



HEMGENIX PUEDE ELIMINAR LA NECESIDAD DE PROFILAXIS EN SU VIDA

AL PERMITIRLE PRODUCIR
SU PROPIO FACTOR IX

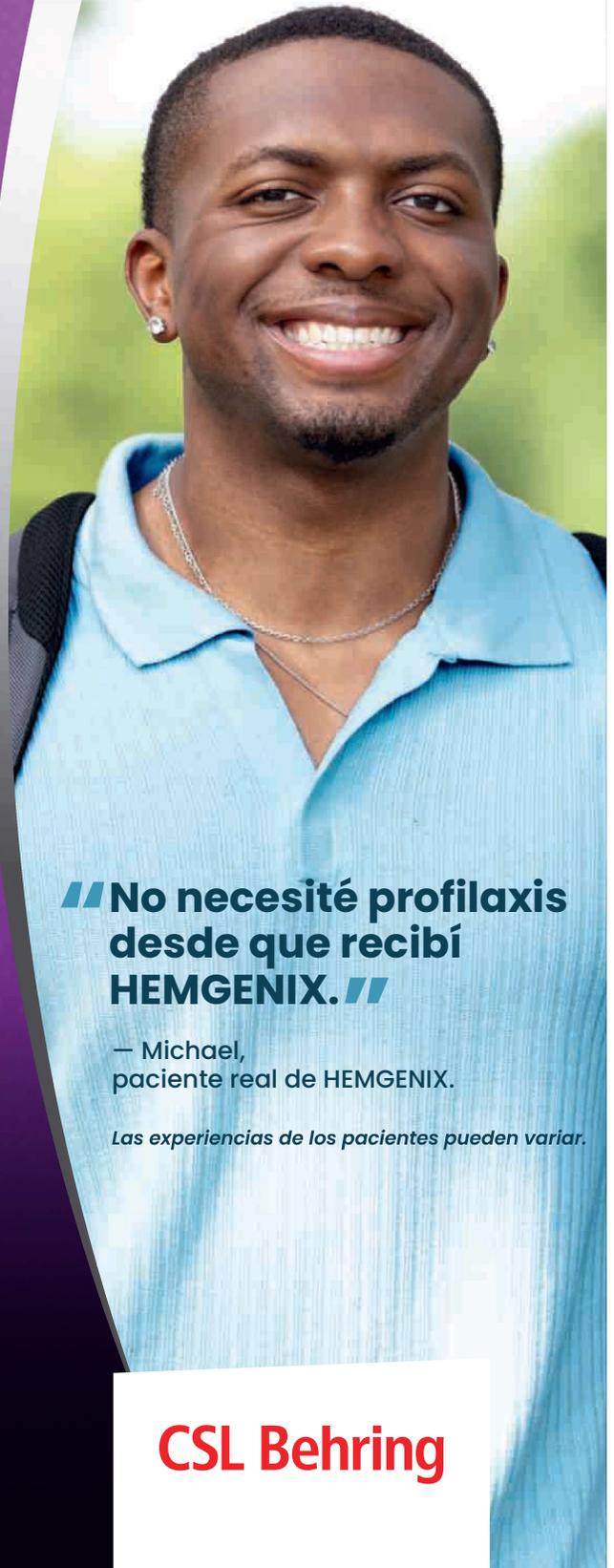
INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

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;
- tienen o tuvieron un sangrado potencialmente mortal; 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 en la página 13 y la información de prescripción completa que se adjunta.



