm$ SD) de actividad del factor IX no contaminada (es decir, excluidas las mediciones dentro de las cinco semividas de la terapia de reemplazo con factor IX) del 39 % ( $\pm$ 18.7), 41.5 % ( $\pm$ 21.7), 36.9 % ( $\pm$ 21.4) y 36.7 % ( $\pm$ 19.0) de lo normal, respectivamente, a los 6, 12, 18 y 24 meses. El tiempo hasta la aparición de la expresión de la proteína del factor IX después de la dosis se detectó mediante la primera medición no contaminada en la semana 3 en el estudio de eficacia clínica (N = 54) (consulte Estudios clínicos [14]).

**Tabla 3: Resumen de la actividad del factor IX no contaminada a lo largo del tiempo tras la administración de  $2 \times 10^{13}$  cg/kg de HEMGENIX (FAS; análisis de una etapa [basado en aPTT])**

	Actividad del factor IX en % (de una etapa)		
	Número de sujetos (*n)	Mediana (min., máx.)	Media (SD)
Semana 3	43	23.7 (4.9, 56.7)	26.8 (12.7)
Mes 3	51	33.8 (7.6, 91.0)	36.8 (18.2)
Mes 6	51	37.3 (8.2, 97.1)	39.0 (18.7)
Mes 12	50	39.9 (5.9, 113.0)	41.5 (21.7)
Mes 18	50	33.6 (4.5, 122.9)	36.9 (21.4)
Mes 24	50	33.9 (4.7, 99.2)	36.7 (19.0)

Abreviaturas: SD = desviación estándar; FAS = conjunto completo de análisis (full analysis set), incluidos los 54 sujetos a los que se administró la dosis; min. = mínimo; máx. = máximo. Los valores de la actividad del factor IX no contaminados excluyen las mediciones dentro de las cinco semividas de la terapia de reemplazo con factor IX. \*Los valores contaminados y faltantes no se muestran aquí. Específicamente, el número de sujetos excluidos por contaminación con la terapia de reemplazo con factor IX en la semana 3, el mes 3, mes 6, mes 12, mes 18 y mes 24, fue de 10, 3, 3, 3, 3 y 2, respectivamente.

### Farmacodinámica en poblaciones específicas

#### Edad

Los datos limitados (N = 7) del subgrupo de 60 a 75 años mostraron que los niveles medios de actividad del factor IX fueron aproximadamente 2 veces más altos en este subgrupo en comparación con el subgrupo etario de 18 a <40 años (N = 31), pero comparables al subgrupo etario de 40 a <60 años (N = 15).

#### Insuficiencia hepática

En el estudio de eficacia clínica, se comparó a los sujetos con grado variable de patología hepática inicial, específicamente el grado de esteatosis hepática con una puntuación en el parámetro de atenuación controlada (controlled attenuation parameter, CAP)  $\geq$ S2 ( $\geq$ 260 decibelios/m; intervalo: 262 a 400; n = 12) frente a <S2 (<260 decibelios/m; intervalo: 100 a 259; n = 28) y falta de puntuación (n = 14) (consulte Estudios clínicos [14]). La media ( $\pm$ SD) de la actividad del factor IX no contaminada para los subgrupos <S2 frente a  $\geq$ S2 en los meses 6, 12, 18 y 24 después de la dosis fue de 40.8 ( $\pm$ 20.1) frente a 34.5 ( $\pm$ 13.7), 46.4 ( $\pm$ 24.1) frente a 32.6 ( $\pm$ 18.6), 41.6 ( $\pm$ 25.7) frente a 29.2 ( $\pm$ 13.7) y 40.2 ( $\pm$ 19.8) frente a 28.4 ( $\pm$ 13.1), respectivamente.

No se estudiaron sujetos con insuficiencia hepática avanzada y fibrosis avanzada (elastografía de p. ej.  $\geq$ 9 kPa, o indicativa o equivalente a enfermedad en estadio 3 de METAVIR).

#### Insuficiencia renal

En el estudio de eficacia clínica, los sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [creatinine clearance, CLcr] = 60 a 89 ml/min definida por la ecuación de Cockcroft-Gault, n = 7) tuvieron una actividad del factor IX un 37 % más alta en relación con aquellos con función renal normal (CLcr  $\geq$ 90 ml/min; n = 45) después de la administración de HEMGENIX. Un sujeto con insuficiencia renal moderada (CLcr = 30 a 59 ml/min) tuvo una actividad del factor IX similar a la de los sujetos con función renal normal. HEMGENIX no se estudió en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr = 15 a 29 ml/min) o enfermedad renal terminal (CLcr <15 ml/min).

## 12.3 Farmacocinética

Biodistribución de vectores (dentro del cuerpo) y diseminación de vectores (excreción/secreción)

#### Datos preclínicos

Se evaluó la biodistribución de HEMGENIX después de la administración intravenosa en ratones machos sanos y primates no humanos (PNH). Los niveles más altos de ADN de vectores se detectaron en el hígado y las glándulas suprarrenales en ambas especies. También se detectó ADN de vectores en todos los tejidos reproductivos examinados (epidídimo, vesículas seminales y testículos). En un estudio de apareamiento que evaluó a un predecesor de HEMGENIX, no se observó transmisión de ADN de vectores a ratonas sin tratamiento previo tras el apareamiento con machos a los que se administró la dosis (consulte Toxicología preclínica [13.2]).

#### Datos clínicos

Tras la administración del predecesor de HEMGENIX en dosis de  $5 \times 10^{12}$  (N = 5) y  $2 \times 10^{13}$  cg/kg (N = 5) en un estudio clínico, se caracterizó la farmacocinética del ADN de vectores en sangre y la diseminación viral en saliva, secreciones nasales, semen, orina y heces. Se logró la depuración del ADN de vectores según lo confirmado mediante 3 mediciones posteriores por debajo del límite de detección (limit of detection, LOD) en todos los sujetos en ambos niveles de dosis de todas las matrices, excepto para el semen, donde la depuración se logró en 9/10 sujetos. Un sujeto no pudo producir semen debido a una afección médica histórica, por lo que no se pudo evaluar la diseminación a partir del semen. El tiempo máximo hasta la depuración del ADN de vectores fue de 22 semanas para la orina,

26 semanas para la saliva y las secreciones nasales, 40 semanas para las heces, 52 semanas para el semen y 159 semanas para la sangre.

Posteriormente, en 2 estudios clínicos, se caracterizó la farmacocinética del ADN de vectores en sangre y la diseminación viral en el semen después de la administración de HEMGENIX.

En un estudio clínico inicial (N = 3), se logró la depuración del ADN de vectores del semen y la sangre (es decir, confirmado con 3 mediciones posteriores por debajo del LOD del ADN de vectores) en 2/3 sujetos y en todos los sujetos, respectivamente, después de 3 años de la administración. Un sujeto no presentó la cantidad requerida de muestras de semen para evaluar el estado de diseminación según la definición de 3 mediciones posteriores por debajo del LOD del ADN de vectores.

En el estudio de eficacia clínica (N = 54), en total el 56 % (30/54) de los sujetos lograron una ausencia de ADN de vectores de la sangre y el 69 % (37/54) del semen para el mes 24. Varios sujetos no presentaron la cantidad requerida de muestras de sangre y semen para evaluar el estado de diseminación según la definición de 3 mediciones posteriores por debajo del LOD del ADN de vectores. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos a partir de 2 muestras consecutivas disponibles por debajo del LOD, se identificó en total a 40/54 (74 %) y 47/54 (87 %) sujetos que habían logrado una ausencia de ADN de vectores de la sangre y el semen, respectivamente, 24 meses después de la administración.

## 12.6 Inmunogenicidad

En los estudios clínicos se observó una respuesta inmunitaria humoral sostenida a la cápside del AAV5 infundido en todos los sujetos después del tratamiento con HEMGENIX. Los niveles de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5 aumentaron por encima del límite superior de cuantificación para la semana 3 después de la administración y permanecieron elevados, según lo medido en el mes 24 después de la dosis. No se ha evaluado la readministración de HEMGENIX en presencia de un título alto de anticuerpos anti-AAV5. Actualmente, no existe un análisis validado de anticuerpos neutralizantes anti-AAV5.

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Se iniciaron estudios preclínicos con un predecesor del producto HEMGENIX, rAAV5 que expresa el factor IX de coagulación humano de tipo natural (rAAV5-hFIX). Para desarrollar HEMGENIX, se introdujo un cambio de 2 nucleótidos en el transgén para hFIX, generando la variante de Padua del factor IX que se produce naturalmente (rAAV5-hFIX-Padua).

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios preclínicos tradicionales de carcinogenicidad o mutagenicidad con HEMGENIX; dichos estudios no estaban indicados. No se observaron efectos adversos en las tasas de apareamiento y los índices de fertilidad en ratonas sanas sin tratamiento previo tras el apareamiento con machos a los que se administró el predecesor de HEMGENIX (*consulte Uso en poblaciones específicas* [8.3]). Para evaluar la integración de los vectores, se aisló ADN genómico huésped del tejido hepático obtenido de ratones sanos y PNH tras la administración intravenosa del predecesor de HEMGENIX. Para ambas especies, las secuencias identificadas de ADN de vectores rAAV5-hFIX representaron formas episómicas que no se integraron en el ADN huésped. Se distribuyó un nivel bajo de ADN de rAAV5-hFIX integrado en todo el genoma huésped sin predilección por lugares de integración específicos, incluido en genes asociados a una transformación maligna en seres humanos.

