

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BEQVEZ 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ genomów wektora/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Fidanakogen elaparwówek jest produktem leczniczym do terapii genowej, składającym się z rekombinowanego kapsydu wirusa wytworzonego na bazie genomu naturalnie występującego wirusa związanego z adenowirusem serotypu Rh74 (AAVRh74var), stanowiącego opakowanie dla materiału genetycznego wirusa, zawierającego transgen ludzkiego czynnika krzepnięcia IX (FIX) zmodyfikowany w taki sposób, aby stanowił wariant o wysokiej aktywności czynnika IX (Padua), o nazwie FIX-R338L.

Fidanakogen elaparwówek jest wytwarzany w ludzkich embrionalnych komórkach nerkowych metodą rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy mililitr fidanakogenu elaparwówek zawiera 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ genomów wektora (ang. *vector genome*, vg).

Każda fiolka zawiera ekstrahowalną objętość wynoszącą 1 ml.

Informacje o składzie ilościowym produktu leczniczego, dotyczące rzeczywistego stężenia i obliczania dawki dla pacjenta, znajdują się w arkuszu informacyjnym dla serii (ang. *Lot Information Sheet*, LIS), załączonym do produktu leczniczego do zastosowania terapeutycznego.

Całkowita liczba fiolek w każdym opakowaniu odpowiada wymaganemu dawkowaniu dla danego pacjenta, w zależności od masy ciała pacjenta oraz rzeczywistego stężenia (patrz punkty 4.2 i 6.5).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 4,55 mg sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko brązowego roztwór o pH 6,8–7,8 i osmolarności około 348 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BEQVEZ jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej i umiarkowanie ciężkiej hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów bez inhibitorów czynnika IX w wywiadzie oraz bez wykrywalnych przeciwciał przeciwko serotypowi Rh74 wariantu AAV.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone w specjalistycznej placówce leczniczej, przez lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii. Zaleca się, aby niniejszy produkt leczniczy podawany był w ośrodku, w którym dostępny jest personel oraz sprzęt do leczenia możliwych reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.4).

Przed infuzją fidanakogenu elaparwówek należy podać profilaktyczną dawkę czynnika IX (patrz punkt 4.4).

Wybór pacjentów

Kwalifikacja do leczenia powinna zostać potwierdzona w ciągu 8 tygodni przed infuzją na podstawie następujących wyników badań:

- ujemny wynik badania na obecność przeciwciał AAVRh74var za pomocą testu do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostic*, IVD) oznaczonego znakiem CE, zgodnie z przeznaczeniem. Jeżeli IVD ze znakiem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny, zwalidowany test.
- brak istotnej klinicznie choroby wątroby (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).
- ujemny wywiad w kierunku inhibitorów czynnika IX oraz wynik badania na obecność tych inhibitorów wynoszący < 0,6 jednostki Bethesda (ang. *Bethesda units*, BU).
- brak aktywnych zakażeń, zarówno ostrych (takich jak ostre zakażenia dróg oddechowych lub ostre zapalenie wątroby), jak i niekontrolowanych przewlekłych [takich jak aktywne przewlekłe zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C lub zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)] (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego BEQVEZ jest jednorazowa dawka 5×10^{11} genomów wektora na kilogram masy ciała (vg/kg mc.).

Aby określić dawkę dla danego pacjenta, należy wykonać następujące obliczenia:

Obliczanie dawki według masy ciała pacjenta

Dawka produktu leczniczego BEQVEZ jest ustalana na podstawie wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) pacjenta w kg/m².

Tabela 1. Dostosowanie dawki do masy ciała pacjenta według BMI

BMI pacjenta	Dostosowanie dawki do masy [kg] ciała pacjenta
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	masa ciała do ustalenia dawki = rzeczywista masa ciała
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Obliczyć za pomocą następującego wzoru: masa [kg] ciała do ustalenia dawki = $30 \text{ kg/m}^2 \times (\text{wzrost [m]})^2$

Uwaga:

- Pośrednie obliczenie dla wzrostu (m^2) NIE powinno być zaokrąglane.
- Masę ciała do ustalenia dawki należy zaokrąglić do 1. miejsca po przecinku.