// No necesité profilaxis desde que recibí HEMGENIX. //

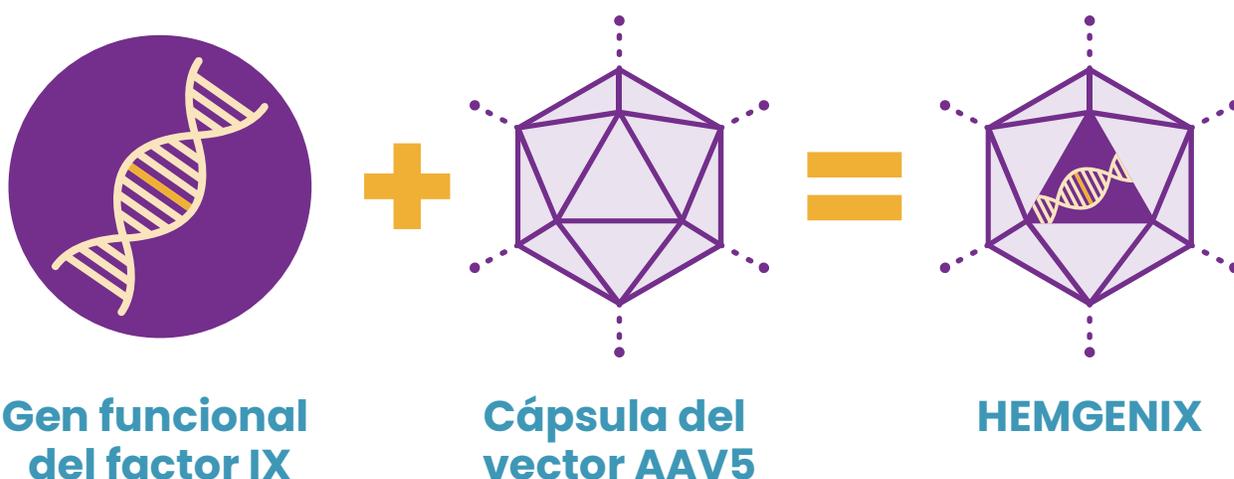
— Michael,
paciente real de HEMGENIX.

Las experiencias de los pacientes pueden variar.