### 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Se realizó un estudio de farmacología en un modelo murino de hemofilia B (B6.129P2-*F9<sup>tm1Dws</sup>*). La administración intravenosa del predecesor de HEMGENIX en niveles de dosis que oscilaron entre  $5 \times 10^{11}$  y  $2.3 \times 10^{14}$  cg/kg provocó aumentos dependientes de la dosis en los niveles plasmáticos de proteína hFIX, la actividad de coagulación de hFIX en plasma y la transducción de vectores en el hígado 4 semanas después de la dosis.

La administración intravenosa de HEMGENIX provocó un nivel sin efectos adversos observados de  $5 \times 10^{13}$  cg/kg (el nivel de dosis máximo administrado) en ratones sanos y  $9 \times 10^{13}$  cg/kg en PNH. La biodistribución de vectores al hígado y los niveles de proteína hFIX en plasma se produjo de manera dependiente de la dosis en ambas especies. Se desarrollaron anticuerpos anti-hFIX en 5 de los 12 PNH a los que se administró HEMGENIX, lo que se correlacionó con una disminución en los niveles circulantes de proteína hFIX a partir de las 13 semanas después de la dosis.

Uno de cada 10 ratones sanos a los que se administró  $5 \times 10^{13}$  cg/kg de HEMGENIX o el predecesor de HEMGENIX presentó trombos pulmonares 13 semanas después de la dosis. Este nivel de dosis es 2.5 veces más alto que el nivel de dosis recomendado para HEMGENIX. En comparación con los controles concurrentes, se observó un tiempo de protrombina prolongado, una disminución en el tiempo de tromboplastina parcial activada y una disminución en las frecuencias cardíacas en los PNH a los que se administró  $9 \times 10^{13}$  cg/kg de HEMGENIX durante el estudio de 26 semanas. Este nivel de dosis es 4.5 veces más alto que el nivel de dosis recomendado para HEMGENIX.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de HEMGENIX se evaluó en un estudio prospectivo, abierto, de dosis única, de un solo grupo y multinacional (N = 54). En el estudio se inscribieron sujetos adultos de sexo masculino de 19 a 75 años con hemofilia B grave o moderadamente grave, que recibieron una dosis intravenosa única de HEMGENIX de  $2 \times 10^{13}$  cg/kg de peso corporal e ingresaron en un período de seguimiento de 5 años. El estudio está en curso.

Los 54 sujetos completaron de forma prospectiva un período de preinclusión de al menos seis meses con la intención de recibir profilaxis de rutina con factor IX del estándar de atención. Luego, estos 54 sujetos recibieron la dosis intravenosa única indicada de HEMGENIX. Se realizó un seguimiento mensual de los sujetos hasta el mes 12 y, luego, en intervalos de 6 meses hasta el año 5. Para la evaluación de eficacia se utilizaron datos de hasta 18 meses después del tratamiento. De los 54 sujetos, 53 completaron al menos 18 meses de seguimiento en el estudio en curso. Un sujeto con numerosos factores de riesgo cardiovascular y urológico, de 75 años de edad al momento de la selección, murió por sepsis urinaria y choque cardiogénico en el mes 15 después de la dosis (a los 77 años de edad) no relacionado con el tratamiento. Otro sujeto recibió alrededor

del 10 % de la dosis prevista de HEMGENIX debido a una reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión.

El criterio principal de eficacia fue una prueba de no inferioridad de la tasa anualizada de sangrado (TAS) durante los meses 7 a 18 después del tratamiento con HEMGENIX en comparación con la TAS durante el período de preinclusión. Se contaron todos los episodios de sangrado, independientemente de la evaluación del investigador. Se permitió a los sujetos continuar con la profilaxis durante los meses 0 a 6. La TAS media estimada durante los meses 7 a 18 después del tratamiento con HEMGENIX fue de 1.9 sangrados/año con un intervalo de confianza (IC) del 95 % de (1.0; 3.4), en comparación con una TAS media estimada de 4.1 (IC del 95 %: 3.2; 5.4) durante el período de preinclusión. El cociente de la TAS (meses 7 a 18 después del tratamiento/preinclusión) fue de 0.46 (IC del 95 %: 0.26, 0.81), lo que demuestra la no inferioridad de la TAS durante los meses 7 a 18 en comparación con el período de preinclusión.

Dos sujetos no pudieron interrumpir la profilaxis de rutina después del tratamiento con HEMGENIX. Durante los meses 7 a 18, otro sujeto más recibió profilaxis desde el día 396 hasta el día 534 (aproximadamente 20 semanas).

Tabla 4. Episodios de sangrado totales y TAS (conjunto completo de análisis: N = 54)

	Periodo de preinclusión <sup>a</sup>	Meses 7 a 18 <sup>b</sup> después del tratamiento con HEMGENIX
Todos los sangrados	136	96 <sup>c</sup>
Tiempo de seguimiento (años-persona)	33	52
TAS ajustada media (IC del 95 %) <sup>d</sup>	4.1 (3.2, 5.4)	1.9 (1.0, 3.4)
Sujetos con sangrados	40 (74 %)	20 (37 %)
Sujetos con cero sangrados	14 (26 %)	34 (63 %)
Recuento de sangrados espontáneos observados (proporción de sangrados totales) <sup>e</sup>	50 (37 %)	14 (26 %)
Recuento de sangrados articulares observados (proporción de sangrados totales) <sup>e</sup>	77 (57 %)	19 (35 %)

Abreviaturas: TAS = tasa anualizada de sangrado; IC = intervalo de confianza

<sup>a</sup> Durante el período de observación de preinclusión, los sujetos utilizaron su método individualizado de profilaxis con factor IX obtenido antes de la inscripción en el estudio, en lugar de un método estandarizado de profilaxis con factor IX. Durante el período de preinclusión, no todos los sujetos cumplieron con su régimen de profilaxis recetado.

<sup>b</sup> La evaluación de eficacia comenzó desde el mes 7 después del tratamiento con HEMGENIX, para permitir que la expresión del factor IX alcanzara un equilibrio estacionario.

<sup>c</sup> Se imputó una TAS de 20 para el período en el que tres sujetos recibieron profilaxis continua.

<sup>d</sup> La comparación de no inferioridad y las estimaciones de la TAS media se basaron en un modelo de regresión binomial negativo y ecuaciones de estimación generalizadas para medidas repetidas.

<sup>e</sup> Para los recuentos de sangrados espontáneos y articulares, no se realizó ninguna imputación para los tres sujetos que recibieron profilaxis continua durante los meses 7 a 18.

Después de una dosis única de HEMGENIX, se observaron aumentos en la actividad del factor IX (*consulte Farmacocinética* [12.3]).

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

HEMGENIX se presenta en forma de suspensión estéril, sin conservantes, transparente e incolora. HEMGENIX tiene una concentración nominal de  $1 \times 10^{13}$  cg/ml.

HEMGENIX se proporciona en un kit personalizado para cumplir con los requisitos de dosificación de cada paciente (*consulte Posología y administración* [2.1]); cada kit contiene entre 10 (diez) y 48 (cuarenta y ocho) viales de un solo uso (NDC 0053-0099-01), cada uno con un volumen extraíble de no menos de 10 ml de HEMGENIX (*consulte* 5). La cantidad total de viales de cada kit corresponde al requisito de dosificación del paciente individual en función de su peso corporal (*consulte Posología y administración* [2.1]). El kit personalizado viene acompañado del número de identificación (lote) específico del paciente en la caja exterior. Cada kit de HEMGENIX puede contener diferentes lotes de producto farmacéutico.

Los tamaños de los kits y los códigos nacionales de fármacos (National Drug Codes, NDC) se proporcionan en la Tabla 5:

Tabla 5. Kits de múltiples viales de HEMGENIX

Cantidad total de viales por kit	Peso corporal del paciente (kg)	Volumen total por kit (ml)	Número de NDC
10	46-50	100	0053-0100-10
11	51-55	110	0053-0110-11
12	56-60	120	0053-0120-12
13	61-65	130	0053-0130-13
14	66-70	140	0053-0140-14
15	71-75	150	0053-0150-15
16	76-80	160	0053-0160-16
17	81-85	170	0053-0170-17
18	86-90	180	0053-0180-18
19	91-95	190	0053-0190-19
20	96-100	200	0053-0200-20
21	101-105	210	0053-0210-21
22	106-110	220	0053-0220-22
23	111-115	230	0053-0230-23
24	116-120	240	0053-0240-24
25	121-125	250	0053-0250-25
26	126-130	260	0053-0260-26
27	131-135	270	0053-0270-27

Cantidad total de viales por kit	Peso corporal del paciente (kg)	Volumen total por kit (ml)	Número de NDC
28	136-140	280	0053-0280-28
29	141-145	290	0053-0290-29
30	146-150	300	0053-0300-30
31	151-155	310	0053-0310-31
32	156-160	320	0053-0320-32
33	161-165	330	0053-0330-33
34	166-170	340	0053-0340-34
35	171-175	350	0053-0350-35
36	176-180	360	0053-0360-36
37	181-185	370	0053-0370-37
38	186-190	380	0053-0380-38
39	191-195	390	0053-0390-39
40	196-200	400	0053-0400-40
41	201-205	410	0053-0410-41
42	206-210	420	0053-0420-42
43	211-215	430	0053-0430-43
44	216-220	440	0053-0440-44
45	221-225	450	0053-0450-45
46	226-230	460	0053-0460-46
47	231-235	470	0053-0470-47
48	236-240	480	0053-0480-48

#### 16.2 Almacenamiento y manipulación

- HEMGENIX se envía a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- Una vez recibidos, almacene los viales de HEMGENIX en un refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- Almacene HEMGENIX en la caja original hasta su uso.
- Proteja HEMGENIX de la luz hasta el momento de la dilución y la administración.
- NO CONGELAR.