Obliczenie objętości dawki dla danego pacjenta, w mililitrach (ml)

Masa ciała do ustalenia dawki w kilogramach [kg] $\times$ dawka docelowa na kilogram ($5 \times 10^{11} \text{ vg/kg}$)
= dawka w vg, która ma zostać podana

Dawka w vg do podania $\div$ rzeczywiste stężenie (vg/ml)* = objętość dawki dla pacjenta, w ml

* Informacje dotyczące rzeczywistego stężenia vg w fiołce znajdują się w dołączonym arkuszu LIS.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fidanakogenu elaparwówek u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Fidanakogen elaparwówek jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby lub zaawansowaną marskością wątroby (patrz punkt 4.3) i nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z innymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci zakażeni wirusem HCV/HBV/HIV

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i (lub) zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z kontrolowanym zakażeniem HIV oraz aktywnym zakażeniem HCV i HBV w wywiadzie (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego BEQVEZ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek (kreatynina $> 2,0 \text{ mg/dl}$).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fidanakogenu elaparwówek u pacjentów w wieku ≥ 63 lat. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fidanakogenu elaparwówek u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Produkt leczniczy BEQVEZ podaje się we wlewie dożylnym, w jednorazowej dawce, przez około 60 minut w odpowiedniej objętości wlewu (patrz punkt 6.6).

Nie należy podawać w postaci szybkiego wlewu dożylnego ani bolusa. W przypadku reakcji na wlew podczas podawania należy zmniejszyć jego szybkość lub go przerwać w celu zapewnienia, że lek będzie tolerowany przez pacjenta. Jeśli wlew zostanie wstrzymany, można go wznowić z mniejszą szybkością po ustąpieniu tej reakcji (patrz punkt 4.4).

Przed podaniem należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada unikalnym danym pacjenta (tj. numerowi serii) umieszczonym na fiolkach, opakowaniach wewnętrznych i zewnętrznych oraz w załączonych dokumentach. Całkowita liczba przeznaczonych do podania fiolek musi także zostać sprawdzona z dotyczącymi danego pacjenta informacjami w arkuszu LIS.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, podawania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia na działanie oraz usuwania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Aktywne zakażenia, zarówno ostre, jak i niekontrolowane przewlekłe (patrz punkt 4.4).

Zaawansowane zwłóknienie wątroby lub zaawansowana marskość wątroby (patrz punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Istniejące przeciwciała przeciwko AAVRh74var

Wytwarzanie przeciwciał przeciwko AAVRh74var może nastąpić po ekspozycji na wirusa bardzo podobnego do wirusa zmodyfikowanego. Przed podaniem produktu leczniczego BEQVEZ należy wykazać brak przeciwciał przeciw AAVRh74var za pomocą odpowiednio zwalidowanego testu (patrz punkty 4.1 i 4.2). Zaleca się, aby pacjenci otrzymali dawkę produktu leczniczego tak szybko, jak to możliwe (np. w ciągu 8 tygodni), po badaniu potwierdzającym brak przeciwciał przeciw AAVRh74var.

Ocena stanu wątroby i dróg żółciowych przed leczeniem

Podczas oceny stanu wątroby i dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić brak istotnej klinicznie choroby wątroby i dróg żółciowych, zdefiniowanej którymkolwiek z poniższych kryteriów:

- aktywność transaminazy alaninowej (AlAT), transaminazy asparaginianowej (AspAT) lub fosfatazy alkalicznej (ALP) $> 2 \times$ górna granica normy (GGN), przy czym do interpretacji zmienności w czasie (najwyżej w ciągu 4 tygodni) mogą być wymagane co najmniej 2 odczyty
- stężenie bilirubiny $> 1,5 \times$ GGN (najwyżej w ciągu 4 tygodni)
- istniejąca koagulopatia związana z wątrobą, hipalbuminemia, utrzymująca się żółtaczka, marskość wątroby, aktywne wirusowe zapalenie wątroby
- nadciśnienie wrotne, splenomegalia lub encefalopatia wątrobowa w wywiadzie
- ujemny wynik oceny zwłóknienia wątroby (najwyżej 3 miesiące przed podaniem infuzji)

W razie nieprawidłowości w badaniach radiologicznych wątroby i (lub) utrzymującej się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych zaleca się rozważenie konsultacji z hepatologiem w celu oceny możliwości podawania pacjentowi produktu leczniczego BEQVEZ.