CSL Behring

HEMGENIX LE PERMITE PRODUCIR SU PROPIO FACTOR IX

CÓMO FUNCIONA HEMGENIX



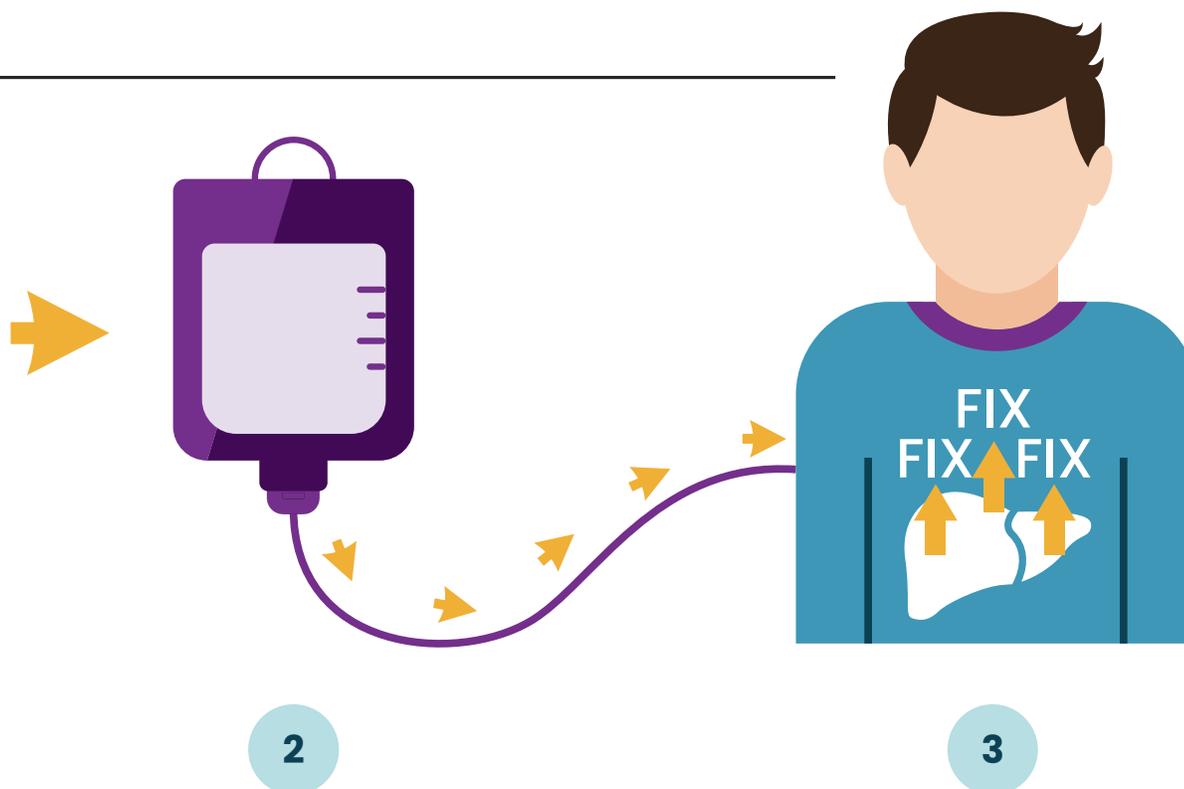
1

El gen funcional se libera en el hígado luego de insertarlo en una cápsula vírica inactiva, conocida como vector. HEMGENIX utiliza un vector vírico adenoasociado de serotipo 5, también llamado vector AAV5.

Para obtener más información, visite [HEMGENIX.com](https://www.hemgenix.com).

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

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.



HEMGENIX se administra como infusión i.v. y se dirige hacia el hígado con el gen funcional.

Una vez que llega al hígado, las instrucciones del gen funcional se descargan para que pueda producir más factor IX (FIX) protector por su cuenta.

HEMGENIX PUEDE ELIMINAR LA PROFILAXIS DE SU VIDA

AL PERMITIRLE PRODUCIR SU PROPIO FACTOR IX



“Desde que recibí HEMGENIX, no he tenido sangrados intercurrentes ni necesidad de autoinfundirme, ¡es maravilloso no tener que recibir profilaxis!”

— Michael, paciente real que recibió HEMGENIX.

Las experiencias de los pacientes pueden variar.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

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 dan positivo para los 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.

CON UNA ÚNICA INFUSIÓN DE HEMGENIX

El 94 %

**DE LAS PERSONAS
ELIMINÓ LA PROFILAXIS
CON EL FACTOR IX
Y SE MANTUVO SIN
PROFILAXIS***

El 94 %

**DE LAS PERSONAS
QUE RESPONDIERON
AL TRATAMIENTO
MANTUVO NIVELES FIJOS
DE LEVES A NORMALES†**

CONOZCA
HEMGENIX

\$0 DE GASTO DE BOLSILLO
para la mayoría de las personas
con seguro comercial‡

*Dos pacientes no pudieron interrumpir la profilaxis de rutina. Durante los meses 7 a 18, otro paciente más recibió profilaxis desde el día 396 hasta el día 534 (aproximadamente 20 semanas).

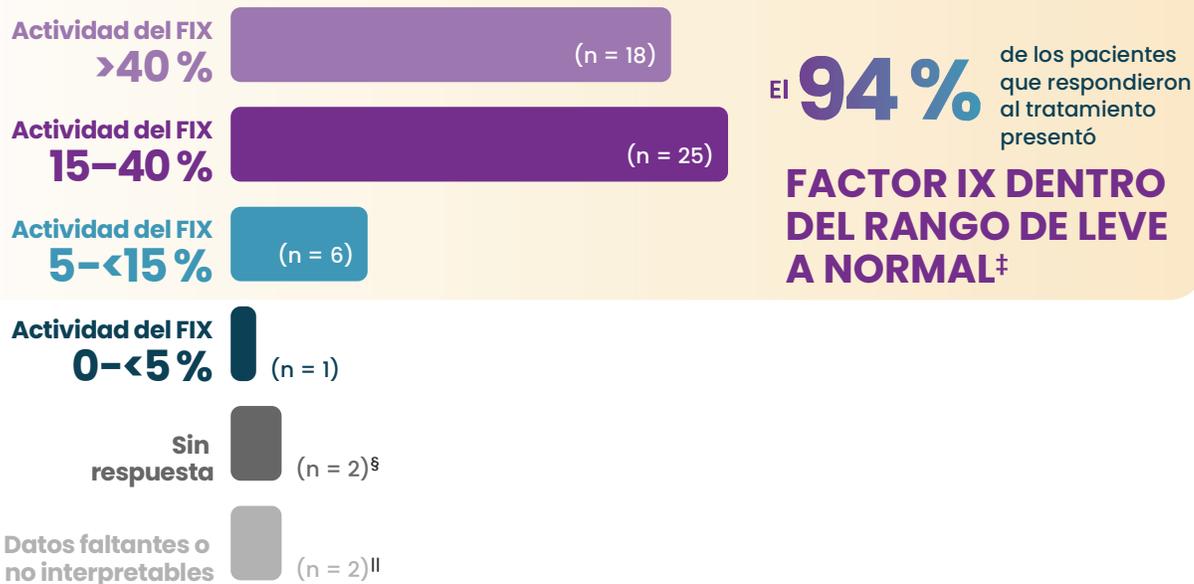
†Se han observado niveles elevados del factor IX anualmente. Cuarenta y nueve de los 52 pacientes con respuesta favorable presentaron niveles del factor de leves a normales a los 2 años.