#### Después de la dilución

- Una vez diluido, almacene HEMGENIX en la bolsa de infusión protegido de la luz.
- Almacene HEMGENIX diluido en la bolsa de infusión a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C (entre 59 °F y 77 °F).
- Infunda el producto diluido dentro de las 24 horas posteriores a la preparación de la dosis (*consulte Posología y administración [2.2]*).

#### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Informe a los pacientes que:

- Se necesitarán análisis de sangre antes de la infusión para buscar inhibidores del factor IX. Si estos inhibidores existen, es posible que el paciente no sea un buen candidato para recibir HEMGENIX (*consulte Posología y administración [2]*).
- Antes del tratamiento con HEMGENIX, se realizará una ecografía y una elastografía de hígado. Los pacientes que tengan factores de riesgo preexistentes de carcinoma hepatocelular serán monitoreados anualmente en los 5 años posteriores a la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).
- Pueden producirse reacciones a la infusión. Se monitoreará a los pacientes durante la administración y al menos durante 3 horas después. Si se produce una reacción, se puede disminuir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión y, luego, iniciarla a una velocidad más lenta (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- HEMGENIX puede elevar ciertas enzimas hepáticas. Se requerirán análisis de sangre semanales para monitorear esto durante 3 meses después del tratamiento. Puede ser necesario el tratamiento con corticosteroides si esto ocurre (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Si después de la infusión no se controla el sangrado o si el sangrado reaparece, se realizarán análisis de sangre para ver la actividad del factor IX y neutralizar los inhibidores del factor IX (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).
- Después de la infusión, puede producirse distribución de vectores en la sangre (dentro del cuerpo) y diseminación de vectores en el semen y otras excreciones y secreciones. Se desconoce cuánto tiempo durará esto. Los pacientes no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes (*consulte Farmacocinética [12.3]*).

Fabricado por:

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

Fabricado para:

**CSL Behring LLC**  
King of Prussia, PA 19406, EE. UU.  
Licencia de los EE. UU. N.º 1767

Distribuido por:

**CSL Behring LLC**  
Kankakee, IL 60901 EE. UU.

Para información sobre patentes: [www.cslobehring.com/products/patents](http://www.cslobehring.com/products/patents) (con licencia de uniQure)



# A ONE-TIME TREATMENT

**WITH A \$0 OUT-OF-POCKET COST FOR MOST COMMERCIALY INSURED PEOPLE**

HEMGENIX is a gene therapy treatment that introduces a working factor IX gene to your liver, allowing your body to make clotting factor on demand. This one-time treatment can eliminate the need for routine factor IX prophylaxis.



*Patient portrayal;  
HEMGENIX is not  
intended for women.*

## INDICATION

HEMGENIX®, etranacogene dezaparvovec-drlb, is a one-time gene therapy for the treatment of adults with hemophilia B who:

- Currently use Factor IX prophylaxis therapy, or
- Have current or historical life-threatening bleeding, or
- Have repeated, serious spontaneous bleeding episodes.

HEMGENIX is administered as a single intravenous infusion and can be administered only once.

**Please see full Important Safety Information on the back and enclosed full prescribing information for HEMGENIX.**

**CSL Behring**

# HEMGENIX IS AN ACCESSIBLE ONE-TIME TREATMENT THAT MAY COST LESS THAN YOU THINK



## HEMGENIX is commonly billed under your medical benefit.

This means your benefits, copay, and coverage requirements are handled differently than traditional factor IX infusions.



## HEMGENIX Connect can help provide out-of-pocket support.

Eligible HEMGENIX candidates can get support for screening tests, product administration, and required post-monitoring.



## INSURANCE PROVIDERS ARE COVERING HEMGENIX

HEMGENIX combines efficacy and value—both major factors in a health plan's coverage.

**Many US insurance companies cover HEMGENIX including: COMMERCIAL, MEDICAID AND MEDICARE POLICIES. Individual plans should be assessed by HEMGENIX Connect for coverage details.**



### Want to learn more about your coverage?

CSL Behring has a staff of dedicated experts who can help your care team navigate the coverage process.

**Have your policy investigated at HEMGENIX Connect.**

\*Subject to terms and conditions of the Copay Support Program. [cslbehring.com/patients/support-and-assistance](https://www.cslbehring.com/patients/support-and-assistance)  
Data provided by MMIT. Accessed May 13, 2024.



# HEMGENIX<sup>SM</sup>

Connect

## CAN PROVIDE SUPPORT AT EVERY STEP

### HEMGENIX Connect can provide:



**A dedicated team, including a Patient Resource Navigator and a CSL Case Manager**



**A comprehensive insurance assessment to investigate coverage and explain your benefits**



**Financial assistance programs, including copay assistance for eligible people with commercial insurance\***



**Logistics and travel support for required appointments are available**

\*See terms and conditions at: [csllbehring.com/patients/support-and-assistance](https://csllbehring.com/patients/support-and-assistance).



Sign up for more information  
**[HEMGENIXConnectEnroll.com](https://HEMGENIXConnectEnroll.com)**  
or call **1-833-436-0021**,  
Monday through Friday, 8 AM to 8 PM



### STILL HAVE QUESTIONS ABOUT HEMGENIX?

Visit [www.HEMGENIX.com](https://www.HEMGENIX.com) for more information about what HEMGENIX can do.

Please see full Important Safety Information on the back and enclosed full prescribing information for HEMGENIX.

 **HEMGENIX<sup>®</sup>**  
etranacogene dezaparovect-drlb

# IMPORTANT SAFETY INFORMATION

## What is HEMGENIX?

HEMGENIX<sup>®</sup>, etranacogene dezaparvovec-drlb, is a one-time gene therapy for the treatment of adults with hemophilia B who:

- Currently use Factor IX prophylaxis therapy, or
- Have current or historical life-threatening bleeding, or
- Have repeated, serious spontaneous bleeding episodes.

HEMGENIX is administered as a single intravenous infusion and can be administered only once.

## What medical testing can I expect to be given before and after administration of HEMGENIX?

To determine your eligibility to receive HEMGENIX, you will be tested for Factor IX inhibitors. If this test result is positive, a retest will be performed 2 weeks later. If both tests are positive for Factor IX inhibitors, your doctor will not administer HEMGENIX to you. If, after administration of HEMGENIX, increased Factor IX activity is not achieved, or bleeding is not controlled, a post-dose test for Factor IX inhibitors will be performed.

HEMGENIX may lead to elevations of liver enzymes in the blood; therefore, ultrasound and other testing will be performed to check on liver health before HEMGENIX can be administered. Following administration of HEMGENIX, your doctor will monitor your liver enzyme levels weekly for at least 3 months. If you have preexisting risk factors for liver cancer, regular liver health testing will continue for 5 years post-administration. Treatment for elevated liver enzymes could include corticosteroids.

## What were the most common side effects of HEMGENIX in clinical trials?

In clinical trials for HEMGENIX, the most common side effects reported in more than 5% of patients were liver enzyme elevations, headache, elevated levels of a certain blood enzyme, flu-like symptoms, infusion-related reactions, fatigue, nausea, and feeling unwell. These are not the only side effects possible. Tell your healthcare provider about any side effect you may experience.

## What should I watch for during infusion with HEMGENIX?

Your doctor will monitor you for infusion-related reactions during administration of HEMGENIX, as well as for at least 3 hours after the infusion is complete. Symptoms may include chest tightness, headaches, abdominal pain, lightheadedness, flu-like symptoms, shivering, flushing, rash, and elevated blood pressure. If an infusion-related reaction occurs, the doctor may slow or stop the HEMGENIX infusion, resuming at a lower infusion rate once symptoms resolve.

## What should I avoid after receiving HEMGENIX?

Small amounts of HEMGENIX may be present in your blood, semen, and other excreted/secreted materials, and it is not known how long this continues. You should not donate blood, organs, tissues, or cells for transplantation after receiving HEMGENIX.

## Please see enclosed full prescribing information for HEMGENIX.

You are encouraged to report negative side effects of prescription drugs to the FDA. Visit [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch), or call 1-800-FDA-1088.

You can also report side effects to CSL Behring's Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958.

HEMGENIX is manufactured by uniQure Inc. and distributed by CSL Behring LLC.

HEMGENIX<sup>®</sup> is a registered trademark of CSL Behring LLC.

HEMGENIX Connect<sup>SM</sup> is a service mark of CSL Behring LLC.

©2024 CSL Behring LLC 1020 First Avenue, PO Box 61501, King of Prussia, PA 19406-0901 USA

[www.CSLBehring.com](http://www.CSLBehring.com) [www.HEMGENIX.com](http://www.HEMGENIX.com) USA-HGX-0735-JUN24

**CSL Behring**

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use HEMGENIX safely and effectively. See full prescribing information for HEMGENIX.

**HEMGENIX® (etranacogene dezaparvovec-drlb) suspension, for intravenous infusion**  
**Initial U.S. Approval: 2022**

### INDICATIONS AND USAGE

HEMGENIX is an adeno-associated virus vector-based gene therapy indicated for the treatment of adults with Hemophilia B (congenital Factor IX deficiency) who:

- Currently use Factor IX prophylaxis therapy, or
- Have current or historical life-threatening hemorrhage, or
- Have repeated, serious spontaneous bleeding episodes.