Pacjenci z aktywnymi zakażeniami, zarówno ostrymi, jaki i niekontrolowanymi przewlekłymi

Brak jest doświadczenia klinicznego w podawaniu fidanakogenu elaparwówek pacjentom z ostrymi zakażeniami (na przykład ostrym zakażeniem układu oddechowego lub ostrym zapaleniem wątroby) lub niekontrolowanymi zakażeniami przewlekłymi (na przykład aktywnym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B). Istnieje prawdopodobieństwo, że takie ostre lub niekontrolowane zakażenia mogą wpływać na odpowiedź pacjenta na fidanakogen elaparwówek i zmniejszać jego skuteczność i (lub) powodować działania niepożądane. W związku z tym stosowanie fidanakogenu elaparwówek u pacjentów z takimi zakażeniami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ostrych albo niekontrolowanych aktywnych zakażeń przewlekłych, leczenie fidanakogenu elaparwówek należy odłożyć do czasu ustąpienia zakażenia lub do momentu, gdy zakażenie będzie skutecznie kontrolowane.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z kontrolowanym zakażeniem wirusem HIV, leczonych fidanakogenu elaparwówek.

Reakcje związane z infuzją

W trakcie infuzji fidanakogenu elaparwówek lub wkrótce po jej zakończeniu istnieje ryzyko reakcji związanych z infuzją, w tym reakcji nadwrażliwości i anafilaksji. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem reakcji na infuzję przez cały okres wlewu i co najmniej przez 3 godziny po jego zakończeniu. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości wlewu, w celu zapewnienia tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. Podejrzenie reakcji na infuzję wymaga spowolnienia lub niezwłocznego przerwania wlewu (patrz punkt 4.2). W oparciu o ocenę kliniczną, leczenie reakcji na infuzję należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania w przypadku reakcji alergicznych, włącznie z zaprzestaniem podawania produktu leczniczego i (lub) wdrożeniem odpowiedniego leczenia.

Aby zminimalizować ryzyko ostrych reakcji nadwrażliwości, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów reakcji związanych z infuzją oraz ostrych lub opóźnionych reakcji nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych podmiotowych i przedmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości i doradzić im, aby skontaktowali się z lekarzem i (lub) w nagłym wypadku natychmiast zwrócili się o pomoc, jeśli dojdzie do reakcji związanej z infuzją.

Odstawienie koncentratów czynnika IX

Po infuzji fidanakogenu elaparwówek pacjenci powinni przerwać profilaktykę czynnikiem IX, gdy wartość oznaczenia aktywności koagulacyjnej endogennego FIX (FIX:C) zostanie uznana za wystarczającą, aby zapobiec samoistnemu krwawieniu.

Monitorowanie aktywności czynnika IX i czynności wątroby

Po podaniu fidanakogenu elaparwówek może wystąpić przemijające i bezobjawowe zwiększenie aktywności transaminaz (patrz punkt 4.8). Chociaż nie ustalono jeszcze dokładnej etiologii zwiększenia tych wartości, uważa się, że zwiększone wartości wyników testów czynności wątroby (ang. *liver function test*, LFT), związane z reakcją układu odpornościowego, są wynikiem odpowiedzi wywołanej kapsydami AAV, prowadzącej następnie do lizy hepatocytów i stanu zapalnego.

Po podaniu fidanakogenu elaparwówek należy monitorować aktywność AlAT/AspAT i czynnika IX (patrz tabela 2). Rekomendowane jest monitorowanie aktywności fosfokinazy kreatynowej w celu oceny alternatywnych przyczyn zwiększenia aktywności AlAT (w tym leków lub środków potencjalnie

hepatotoksycznych, spożywania alkoholu lub forsownych ćwiczeń fizycznych). W odpowiedzi na zwiększenie aktywności transaminaz należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami, aby kontrolować czynność wątroby, jak również zapobiegać lub łagodzić potencjalne zmniejszenie ekspresji transgenów (patrz tabela 3 i tabela 4).

Celem monitorowania czynności wątroby oraz czynnika IX w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po podaniu produktu leczniczego BEQVEZ jest wykrycie zwiększenia aktywności transaminaz, które może sugerować lub towarzyszyć zmniejszonej aktywności czynnika IX i wskazywać na potrzebę rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami. Po pierwszych 6 miesiącach od podania produktu leczniczego BEQVEZ monitorowanie czynności wątroby i czynnika IX ma na celu ocenę stanu wątroby i ryzyka krwawień.