‡Sujeto a los términos y condiciones del Programa de asistencia para el copago. csllbehring.com/patients/support-and-assistance.

NIVELES ELEVADOS CONSTANTES DEL FACTOR IX POR AÑOS

Nivel de actividad promedio del 37 % del factor IX durante años*

Proporción de pacientes con diferentes rangos de actividad del FIX (n = 54)[†]



En el ensayo clínico, la tasa anualizada de sangrado (annualized bleeding rate, ABR) para todos los sangrados disminuyó de un promedio de 4.1 para los pacientes que recibían profilaxis durante el período de preinclusión a 1.9 (reducción del 54 %) en los meses 7 a 18 después del tratamiento.

*Se han observado niveles elevados del factor IX anualmente.

[†]HEMGENIX se estudió en un ensayo clínico de 54 adultos con hemofilia B moderadamente grave o grave. Todas las personas en el ensayo estaban tomando profilaxis con factor IX para tratar la hemofilia B y estuvieron en observación durante al menos 6 meses con profilaxis antes de recibir la dosis única de HEMGENIX.

[‡]Cuarenta y nueve de los 52 pacientes con respuesta favorable presentaron niveles del factor de leves a normales a los 2 años.

[§]Dos pacientes no respondieron al tratamiento con HEMGENIX y no pudieron detener la profilaxis de rutina.

^{||}Faltan los datos de actividad del factor IX a los 24 meses en una persona de 77 años debido a la muerte (no relacionada con HEMGENIX) a los 15 meses después de la terapia génica. La actividad del factor IX resultante de la terapia génica no es interpretable para una persona a los 24 meses, debido a la obtención de muestras de sangre cerca del momento de una infusión de concentrado de factor IX.

HEMGENIX PUEDE ELIMINAR LA NECESIDAD DE PROFILAXIS DE RUTINA



51a de 54 personas permanecieron sin profilaxis de rutina con el factor IX.

De las 3 personas que no interrumpieron el tratamiento:

- una persona que no respondió al tratamiento no interrumpió la profilaxis;
- una persona que recibió una dosis parcial de tratamiento del 10 % no interrumpió la profilaxis;
- durante los meses 7 a 18, otro paciente más recibió profilaxis con factor IX desde el día 396 hasta el día 534 (aproximadamente 20 semanas).

RESULTADOS
CON HEMGENIX

Si es necesario desde el punto de vista médico, se pueden seguir utilizando medicamentos de reemplazo del factor IX.

Hable con su médico sobre si esto podría ser necesario.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

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. El tratamiento para las enzimas hepáticas elevadas podría incluir corticoesteroides.

SEGURIDAD DEMOSTRADA



HEMGENIX recibió la aprobación de la FDA en 2022. Se demostró que HEMGENIX es seguro y eficaz, y no se informaron efectos secundarios graves relacionados con el tratamiento.†

Los efectos secundarios más frecuentes informados con HEMGENIX fueron los siguientes:

 Elevaciones de las enzimas hepáticas	 Reacciones relacionadas con la infusión
 Dolor de cabeza	 Fatiga
 Niveles elevados de cierta enzima en sangre	 Náuseas
 Síntomas pseudogripales	 Malestar

Estos no son los únicos efectos secundarios posibles de HEMGENIX.