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### For single-use intravenous infusion only. (2)

- Perform baseline testing to select patients, including testing for Factor IX inhibitor presence and liver health tests. (2.1)
- The recommended dose of HEMGENIX is  $2 \times 10^{13}$  genome copies (gc) per kg of body weight. (2.1)
- Administer HEMGENIX as an intravenous infusion after dilution with 0.9% normal saline at a constant infusion rate of 500 ml/hour (8 mL/min). (2.1)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HEMGENIX is a suspension for intravenous infusion. (3)

HEMGENIX is provided in kits containing 10 to 48 single-use vials, each kit constituting a dosage unit based on the patient's body weight. (3)

HEMGENIX has a nominal concentration of  $1 \times 10^{13}$  gc/mL, and each vial contains an extractable volume of not less than 10 mL (3)

### CONTRAINDICATIONS

None. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Infusion reactions: Monitor during administration and for at least 3 hours after end of infusion. If symptoms occur, slow or interrupt administration. Re-start administration at a slower infusion once resolved. (2.3, 5.1)
- Hepatotoxicity: Closely monitor transaminase levels once per week for 3 months after HEMGENIX administration to mitigate the risk of potential hepatotoxicity. Continue to monitor transaminases in all patients who developed liver enzyme elevations until liver enzymes return to baseline. Consider corticosteroid treatment should elevations occur. (5.2)
- Hepatocellular carcinogenicity: For patients with preexisting risk factors (e.g., cirrhosis, advanced hepatic fibrosis, hepatitis B or C, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), chronic alcohol consumption, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and advanced age), perform regular (e.g., annual) liver ultrasound and alpha-fetoprotein testing following administration. (5.4)
- Monitoring Laboratory tests: Monitor for Factor IX activity and Factor IX inhibitors. (5.5)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence  $\geq 5\%$ ) were elevated ALT, headache, blood creatine kinase elevations, flu-like symptoms, infusion-related reactions, fatigue, malaise and elevated AST. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact CSL Behring at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

No dose adjustment is required in geriatric, hepatic, or renal impaired patients. (8.5, 8.6, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: November 2022R

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dose
- 2.2 Preparation
- 2.3 Administration

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Infusion Reactions
- 5.2 Hepatotoxicity
- 5.3 Immune-mediated neutralization of the AAV5 vector capsid
- 5.4 Hepatocellular carcinogenicity
- 5.5 Monitoring Laboratory Tests

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

### 14 CLINICAL STUDIES

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.



# HEMGENIX®

## (etranacogene dezaparvovec-drlb) suspension, for intravenous infusion

### FULL PRESCRIBING INFORMATION

#### 1 INDICATIONS AND USAGE

HEMGENIX is an adeno-associated virus vector-based gene therapy indicated for treatment of adults with Hemophilia B (congenital Factor IX deficiency) who:

- Currently use Factor IX prophylaxis therapy, or
- Have current or historical life-threatening hemorrhage, or
- Have repeated, serious spontaneous bleeding episodes.

#### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

##### For single-use intravenous infusion only.

For patient selection:

- Perform Factor IX inhibitor titer testing.  
In case of a positive test result for human Factor IX inhibitors, perform a re-test within approximately 2 weeks. If both the initial test and re-test results are positive, do not administer HEMGENIX to this patient.
- Perform liver health assessments, including:
  - Enzyme testing [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and total bilirubin],
  - Hepatic ultrasound and elastography.

In case of radiological liver abnormalities and/or sustained liver enzyme elevations, consider a consultation with hepatologist to assess eligibility for HEMGENIX [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

##### 2.1 Dose

The recommended dose of HEMGENIX is  $2 \times 10^{13}$  genome copies (gc) per kilogram (kg) of body weight (or 2 mL/kg body weight) administered as an intravenous infusion after dilution with 0.9% sodium chloride solution (normal saline) [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Calculate the dose as follows:

$$\text{HEMGENIX dose (in mL)} = \text{patient body weight (in kilogram)} \times 2$$

The multiplication factor 2 represents the per kilogram dose ( $2 \times 10^{13}$  gc/kg) divided by the amount of genome copies per mL of the HEMGENIX solution ( $1 \times 10^{13}$  gc/mL).

Number of HEMGENIX vials needed = HEMGENIX dose (in mL) divided by 10 (round up to next whole number of vials).

The division factor 10 represents the extractable volume of HEMGENIX from each vial (10 mL).

The total volume of the patient's HEMGENIX dose to be diluted may be less than the total volume of vials needed.

Example calculation for 72 kg patient

Patient Weight	HEMGENIX dose (mL) (body weight multiplied by 2)	Number of Vials needed [HEMGENIX dose (mL) divided by 10, then rounded up]
72 kg	144 mL	15

HEMGENIX can be administered only once.

##### 2.2 Preparation

###### The vials are for single-dose only.

###### General precautions

- Prepare HEMGENIX using sterile technique under aseptic conditions, proper engineering controls (e.g., biological safety cabinet or isolator) and according to institutional policies.
- Do not expose HEMGENIX to the light of an ultraviolet radiation disinfection lamp.
- Confirm that the patient's identity matches with the patient-specific identifier number on the outer carton.
- Verify the required dose of HEMGENIX based on the patient's body weight.
- Confirm that the carton contains sufficient number of vials to prepare the diluted HEMGENIX patient-specific infusion bag.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

###### Required supplies and materials:

Normal saline infusion bag(s)\* of 500 mL (1 to 2 bags based on patient's body weight)

Labels\*\* for the infusion bag(s) of 500 mL

IV Infusion line/drip chamber\* primed with 0.9% normal saline

Infusion bag connector(s)

20 mL or larger Luer-lock syringes\*

20 G Needles\* or vial adaptors\*

70% isopropyl alcohol

Sharps disposal container

The following Table shows the supplies and materials compatible with HEMGENIX:

Component*	Material of Construction
Normal saline infusion bag (0.9% normal saline)	PE/PP copolymer (PVC-free) (Stability after dilution was established using PE/PP copolymer, PVC-free infusion bags with 0.9% normal saline.)
20 G Needle	Stainless Steel
Vial adapter	PP, Silicone; PP, stainless; MABS, acrylic silicone; ABS
Luer-lock syringe	PP, Silicone
IV Infusion line/drip chamber	PVC/TOTM, PP/styrene-ethylene-butylene-styrene

MABS = Methyl methacrylate acrylonitrile butadiene styrene; PE = Polyethylene; PP = Polypropylene; PVC = Polyvinyl chloride; TOTM = Trioctyltrimellitate, Acrylonitrile butadiene styrene (ABS)

\*\*Information to be included on the infusion bag label:

- Product name: Diluted Hemgenix
- Patient identifier
- Expiration date/time (24 h from the vial removal from refrigerator)
- Storage condition: Room Temperature [15-25 °C (59-77 °F)] protected from light.
- Contains genetically modified organisms
- Number of infusion bag: 1 of 2 bags / 2 of 2 bags

###### Preparation of 0.9% normal saline infusion bags

1. Prior to dilution, spike the infusion bag(s) of 0.9% normal saline solution with applicable connector.
2. Connect a luer-lock syringe at the mixing adapter site of the applicable connector.
3. Withdraw the volume equal to the calculated HEMGENIX dose (in mL) from the 500 mL infusion bag(s) of 0.9% normal saline solution. The volume to be withdrawn and number of infusion bag(s) needed will vary based on the patient body weight:

Patient body weight	Number of 500 mL 0.9% normal saline infusion bag(s) required	Volume of saline solution to withdraw
Less than 120 kg body weight	One	Equal to the total HEMGENIX dose (in mL) from one bag
Equal to or more than 120 kg body weight	Two	Equal to the total HEMGENIX dose (in mL). Remove half of the dose equivalent volume from each of the two bags.

###### HEMGENIX injection to the 0.9% normal saline infusion bags

- Dilute HEMGENIX with 0.9% normal saline solution only prior to administration.
4. Prior to dilution, inspect each of the HEMGENIX single-dose vials.
    - If particulates, cloudiness, or discoloration is visible, DO NOT use the vial(s).
  5. Gently swirl the vials 3 times (about 10 seconds) to homogenize the HEMGENIX suspension.
    - To avoid foaming, DO NOT shake the HEMGENIX vial(s).
  6. Remove the plastic flip-off cap from the vials and disinfect the rubber stopper with a sterilizing agent (for example sterile 70% isopropyl alcohol).
  7. Withdraw HEMGENIX from each vial using a 20 G needle/vial adapter and syringe.
    - Use recommended 20 mL luer-lock or larger syringe that is suitable for volume measuring and a needle.
    - DO NOT use filter needles during preparation of HEMGENIX.
    - Use a new needle/vial adapter and syringe for each HEMGENIX vial.
    - Dispose of the needle and syringe in an appropriate container.
  8. Slowly add the required HEMGENIX dose from the syringe(s) directly to the 0.9% normal saline solution in the infusion bag(s) (from step #3) to bring the total volume in each infusion bag back to 500 mL.
    - DO NOT add HEMGENIX into the airspace of the bag to avoid foaming throughout this process.
  9. Repeat steps 7 and 8 with additional needles/vial adaptors and syringes to inject the total calculated HEMGENIX volume to the infusion bag(s) required for the patient dose.
  10. Gently invert the infusion bag(s) at least 3 times (about 10 seconds) to mix the solution and ensure even distribution of the diluted product.
    - To avoid foaming, DO NOT shake the diluted HEMGENIX infusion bag(s).
  11. Label the infusion bag(s).
  12. Connect the infusion bag(s) to an infusion tube pre-filled with sterile 0.9% normal saline solution to reduce the risk of spillage and/or aerosol formation.
  13. Transport the diluted HEMGENIX infusion bag(s) in the transport container/bag protected from light to the administration site, avoiding any shaking or excessive agitation.