Tabela 2. Zalecane monitorowanie* czynności wątroby (AlAT i AspAT) i aktywności czynnika IX

Ramy czasowe	Częstotliwość monitorowania ^a
Od 1. do 12. tygodnia	Raz lub dwa razy na tydzień
Od 13. do 18. tygodnia	Raz na tydzień
Od 19. do 52. tygodnia (koniec 1. roku)	W 24., 32., 42. i 52. tygodniu
Od 2. do końca 3. roku ^b	Raz na kwartał
Od 4. do końca 6. roku	Dwa razy w roku
Po 6. roku	Raz na rok

* Zaleca się korzystanie, w miarę możliwości, z tego samego laboratorium do monitorowania przez cały czas, zwłaszcza w okresie podejmowania decyzji o leczeniu kortykosteroidami, aby zminimalizować wpływ zmienności międzylaboratoryjnej.

^a Podczas zmniejszania dawki kortykosteroidów zaleca się cotygodniowe monitorowanie, według wskazań klinicznych. Dostosowanie częstości monitorowania może być również wskazane, zależnie od indywidualnej sytuacji pacjenta.

^b Począwszy od 65. tygodnia

Zmienność testów na aktywność czynnika IX

W odniesieniu do monitorowania aktywności czynnika IX, wyniki z badania terenowego wykazują zróżnicowanie między laboratoriami w zakresie różnych odczynników jednoetapowych użytych w badaniu, zwłaszcza przy mniejszej aktywności czynnika IX (0,025 IU/ml). Wyniki te potwierdzają wcześniejsze dane, które pokazały różnice w aktywności czynnika IX pochodzącego z wariantu FIX-R338L transgeny, w różnych testach jednoetapowych oraz testach z substratem chromogennym, przy czym stale zwiększoną aktywność czynnika IX obserwowano w jednoetapowych testach na bazie krzemionki.

Zaleca się korzystanie, w miarę możliwości, z tego samego laboratorium (testy z substratem chromogennym lub testy jednoetapowe) do monitorowania aktywności czynnika IX w czasie, szczególnie w okresie podejmowania decyzji o leczeniu kortykosteroidami, by zminimalizować wpływ zmienności międzylaboratoryjnej.

Na podstawie badania *in vitro* stwierdzono, że transgeniczne białko wariantu FIX-R338L w próbkach osocza uczestników leczonych fidanakoginem elapawowek nie zakłócało wykrywania aktywności czynnika IX w zawierających go produktach pochodzących z osocza, rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym okresie półtrwania, które w znanej ilości wprowadzono do próbek osocza i oceniono za pomocą dwóch testów jednoetapowych (Actin FSL i SynthASil) oraz testu z substratem chromogennym przy użyciu Rox FIX. W badaniu nie oceniano rekombinowanych produktów czynnika IX, zmodyfikowanych glikolem (pegylowanych). Sugeruje się, by do oznaczania aktywności koagulacyjnej czynnika IX (FIX:C) w obecności (rekombinowanych) produktów zawierających czynnik IX nie używać badania czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) na bazie krzemionki; wskazówki dotyczące monitorowania podczas stosowania (rekombinowanych) produktów leczniczych zawierających czynnik IX można znaleźć w ich drukach informacyjnych.

Wdrożenie i stosowanie kortykosteroidów

W przypadku zaobserwowania zwiększenia aktywności transaminaz lub zmniejszenia aktywności czynnika IX należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami w celu utrzymania ekspresji transgenów przez transdukowane hepatocyty (patrz tabela 3 i tabela 4). Istnieją ograniczone dane dotyczące korzyści z rozpoczęcia nowego cyklu leczenia kortykosteroidami po pierwszych 6 miesiącach od podania produktu leczniczego BEQVEZ.