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el 33 % de las personas. La mayoría de las RRI se resolvieron en el plazo de una semana.

La mayoría de los pacientes presentaron elevaciones leves de las enzimas hepáticas sin síntomas. Algunos pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides para volver a reducir los niveles.

Visite [HEMGENIX.com](https://www.hemgenix.com) para obtener más información sobre la seguridad de HEMGENIX.

No se informaron inhibidores del factor IX durante el ensayo clínico.

†HEMGENIX se estudió en personas de 18 años o más con hemofilia B de moderadamente grave a grave, incluidas personas con VIH controlado o hepatitis B o C resuelta.

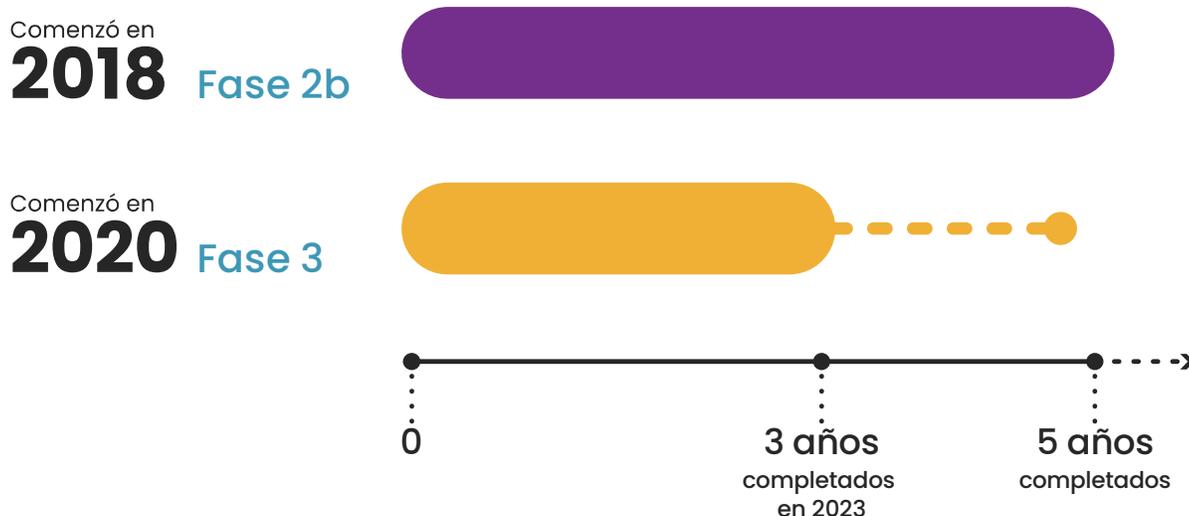
INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

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. Entre los síntomas, se pueden incluir opresión 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.

SE HA DEMOSTRADO QUE HEMGENIX ES SEGURO Y EFICAZ DURANTE AÑOS Y SE SIGUEN RECOPILANDO DATOS

HEMGENIX recibió la aprobación de la FDA en 2022.

Duraciones del ensayo clínico

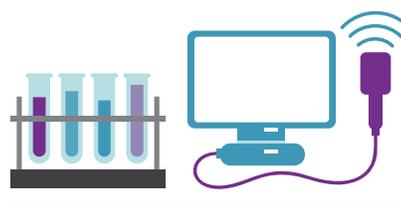
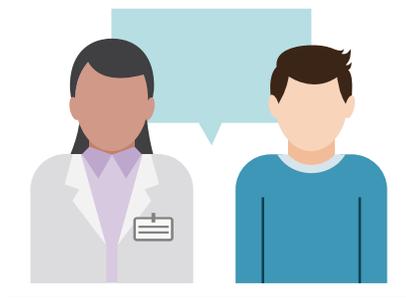


HEMGENIX se estudió en un ensayo clínico de fase 2b con 3 adultos y en un ensayo de fase 3 con 54 adultos, todos con hemofilia B moderadamente grave o grave bajo tratamiento con profilaxis con factor IX.