##### 2.3 Administration

###### Required supplies and materials for administration:

Winged intravenous needle or catheter set\*

Infusion pump

0.2 µm in-line filter\*

Antiseptic skin preps

70% isopropyl alcohol wipes

Gauze and tape, or transparent dressing

Sharps disposal container

Virucidal agent to treat spill/spill kit

The following Table shows the supplies and materials compatible for infusion of HEMGENIX:

Component*	Material of Construction
Winged IV needle or catheter set	PVC/TOTM, MABS
0.2 mcm in-line filter	PES
Catheter	PVC/DEHT, Stainless steel

DEHP = Di(2-ethylhexyl)phthalate; DEHT = Di(2-ethylhexyl)terephthalate; MABS = Methyl methacrylate acrylonitrile butadiene styrene; PES = Polyether sulfone; PVC = Polyvinyl chloride

Administer HEMGENIX as a single-dose intravenous infusion through a peripheral venous catheter:

1. Visually inspect diluted HEMGENIX prior to administration. The diluted HEMGENIX should be clear and colorless.
  - DO NOT use if particulates, cloudiness, or discoloration are visible.
  - Use the diluted HEMGENIX within 24 hours after the dose preparation [see *How supplied/Storage and Handling (16.2)*].
2. Use an integrated (in-line) 0.2 mcm filter made out of PES.
3. Subsequently, connect the pre-filled IV infusion line/drip chamber to the main intravenous line which has been primed with sterile 0.9% normal saline solution prior to use.
4. Infuse diluted HEMGENIX at a constant infusion rate of 500 mL/hour (8 mL/min).
  - DO NOT administer HEMGENIX as an intravenous push or bolus.
  - DO NOT infuse the diluted HEMGENIX solution in the same intravenous line with any other products.
  - DO NOT use a central line or port.

In the event of an infusion reaction during administration [see *Warnings and Precautions (5.1)*]:

- The rate of infusion may be reduced or stopped, to manage the infusion reaction. If the infusion is stopped, restart at a slower rate when the infusion reaction is resolved.
  - If the infusion rate needs to be reduced, or stopped and restarted, HEMGENIX should be infused within 24 hours after the dose preparation [see *How supplied/Storage and handling (16.2)*].
5. After the entire content of the bag(s) is infused, flush the IV infusion line/drip chamber at the same infusion rate with 0.9% normal saline solution to ensure all HEMGENIX is delivered.
    - Treat spills of HEMGENIX with a virucidal agent with proven activity against non-enveloped viruses.
    - Dispose of unused product and disposable materials that may have come in contact with HEMGENIX in accordance with local biosafety guidelines applicable for handling and disposal of the pharmaceutical waste.

#### Monitoring Post-Administration

Conduct the following tests after HEMGENIX administration [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4)*]:

- Perform regular liver enzyme testing to monitor for liver enzyme elevations which may indicate immune-mediated hepatotoxicity:
  - o Monitor ALT and AST (transaminase) levels by testing weekly for 3 months following administration of HEMGENIX. Continue to monitor transaminases in all patients who developed liver enzyme elevations until liver enzymes return to baseline.
  - o In the event of ALT increase to above normal limits or to twice the patient's baseline in the first 3 months post-dose, consider implementing a course of corticosteroids. For patients with clinically relevant ALT increases who need corticosteroid treatment, administer the recommended starting dose of 60 mg/day of oral prednisolone or prednisone, with a subsequent taper in response to normalization of the ALT levels (see Table 1):

**Table 1. Prednisolone Treatment Applied in Clinical Studies With HEMGENIX:**

Timeline	*Prednisolone Oral Dose (mg/day)
Week 1	60
Week 2	40
Week 3	30
Week 4	30
Maintenance dose until ALT level returns to baseline level	20
Taper dose after ALT baseline level has been reached	Reduce daily dose by 5 mg/week

\*Medications equivalent to prednisolone may also be used. A combined immunosuppressant regimen or the use of other products can be considered in case of prednisolone treatment failure or contraindication.

In the clinical studies, the mean duration of corticosteroid use for elevated transaminases was 81.4 days [Standard Deviation (SD) 28.6] and ranged from 51 to 130 days [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

- Monitor Factor IX activity (e.g., weekly for 3 months).
  - o Monitor patients regularly for their Factor IX activity, in particular when exogenous Factor IX is administered. It may take several weeks before improved hemostatic control becomes apparent after HEMGENIX infusion; therefore, continued hemostatic support with exogenous human Factor IX may be needed during the first weeks after HEMGENIX infusion [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].
  - o The use of different assays may impact the test results; therefore, use the same assay and reagents to monitor patients over time, if feasible [see *Monitoring Laboratory Tests (5.5)*].
  - o Use of exogenous Factor IX concentrates before and after HEMGENIX administration may impede assessment of endogenous, HEMGENIX-derived Factor IX activity.

- Perform regular alpha-fetoprotein (AFP) level testing and abdominal ultrasound (e.g., annually) in patients with preexisting risk factors for hepatocellular carcinoma (e.g., in patients with cirrhosis, advanced hepatic fibrosis, hepatitis B or C, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), chronic alcohol consumption, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and advanced age).
- Monitor patients for human Factor IX inhibitors. Post-dose inhibitor testing should be performed if bleeding is not controlled, or plasma Factor IX activity levels decrease [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HEMGENIX is a clear and colorless suspension for intravenous infusion.

HEMGENIX is provided in a kit containing 10 to 48 vials. Each kit constitutes a dosage unit based on the patient's body weight.

HEMGENIX has a nominal concentration of  $1 \times 10^{13}$  gc/mL, and each vial contains an extractable volume of not less than 10 mL.

### 4 CONTRAINDICATIONS

None.

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Infusion Reactions

Infusion reactions, including hypersensitivity reactions and anaphylaxis, may occur. Symptoms may include chest tightness, headaches, abdominal pain, lightheadedness, flu-like symptoms, shivering, flushing, rash, and hypertension. Closely monitor patients for signs or symptoms of an infusion reaction throughout the infusion period and for at least 3 hours after end of infusion. Do not infuse the product faster than 500 mL/hour [see *Adverse Reactions (6)*].

In the event of an infusion reaction during administration, the infusion may be slowed or stopped. If the infusion is stopped, restart at a slower rate when the infusion reaction has resolved. Consider treatment with a corticosteroid or antihistamine for management of an infusion reaction [see *Dosage and Administration (2.1)*].

#### 5.2 Hepatotoxicity

Intravenous administration of a liver-directed AAV vector could potentially lead to liver transaminase elevations (transaminitis). Transaminitis, particularly when observed in the first 3 months after HEMGENIX administration, is presumed to occur due to immune-mediated injury of transduced hepatocytes and may reduce the therapeutic efficacy of the AAV-vector based gene therapy.

In clinical studies with HEMGENIX, most subjects had asymptomatic, and predominantly mild elevations in transaminases. Elevated ALT levels occurred most often in the first 4 months after HEMGENIX administration. There were some subjects who had a late onset of elevated ALT levels between Months 6-24 (range = 42 IU/L-193 IU/L); however, all of these ALT values were <2x ULN with the exception of one subject. Three additional subjects had AST elevations with onset and resolution between Months 6 and 12 (range = 41 IU/L – 96 IU/L).

In one subject, an ALT elevation >5x ULN occurred 24 days after HEMGENIX administration and resolved by 51 days post-HEMGENIX administration. There was one subject who had an AST elevation > 5x ULN that occurred 11 months post-HEMGENIX administration and resolved to <2x ULN eight days later.

The majority of the elevated ALT values returned to baseline, however 9 subjects' ALT values never resolved to normal (range at 2-year follow up = 48 IU/L – 193 IU/L) [see *Adverse Reactions (6)*].

Closely monitor transaminase levels once per week for 3 months after HEMGENIX administration to mitigate the risk of potential hepatotoxicity. Continue to monitor transaminases in all patients who developed liver enzyme elevations until liver enzymes return to baseline [see *Dosage and Administration (2.3)*].

In case of increased ALT levels above the upper limit of normal or double baseline levels, consider implementing a course of corticosteroid, along with human Factor IX activity monitoring [see *Dosage and Administration (2.3)*].

#### 5.3 Immune-mediated neutralization of the AAV5 vector capsid

In AAV-vector based gene therapies, preexisting neutralizing anti-AAV antibodies may impede transgene expression at desired therapeutic levels. Following treatment with HEMGENIX all subjects developed neutralizing anti-AAV antibodies. Currently, there is no validated neutralizing anti-AAV5 antibody assay.

In the clinical studies with HEMGENIX, an unvalidated clinical trial assay was utilized to assess preexisting neutralizing anti-AAV5 antibodies. The subject sub-group with detectable preexisting neutralizing anti-AAV5 antibodies up to titers of 1:678 showed mean Factor IX activity that was numerically lower compared to that subject sub-group without detectable preexisting neutralizing anti-AAV5 antibodies. Subjects, with and without preexisting neutralizing anti-AAV5 antibodies, demonstrated hemostatic protection. In one subject with a preexisting neutralizing anti-AAV5 antibody titer of 1:3212, no human Factor IX expression was observed, and restart of the exogenous Factor IX prophylaxis was needed for bleeding events. [see *Clinical Studies (14)*].

#### Anti-AAV5 Antibody Study

Patients who intend to receive treatment with HEMGENIX are encouraged to enroll in a study to measure pre-existing anti-AAV5 neutralizing antibodies by calling CSL Behring at 1-800-504-5434. The study evaluates the effect of pre-existing anti-AAV5 neutralizing antibodies on the risk of bleeding.

#### 5.4 Hepatocellular carcinogenicity

The integration of liver-targeting AAV vector DNA into the genome may carry the theoretical risk of hepatocellular carcinoma development.

HEMGENIX is composed of a non-replicating AAV5 vector whose DNA persists largely in

episomal form. Random integration of HEMGENIX vector DNA to the human DNA at low frequency is possible. No HEMGENIX-associated clonal expansion or carcinogenicity was observed in clinical studies [see *Clinical Studies (14)*]. One subject with preexisting risk factors for developing hepatic cancer developed a hepatocellular carcinoma, which was assessed as not likely related to HEMGENIX treatment based on vector integration site analyses and whole genome sequencing.

Patients with preexisting risk factors for hepatocellular carcinoma (e.g., patients with cirrhosis, advanced hepatic fibrosis, hepatitis C or B, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), chronic alcohol consumption, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and advanced age) should receive abdominal ultrasound screenings and be monitored regularly (e.g., annually) for alpha-fetoprotein (AFP) elevations in the 5 years following administration [see *Dosage and Administration (2.3)*].

## 5.5 Monitoring Laboratory Tests

After HEMGENIX administration, regularly monitor patient's Factor IX activity levels. When using an in vitro activated partial thromboplastin time (aPTT)-based one-stage clotting assay (OSA) for determining Factor IX activity, plasma Factor IX activity results can be affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay. This is important to consider particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay. Therefore, the same assay and reagents are recommended to be used to monitor Factor IX activity over time.

The results of Factor IX activity tests are lower if measured with chromogenic substrate assay (CSA) compared to OSA.

In the clinical efficacy study with HEMGENIX, the post-dose Factor IX activity measured with CSA returned lower values with the mean CSA to OSA Factor IX activity ratio ranging from 0.41 to 0.55.

Monitor patients through appropriate clinical observations and laboratory tests for the development of inhibitors to Factor IX after HEMGENIX administration. Perform an assay that detects Factor IX inhibitors if bleeding is not controlled, or plasma Factor IX activity levels decrease.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence  $\geq 5\%$ ) reported in clinical studies were ALT elevations, headache, blood creatine kinase elevations, flu-like symptoms, infusion-related reactions, fatigue, malaise, and AST elevations.

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Infusion related reactions [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- Immune-mediated neutralization of the AAV5 vector capsid [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety of HEMGENIX was evaluated in two clinical studies (the first study enrolled 3 subjects and the second study 54 subjects). Both studies enrolled adult male subjects with moderately severe or severe Hemophilia B (N = 57), who received a single intravenous dose of  $2 \times 10^{13}$  gc/kg body weight of HEMGENIX. All subjects entered a follow-up period of 5 years.

No serious adverse reactions were reported [see *Clinical Studies (14)*]. The most common adverse reactions observed in  $\geq 5\%$  of subjects post-dose are listed in Table 2:

**Table 2. Adverse Reactions (Incidence  $\geq 5\%$ ) Following Treatment with HEMGENIX**

Adverse Reactions $\geq 5\%$	Subjects (%) (N = 57)
Alanine aminotransferase increased	24 (42%)
Headache	10 (18%)
Blood creatine kinase increased	24 (42%)
Flu-like symptoms	8 (14%)
Infusion-related reactions* (see below)	19* (33%)
Hypersensitivity	2** (4%)
Fatigue	7 (12%)
Aspartate aminotransferase increased	24 (42%)
Nausea	4 (7%)
Malaise	7 (12%)

\*Infusion-related reaction: In 7 subjects symptoms occurred during infusion, in 12 subjects after infusion. Symptoms occurring in  $\geq 5\%$  of subjects were: Dizziness, Flu-like symptoms and Headache. Symptoms occurring in  $< 5\%$  of subjects were: Abdominal pain, Abdominal discomfort, Chest discomfort, Chills, Eye pruritus, Fever (Pyrexia), Flushing, Hives (Urticaria), Infusion site reaction, and Tachycardia. Eleven subjects recovered on the day or day one after infusion. Eight subjects recovered within 8 days after infusion.

\*\*1 of 2 hypersensitivity reactions - 12 minutes after initiation of administration of HEMGENIX, the patient experienced high blood pressure, red eyes, feeling warm, dizziness, coughing, dyspnea, elevated heart rate, shivering, and leg cramps. Infusion was stopped and not restarted. Only 10% of the HEMGENIX dose was administered. The patient recovered on the same day after treatment with intravenous diphenhydramine and intramuscular epinephrine.

2 of 2 hypersensitivity reactions - 10 minutes after initiation of administration of HEMGENIX, the patient experienced itching, tightness of throat, and swelling of the right side of the neck. The HEMGENIX dose was not interrupted and administered in full. All symptoms resolved on the same day without treatment.

Infusion-related reactions were observed in 19 subjects. Infusions were temporarily interrupted in 3 subjects and resumed at a slower infusion rate after treatment with antihistamines and/or corticosteroids. In one subject, infusion was stopped and not resumed (see footnote of Table 2).

There were 24 subjects who had elevated ALT values from Day 8 to 731 post-administration. Five subjects had ALT elevations  $> 2\text{-}3\times$  ULN (range = 89 IU/L – 130 IU/L), one subject had an ALT elevation  $> 3\text{-}5\times$  ULN (193 IU/L) and one subject had an ALT elevation  $> 5\times$

ULN (275 IU/L). The subject who had the ALT elevation  $> 5\times$  ULN occurred 3 weeks after HEMGENIX administration.

Five subjects had AST elevations  $> 2\text{-}3\times$  ULN (range = 71 IU/L – 118 IU/L), three subjects had AST elevations  $> 3\text{-}5\times$  ULN (range = 127 IU/L – 163 IU/L) and one subject had an AST elevation  $> 5\times$  ULN (327 IU/L). The subject who had the AST elevation  $> 5\times$  ULN occurred 11 months post-HEMGENIX administration.

Seventeen subjects had elevations in ALT levels within the first 4 months after HEMGENIX infusion (range = 41 IU/L – 275 IU/L), eleven of these subjects' ALT levels resolved within 4 months post-infusion (range = 41 IU/L – 275 IU/L) and five of these subjects' ALT levels never normalized as of last follow-up (range of values at 2-year follow-up = 48 IU/L – 110 IU/L). Seven additional subjects had ALT elevations with onset between Months 6 to 24 (range = 42 IU/L-193 IU/L), five of these subjects had additional risk factors for having elevated transaminase levels including Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus (HIV). ALT levels never normalized as of last follow-up (range of values at 2-year follow-up = (59 IU/L- 193 IU/L) in three of the subjects with ALT elevations with onset between Months 6 to 24.

Nineteen subjects had elevations in AST levels within 3 months after HEMGENIX infusion (range = 32 IU/L- 163 IU/L). Nine of these subjects' AST elevations resolved within 4 months post-infusion (range = 35 IU/L – 163 IU/L), three resolved within 7 to 13 months post-infusion (range = 35 IU/L – 62 IU/L), and seven of these subjects' AST levels never normalized as of last follow-up (range of values at 2-year follow-up = 36 IU/L – 327 IU/L). The remaining 5 subjects with AST elevation had onset of between 6 months and 2 years post-infusion (range = 36 IU/L – 127 IU/L), and AST levels had not normalized as of the last follow-up for one subject (AST at 2-year follow-up = 127 IU/L) who had additional risk factors for having elevated transaminase levels.

Nine subjects with ALT elevations received a tapered course of corticosteroids. The mean duration of corticosteroid treatment for the elevated ALT was 81.4 days. Nineteen of the 24 subjects with ALT elevations also had a related AST elevation. Twenty-one subjects had elevated transaminase levels and were not treated with corticosteroids. [see *Clinical Studies (14)*].

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

HEMGENIX is not intended for administration in women. No adverse effects on mating rate and fertility indices or fetal weights were observed in healthy naive female mice mated with healthy male mice that were intravenously administered a predecessor of HEMGENIX product 6 days prior to mating. Vector DNA was not detected in the uterus, placenta, or fetus.

In the United States general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

HEMGENIX is not intended for administration in women.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

#### Risk Summary

No clinical studies have been performed to evaluate the effects of HEMGENIX on fertility in humans. Twenty days after intravenous administration of a predecessor of HEMGENIX product in healthy male mice, vector DNA was detected in all reproductive tissues examined (epididymis, seminal vesicles, testes, and sperm). However, no differences were observed in mating rates and fertility indices in healthy naive female mice following mating with the dosed males.

### 8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of HEMGENIX in pediatric patients have not been established.

### 8.5 Geriatric Use

The clinical studies included a total of 6 geriatric subjects with Hemophilia B, aged 68 to 75 years at time of enrollment. No meaningful differences in the safety and efficacy profile were observed in these subjects compared to subjects aged 18 to 65 years, and no dose adjustment was made [see *Clinical Studies (14)*].

### 8.6 Hepatic Impairment

Limited clinical data in subjects with liver impairment indicate numerically lower FIX activity as compared to subjects without hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. In the clinical studies, no dose adjustment was made in subjects with hepatic pathologies. The safety and efficacy in subjects with advanced hepatic impairment, including cirrhosis, advanced liver fibrosis, or uncontrolled Hepatitis B and C, have not been studied.

### 8.7 Renal Impairment

Limited clinical data are available in subjects with mild and moderate renal impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. In the clinical studies, no dose adjustment was made in these subjects. The safety and efficacy in subjects with severe renal impairment and end-stage renal disease have not been studied.

## 11 DESCRIPTION

HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec-drlb) is an adeno-associated viral vector-based gene therapy for intravenous infusion after dilution. HEMGENIX is a non-replicating recombinant AAV5 containing a codon-optimized DNA sequence of the gain-of-function Padua variant of human Factor IX (variant R338L), under control of a liver-specific promoter 1 (LP1).