Los ensayos clínicos para HEMGENIX están diseñados de manera que aquellos que han recibido HEMGENIX sean monitoreados continuamente. Los datos se han publicado anualmente y han respaldado la seguridad y eficacia constantes de HEMGENIX.

SEGURIDAD Y DURABILIDAD

PASOS QUE DEBE SEGUIR PARA RECIBIR HEMGENIX



1

HABLAR

Hable con su médico sobre su interés en HEMGENIX.

2

CONFIRMAR LA ELEGIBILIDAD

Las pruebas de preselección incluyen las siguientes.

ANÁLISIS DE SANGRE

- Prueba de inhibidores del factor IX
- Prueba de enzimas hepáticas
- Prueba de anticuerpos neutralizantes (AcN) del AAV5

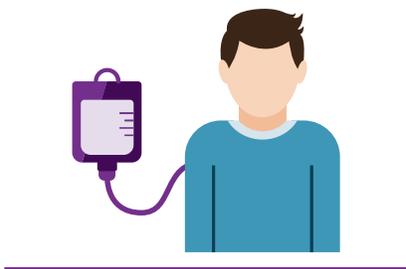
EVALUACIÓN HEPÁTICA ADICIONAL

- Ecografía hepática
- Elastografía: procedimiento no invasivo para estudiar el hígado

Su médico puede considerar otras pruebas, su estilo de vida y su compromiso con el seguimiento.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

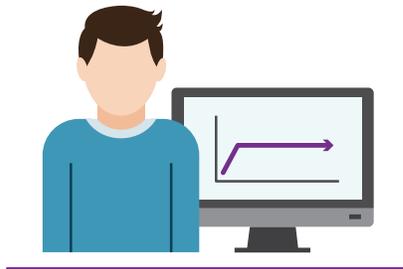
Es posible que haya pequeñas cantidades de HEMGENIX en la sangre, el semen y otros materiales excretados/segregados, y se desconoce cuánto tiempo dura esto. No debe donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes después de recibir HEMGENIX.



3

DOSIS ÚNICA

HEMGENIX es una infusión i.v. de dosis única que se administra durante una sola cita en un centro de administración.



4

REGISTRAR EL PROGRESO

Hable con su médico sobre su plan posterior al tratamiento.

ANÁLISIS DE SANGRE 1 VEZ A LA SEMANA

 DURANTE LOS PRIMEROS

3 MESES

- Durante los primeros 3 meses después del tratamiento, su médico monitoreará semanalmente los resultados de sus niveles de enzimas hepáticas y sus niveles de actividad del factor IX en un laboratorio que sea de su conveniencia.
- Después de los 3 meses, es posible que su médico continúe haciendo un seguimiento de sus niveles de enzimas hepáticas, según su criterio.
- Si el sangrado no está controlado o su nivel de actividad del factor IX disminuye, el médico puede comprobar si tiene inhibidores del factor IX.

COMENZAR CON
HEMGENIX



HEMGENIX
ConnectSM

APOYO EN CADA PASO



Un equipo dedicado, incluido un navegador de recursos para el paciente y un gerente de casos de CSL.



Evaluación 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.*



Hay servicios de logística y asistencia disponibles para los traslados a las citas obligatorias.



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

*Consulte los términos y condiciones completos en cslbehring.com/patients/support-and-assistance.

Muchas compañías de seguros de EE. UU. cubren HEMGENIX[†]

HEMGENIX Connect debe evaluar a los planes individuales para conocer los detalles de la cobertura.[‡]

“HEMGENIX Connect me alivió mucho el estrés. Realmente pude sentarme y relajarme, ser paciente y ellos se ocupaban de todo”.

— Michael, paciente real que recibió HEMGENIX.

[†]Datos proporcionados por Managed Markets Insight & Technology (MMIT). Consultado el 13 de mayo de 2024.

[‡]Sujeto a los términos y condiciones del Programa de asistencia para el copago. cslbehring.com/patients/support-and-assistance.



Inscríbese en HEMGENIX Connect hoy mismo.

HEMGENIXConnectEnroll.com

o llame al 1-833-436-0021,

de lunes a viernes, de 8 A. M. a 8 P. M., hora del este.