HEMGENIX has a nominal concentration of  $1 \times 10^{13}$  gc/mL. Each vial contains an extractable

volume of no less than 10 mL of HEMGENIX and the following excipients: sucrose (50 mg/mL), polysorbate-20 (0.22 mg/mL), potassium chloride (0.2 mg/mL), potassium phosphate (0.2 mg/mL), sodium chloride (8 mg/mL), and sodium phosphate (1.2 mg/mL). HEMGENIX is sterile, clear and colorless suspension, and contains no preservative. After dilution, HEMGENIX should be clear and colorless suspension.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

HEMGENIX is an adeno-associated virus serotype 5 (AAV5) based gene therapy designed to deliver a copy of a gene encoding the Padua variant of human coagulation Factor IX (hFIX-Padua). Single intravenous infusion of HEMGENIX results in cell transduction and increase in circulating Factor IX activity in patients with Hemophilia B.

### 12.2 Pharmacodynamics

#### Factor IX activity

The mean Factor IX activity levels over time, as measured by one-stage [activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)-based] assay are summarized in Table 3. Subjects achieved a mean ( $\pm$  SD) uncontaminated (i.e., excluding measurements within five half-lives of Factor IX replacement therapy) Factor IX activity levels of 39% ( $\pm$  18.7), 41.5% ( $\pm$  21.7), 36.9% ( $\pm$  21.4) and 36.7 ( $\pm$  19.0) of normal, respectively, at 6, 12, 18 and 24 months. The time to onset of Factor IX protein expression post-dose was detectable by first uncontaminated measurement at Week 3 in the clinical efficacy study (N = 54) [see *Clinical Studies (14)*].

**Table 3: Summary of Uncontaminated Factor IX Activity Over Time Following Administration of 2 x 10<sup>13</sup> gc/kg of HEMGENIX [FAS; One-Stage (aPTT-Based) Assay]**

	Factor IX Activity in % (One-stage)		
	Subject Number (*n)	Median (Min, Max)	Mean (SD)
Week 3	43	23.7 (4.9, 56.7)	26.8 (12.7)
Month 3	51	33.8 (7.6, 91.0)	36.8 (18.2)
Month 6	51	37.3 (8.2, 97.1)	39.0 (18.7)
Month 12	50	39.9 (5.9, 113.0)	41.5 (21.7)
Month 18	50	33.6 (4.5, 122.9)	36.9 (21.4)
Month 24	50	33.9 (4.7, 99.2)	36.7 (19.0)

Abbreviations: SD = Standard Deviation; FAS = Full Analysis Set including all 54 subjects dosed; Min = Minimum; Max = Maximum. Uncontaminated Factor IX activity values exclude measurements within five half-lives of Factor IX replacement therapy. \*Contaminated and missing values are not shown here. Specifically, the number of subjects excluded for contamination with Factor IX replacement therapy at Week 3, Month 3, Month 6, Month 12, Month 18, and Month 24, were 10, 3, 3, 3, 2, respectively

#### Pharmacodynamics in specific populations

##### Age

Limited data (N = 7) from 60 -75 years subgroup showed that the mean Factor IX activity levels were approximately up to 2-fold higher in this subgroup compared to 18 to < 40 years age subgroup (N = 31), but comparable to 40 to <60 years age subgroup (N = 15).

##### Hepatic Impairment

In the clinical efficacy study, subjects with varying degree of baseline liver pathology, specifically the degree of hepatic steatosis with the Controlled Attenuation Parameter (CAP) score of  $\geq$  S2 ( $\geq$ 260 decibels/m; range: 262 to 400; n = 12) versus  $<$  S2 ( $<$ 260 decibels/m; range: 100 to 259; n = 28); and missing score (n = 14) were compared [see *Clinical Studies (14)*]. The mean ( $\pm$  SD) uncontaminated Factor IX activity for  $<$  S2 versus  $\geq$  S2 subgroups at Months 6, 12, 18, and 24 post dose were 40.8 ( $\pm$ 20.1) versus 34.5 ( $\pm$ 13.7), 46.4 ( $\pm$ 24.1) versus 32.6 ( $\pm$ 18.6), 41.6 ( $\pm$ 25.7) versus 29.2 ( $\pm$ 13.7), and 40.2 ( $\pm$ 19.8) versus 28.4 ( $\pm$ 13.1), respectively.

Subjects with advanced liver impairment and advanced fibrosis (elastography of e.g.,  $\geq$ 9 kPa, or suggestive of or equal to METAVIR Stage 3 disease), were not studied.

##### Renal Impairment

In the clinical efficacy study, subjects with mild renal impairment (creatinine clearance (CLcr) = 60 to 89 mL/min defined by Cockcroft-Gault equation, n = 7) had about 37% higher Factor IX activity relative to those with normal renal function (CLcr  $\geq$ 90 mL/min; n = 45) following HEMGENIX administration. One subject with moderate renal impairment (CLcr = 30 to 59 mL/min) had similar Factor IX activity as subjects with normal renal function. HEMGENIX was not studied in subjects with severe renal impairment (CLcr = 15 to 29 mL/min) or end-stage renal disease (CLcr  $<$  15 mL/min).

### 12.3 Pharmacokinetics

Vector Biodistribution (within the body) and Vector Shedding (excretion/secretion)

#### Nonclinical data

Biodistribution of HEMGENIX was evaluated after intravenous administration in healthy male mice and non-human primates (NHPs). The highest levels of vector DNA were detected in the liver and adrenal glands in both species. Vector DNA was also detected in all reproductive tissues examined (epididymis, seminal vesicles, and testes). In a mating study evaluating a predecessor of HEMGENIX, transmission of vector DNA to naive female mice following mating with dosed males was not observed [see *Nonclinical Toxicology (13.2)*].

#### Clinical data

Following administration of the predecessor of HEMGENIX at doses of 5 x 10<sup>12</sup> (N = 5) and 2 x 10<sup>13</sup> gc/kg (N = 5) in a clinical study, the pharmacokinetics of vector DNA in blood and viral shedding in saliva, nasal secretions, semen, urine, and feces were characterized. Clearance of vector DNA as confirmed by 3 subsequent measurements below limit of detection (LOD), was achieved in all subjects at both dose levels from all the matrices except for semen, where clearance was achieved in 9/10 subjects. One subject was unable to produce semen due to a historical medical condition and, therefore, shedding from

semen could not be assessed. The maximum time to clearance of vector DNA was 22 weeks for urine, 26 weeks for saliva and nasal secretions, 40 weeks for feces, 52 weeks for semen, and 159 weeks for blood.

Subsequently, the pharmacokinetics of vector DNA in blood, and viral shedding in semen following HEMGENIX administration was characterized in 2 clinical studies.

In an initial clinical study (N = 3), clearance of vector DNA from semen and blood (i.e., confirmed with 3 subsequent measurements below LOD of vector DNA) was achieved in 2/3 subjects, and in all subjects, respectively, after 3 years post-administration. One subject did not return the required number of semen samples to assess the shedding status as per the definition of 3 subsequent measurements below LOD of vector DNA.

In the clinical efficacy study (N = 54), a total of 56% (30/54) of subjects achieved absence of vector DNA from blood and 69% (37/54) from semen by Month 24. Several subjects did not return the required number of blood and semen samples to assess the shedding status as per the definition of 3 subsequent measurements below LOD of vector DNA. Considering results obtained from 2 available consecutive samples below LOD, a total of 40/54 (74%) and 47/54 (87%) subjects were identified to have reached absence of vector DNA from blood and semen, respectively, at 24 months post-administration.

### 12.6 Immunogenicity

In clinical studies sustained humoral immune response to infused AAV5 capsid was observed in all subjects following treatment with HEMGENIX. The neutralizing anti-AAV5 antibody levels raised above the upper limit of quantification by week 3 post-administration and remained elevated, as measured at month 24 post-dose. Re-administration of HEMGENIX in the presence of high anti-AAV5 antibody titer has not been evaluated. Currently, there is no validated neutralizing anti-AAV5 antibody assay.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

Nonclinical studies were initiated with a predecessor of HEMGENIX product, rAAV5 expressing the wild type human coagulation factor IX (rAAV5-hFIX). HEMGENIX was developed by introducing a 2-nucleotide change in the transgene for hFIX, generating the naturally occurring Padua variant of Factor IX (rAAV5-hFIX-Padua).

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No traditional nonclinical carcinogenicity or mutagenicity studies were conducted with HEMGENIX; such studies were not indicated. No adverse effects were observed in mating rates and fertility indices in healthy naive female mice following mating with males that were administered the predecessor of HEMGENIX [see *Use in specific populations (8.3)*]. To evaluate vector integration, host genomic DNA was isolated from liver tissue obtained from healthy mice and NHPs following intravenous administration of the predecessor of HEMGENIX. For both species, the identified rAAV5-hFIX vector DNA sequences represented episomal forms that were not integrated into the host DNA. A low level of integrated rAAV5-hFIX DNA was distributed throughout the host genome with no predilection to specific integration sites, including in genes associated with malignant transformation in humans.

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

A pharmacology study was conducted in a murine model of Hemophilia B (B6.129P2-F9<sup>tm1Dns</sup>). Intravenous administration of the predecessor of HEMGENIX at dose levels ranging from 5x10<sup>11</sup> to 2.3x10<sup>14</sup> gc/kg, resulted in dose-dependent increases in plasma hFIX protein levels, plasma hFIX clotting activity, and vector transduction in the liver at 4 weeks post-dose.

Intravenous administration of HEMGENIX resulted in a no-observed-adverse-effect-level of 5 x 10<sup>13</sup> gc/kg (the maximum dose level administered) in healthy mice and 9 x 10<sup>13</sup> gc/kg in NHPs. Vector biodistribution to the liver and hFIX protein levels in the plasma occurred in a dose-dependent manner in both species. Anti-hFIX antibodies developed in 5 out of 12 NHPs administered HEMGENIX, which correlated with a decline in circulating hFIX protein levels beginning at 13 weeks post-dose.

One out of 10 healthy mice administered 5 x 10<sup>13</sup> gc/kg of HEMGENIX or the predecessor of HEMGENIX developed pulmonary thrombi at 13 weeks post-dose. This dose level is 2.5-fold higher than the recommended dose level for HEMGENIX. Compared to concurrent controls, prolonged prothrombin time, decreased activated partial thromboplastin time and decreased heart rates were observed in NHPs administered 9 x 10<sup>13</sup> gc/kg of HEMGENIX during the 26-week study. This dose level is 4.5-fold higher than the recommended dose level for HEMGENIX.

## 14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of HEMGENIX was evaluated in a prospective, open-label, single-dose, single-arm, multi-national study (N = 54). The study enrolled adult male subjects aged 19 to 75 years, with severe or moderately severe Hemophilia B, who received a single intravenous dose of 2 x 10<sup>13</sup> gc/kg body weight of HEMGENIX and entered a follow-up period of 5 years. The study is on-going.

The 54 subjects prospectively completed a lead-in period of at least six months with the intent to receive standard of care routine Factor IX prophylaxis. These 54 subjects then received the indicated single intravenous dose of HEMGENIX. Subjects were then followed up monthly until Month 12, and then at 6-month intervals until Year 5. For the efficacy evaluation, data up to 18 months post-treatment were used. Of the 54 subjects, 53 subjects completed at least 18 months of follow-up in the ongoing study. One subject with numerous cardiovascular and urologic risk factors, aged 75 years at screening, died of urosepsis and cardiogenic shock at Month 15 post-dose (at age 77 years) unrelated to treatment. Another subject received around 10% of the intended dose of HEMGENIX due to an infusion-related hypersensitivity reaction.

The main efficacy outcome was a non-inferiority test of annualized bleeding rate (ABR) during Months 7 to 18 after HEMGENIX treatment compared with ABR during the lead-

in period. All bleeding episodes, regardless of investigator assessment, were counted. Subjects were allowed to continue prophylaxis during Months 0 to 6. The estimated mean ABR during Months 7 to 18 after HEMGENIX treatment was 1.9 bleeds/year with a 95% confidence interval (CI) of (1.0, 3.4), compared with an estimated mean ABR of 4.1 [95% CI: 3.2, 5.4] during the lead-in period. The ABR ratio (Months 7 to 18 post-treatment / lead-in) was 0.46 [95% CI: 0.26, 0.81], demonstrating non-inferiority of ABR during Months 7 to 18 compared to the lead-in period.

Two subjects were not able to stop routine prophylaxis after HEMGENIX treatment. During Months 7 to 18, an additional subject received prophylaxis from Days 396-534 [approximately 20 weeks].

**Table 4. Total Bleeding Events and ABRs (Full Analysis Set: N=54)**

	Lead-in Period <sup>a</sup>	Months 7 to 18 <sup>b</sup> after HEMGENIX treatment
All Bleeds	136	96 <sup>c</sup>
Follow-up time (Person-Year)	33	52
Mean Adjusted ABR (95% CI) <sup>d</sup>	4.1 (3.2, 5.4)	1.9 (1.0, 3.4)
Subjects with Bleeds	40 (74%)	20 (37%)
Subjects with Zero Bleeds	14 (26%)	34 (63%)
Observed Spontaneous Bleed Count (Proportion of total bleeds) <sup>e</sup>	50 (37%)	14 (26%)
Observed Joint Bleed Count (Proportion of total bleeds) <sup>e</sup>	77 (57%)	19 (35%)

Abbreviations: ABR = Annualized Bleeding Rate; CI = Confidence Interval

<sup>a</sup> During the observational lead-in period subjects used their individualized approach to Factor IX prophylaxis derived prior to enrollment in the study, rather than a standardized approach to Factor IX prophylaxis. Not all subjects complied with their prescribed prophylaxis regimen during the lead-in period.

<sup>b</sup> Efficacy evaluation started from Month 7 after HEMGENIX treatment, to allow Factor IX expression to reach a steady state.

<sup>c</sup> An ABR of 20 was imputed for the period when three subjects were on continuous prophylaxis.

<sup>d</sup> Non-inferiority comparison and mean ABR estimates were based on a repeated measures generalized estimating equations negative binomial regression model.

<sup>e</sup> For spontaneous and joint bleed counts, no imputation was done for the three subjects receiving continuous prophylaxis during Months 7 to 18.

After a single-dose of HEMGENIX, increases in Factor IX activity were observed [see *Pharmacokinetics* (12.3)].

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 How Supplied

HEMGENIX is supplied as sterile, preservative-free, clear, and colorless suspension. HEMGENIX has a nominal concentration of  $1 \times 10^{13}$  gc/mL.

HEMGENIX is provided as a customized kit to meet dosing requirements for each patient [see *Dosage and Administration* (2.1)], with each kit containing 10 (ten) to 48 (forty-eight) single-use vials (NDC 0053-0099-01), each with an extractable volume of no less than 10 mL of HEMGENIX (see 5). The total number of vials in each kit corresponds to the dosing requirement for the individual patient depending on the patient's body weight [see *Dosage and Administration* (2.1)]. The customized kit is accompanied with patient's specific identifier number (Lot) on the outer carton. Each HEMGENIX kit may contain different drug product lots.

Kit sizes and National Drug Codes (NDC) are provided in Table 5:

**Table 5. HEMGENIX Multi-Vial Kits**

Total Number of Vials per Kit	Patient Body Weight (kg)	Total Volume per Kit (mL)	NDC Number
10	46-50	100	0053-0100-10
11	51-55	110	0053-0110-11
12	56-60	120	0053-0120-12
13	61-65	130	0053-0130-13
14	66-70	140	0053-0140-14
15	71-75	150	0053-0150-15
16	76-80	160	0053-0160-16
17	81-85	170	0053-0170-17
18	86-90	180	0053-0180-18
19	91-95	190	0053-0190-19
20	96-100	200	0053-0200-20
21	101-105	210	0053-0210-21
22	106-110	220	0053-0220-22
23	111-115	230	0053-0230-23
24	116-120	240	0053-0240-24
25	121-125	250	0053-0250-25
26	126-130	260	0053-0260-26
27	131-135	270	0053-0270-27

Total Number of Vials per Kit	Patient Body Weight (kg)	Total Volume per Kit (mL)	NDC Number
28	136-140	280	0053-0280-28
29	141-145	290	0053-0290-29
30	146-150	300	0053-0300-30
31	151-155	310	0053-0310-31
32	156-160	320	0053-0320-32
33	161-165	330	0053-0330-33
34	166-170	340	0053-0340-34
35	171-175	350	0053-0350-35
36	176-180	360	0053-0360-36
37	181-185	370	0053-0370-37
38	186-190	380	0053-0380-38
39	191-195	390	0053-0390-39
40	196-200	400	0053-0400-40
41	201-205	410	0053-0410-41
42	206-210	420	0053-0420-42
43	211-215	430	0053-0430-43
44	216-220	440	0053-0440-44
45	221-225	450	0053-0450-45
46	226-230	460	0053-0460-46
47	231-235	470	0053-0470-47
48	236-240	480	0053-0480-48

### 16.2 Storage and Handling

- HEMGENIX is shipped at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- Upon receipt, store HEMGENIX vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- Store HEMGENIX in the original carton until use.
- Protect HEMGENIX from light until time of dilution and administration.
- Do NOT FREEZE.

### After dilution

- Once diluted, store HEMGENIX in the infusion bag protected from light.
- Store diluted HEMGENIX in the infusion bag at 15°C to 25°C (59°F to 77°F).
- Infuse the diluted product within 24 hours after the dose preparation [see *Dosage and Administration* (2.2)].

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Inform patients that:

- Pre-infusion blood tests will be necessary to look for Factor IX inhibitors. If these exist, the patient may not be a good candidate for HEMGENIX [see *Dosage and Administration* (2)].
- Prior to HEMGENIX treatment, a liver ultrasound and elastography will be performed. Patients found to have pre-existing risk factors for hepatocellular carcinoma will be monitored annually in the 5 years following infusion [see *Warnings and Precautions* (5.4)].
- Infusion reactions can occur. Patients will be monitored during and for at least 3 hours following administration. If a reaction occurs, the infusion rate may be slowed or interrupted, then started at a slower rate [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- HEMGENIX can elevate certain liver enzymes. Weekly blood tests will be required to monitor for this for 3 months after treatment. Corticosteroid treatment may be necessary if this occurs [see *Warnings and Precautions* (5.2)].
- If post-infusion bleeding is not controlled or if bleeding returns, then blood tests will be performed for Factor IX activity and neutralizing Factor IX inhibitors [see *Warnings and Precautions* (5.5)].
- Vector distribution in blood (within the body), and vector shedding in semen and other excreta and secreta can occur post-infusion. It is not known how long this will continue. Patients should not donate blood, organs, tissues, or cells for transplantation [see *Pharmacokinetics* (12.3)].

Manufactured by:

**uniQure, Inc.**  
113 Hartwell Avenue  
Lexington, MA 02421 USA

Manufactured for:

**CSL Behring LLC**  
King of Prussia, PA 19406, USA  
US License No. 1767

Distributed by:

**CSL Behring LLC**  
Kankakee, IL 60901 USA

For Patent information: [www.cslbehring.com/products/patents](http://www.cslbehring.com/products/patents) (in-licensed from uniQure)