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;
- tienen o tuvieron un sangrado potencialmente mortal; 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 dan positivo para los 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. El tratamiento para las enzimas hepáticas elevadas podría 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. Entre los síntomas, se pueden incluir opresión 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 de 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 o llame al 1-800-FDA-1088.

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

HEMGENIX PUEDE ELIMINAR LA PROFILAXIS DE SU VIDA

AL PERMITIRLE PRODUCIR SU PROPIO FACTOR IX

¡COMIENCE CON HEMGENIX HOY MISMO!



El 94 %

DE LAS PERSONAS ELIMINÓ LA PROFILAXIS CON EL FACTOR IX Y SE MANTUVO SIN PROFILAXIS*

El 94 %

DE LAS PERSONAS QUE RESPONDIERON AL TRATAMIENTO MANTUVO NIVELES FIJOS DE LEVES A NORMALES†

\$0 DE GASTO DE BOLSILLO para la mayoría de las personas con seguro comercial‡

*Dos pacientes no pudieron interrumpir la profilaxis de rutina. Durante los meses 7 a 18, otro paciente más recibió profilaxis desde el día 396 hasta el día 534 (aproximadamente 20 semanas).

†Se han observado niveles elevados del factor IX anualmente. Cuarenta y nueve de los 52 pacientes con respuesta favorable presentaron niveles del factor de leves a normales a los 2 años.

‡Sujeto a los términos y condiciones del Programa de asistencia para el copago. csllbehring.com/patients/support-and-assistance.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

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.

Consulte la información importante de seguridad en la página 13 y la información de prescripción completa que se adjunta.

CSL Behring

HEMGENIX es fabricado por uniQure Inc. y distribuido por CSL Behring LLC.

HEMGENIX® es una marca comercial registrada de CSL Behring LLC.

HEMGENIX ConnectSM es una marca de servicios de CSL Behring LLC.

©2025 CSL Behring LLC 1020 First Avenue, PO Box 61501, King of Prussia, PA 19406-0901, EE. UU.

www.CSLBehring.com www.HEMGENIX.com EE. UU.-HGX-0966-ENE25

 **HEMGENIX®**
etranacogene dezaparvovec-drlb

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 dezaparvec-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.

POSOLÓGIA 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 2×10^{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 1×10^{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.

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 POSOLÓGIA 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®

(etranacogene dezaparvec-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 2×10^{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 (2×10^{13} cg/kg) dividida por la cantidad de copias genómicas por ml de la solución de HEMGENIX (1×10^{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 acilonitrilo butadieno estireno (methyl methacrylate acrylonitrile butadiene styrene); PE = polietileno; PP = polipropileno; PVC = cloruro de polivinilo (polyvinyl chloride); TOTM = trietil trimetilato; 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 acrílonitrilo butadieno estireno; PES = polietersulfona; 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 1×10^{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 periodo 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 creatina 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 2×10^{13} 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 creatina 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. Veintiún 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 1×10^{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 x 10¹³ 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 (mín., 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; mín. = 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 5×10^{12} (N = 5) y 2×10^{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* [B.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-F9m1Dws*). La administración intravenosa del predecesor de HEMGENIX en niveles de dosis que oscilaron entre 5×10^{11} y 2.3×10^{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 5×10^{13} cg/kg (el nivel de dosis máximo administrado) en ratones sanos y 9×10^{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 5×10^{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 9×10^{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 2×10^{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)

	Período de preinclusión ^a	Meses 7 a 18 ^b después del tratamiento con HEMGENIX
Todos los sangrados	136	96 ^c
Tiempo de seguimiento (años-persona)	33	52
TAS ajustada media (IC del 95%) ^d	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) ^e	50 (37 %)	14 (26 %)
Recuento de sangrados articulares observados (proporción de sangrados totales) ^e	77 (57 %)	19 (35 %)

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

^a 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.

^b 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.

^c Se imputó una TAS de 20 para el período en el que tres sujetos recibieron profilaxis continua.

^d 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.

^e 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 1×10^{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 (con licencia de uniQure)