W tabeli 3 przedstawiono zalecany cykl zmniejszania dawki doustnych kortykosteroidów (tj. prednizonu/prednizolonu), które są terapią pierwszego wyboru w celu zahamowania nieprawidłowości wykrytych w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby. Zalecane jest zapoznanie się z drukami informacyjnymi produktu leczniczego zawierającego kortykosteroidy w celu uzyskania informacji o zagrożeniach i wymaganych środkach ostrożności. Wobec braku alternatywnej przyczyny zaburzeń, zdecydowanie zaleca się leczenie kortykosteroidami zapalenia wątroby wywołanego przez wektory, jeśli spełnione jest którekolwiek z poniższych kryteriów:

Zwiększenie aktywności transaminaz (AlAT i AspAT)

- $2 \times$ GGN transaminazy lub jednorazowe zwiększenie $\geq 1,5$ -krotności od ostatniej wartości uzyskanej przed infuzją (patrz punkt 4.2)
- kolejne zwiększenia

Zmniejszenie aktywności czynnika IX

- jednorazowe znaczące zmniejszenie, które mogłoby wywołać ryzyko krwawienia, niezwiązane z niedawną infuzją produktu leczniczego zawierającego egzogenne czynniki IX lub inhibitor czynnika IX
- kolejne zmniejszenia, jeśli wystąpią w ciągu pierwszych 120 dni po infuzji

Tabela 3. Zalecany schemat leczenia doustnymi kortykosteroidami

Harmonogram (schemat leczenia doustnymi kortykosteroidami)	Prednizolon/prednizon (mg/dobę)
1. tydzień	około 60 do 100 w zależności od masy ciała
2. tydzień	60*
3. tydzień	40
4. tydzień	30
5. tydzień	30
Dawka podtrzymująca do czasu powrotu AlAT/AspAT do wartości wyjściowych	20
Stopniowo zmniejszać dawkę po uzyskaniu wartości wyjściowych	Zmniejszać dawkę o 5 mg/dobę do osiągnięcia 10 mg/dobę, a następnie zmniejszać o 2,5 mg/tydzień do osiągnięcia 5 mg/dobę.

* Nie należy rozpoczynać stopniowego zmniejszania dawki prednizolonu/prednizonu do momentu, gdy aktywność AlAT i (lub) AspAT zmniejszy się w co najmniej 2 kolejnych badaniach laboratoryjnych lub powróci do wartości zbliżonych do wyjściowych (przed podaniem), a zmniejszenie aktywności czynnika IX się ustabilizuje.

Jeśli po pierwszym tygodniu leczenia doustnymi kortykosteroidami nie ma dowodów na ustąpienie zwiększonej aktywności transaminaz lub zmniejszenie aktywności czynnika IX, należy rozważyć zastosowanie skojarzonego schematu leczenia metyloprednizolonem podawanym doustnie i kortykosteroidami doustnymi oraz w razie potrzeby skonsultować się z hepatologiem (patrz tabela 4).

Tabela 4. Zalecany schemat leczenia dożylnymi i doustnymi kortykosteroidami w skojarzeniu

Harmonogram (schemat leczenia kortykosteroidami)	Prednizolon/prednizon podawany doustnie (mg/dobę)	Metyloprednizolon podawany dożylnie (mg/dobę)
od 1.* do 3. dnia	nie dotyczy (nd.)	1000
od 4. do 7. dnia	20	nd.
2. tydzień	60	nd.
3. tydzień	60	nd.
4. tydzień	40	nd.
5. tydzień	30	nd.
6. tydzień	30	nd.
7. tydzień	20	nd.
8. tydzień	10	nd.
9. tydzień	5	nd.

* Dzień 1 eskalacji leczenia

Monitorowanie rozwoju inhibitorów czynnika IX

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z wykrywalnymi inhibitorami czynnika IX, u których stosowano fidasakogen elapawowek. Produkt leczniczy BEQVEZ nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z inhibitorami czynnika IX w wywiadzie (patrz punkt 4.1).

Pacjentów należy monitorować, poddając ich odpowiednim obserwacjom klinicznym oraz kierując ich na badania laboratoryjne pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika IX po podaniu produktu leczniczego BEQVEZ. Gdy krwawienie nie jest kontrolowane lub aktywność czynnika IX w osoczu zmniejsza się, należy wykonać test wykrywający inhibitory czynnika IX.

Ryzyko nowotworów złośliwych wskutek integracji wektora z DNA komórek organizmu

Ponieważ istnieje teoretyczne ryzyko transformacji prowadzącej do rozwoju nowotworu złośliwego w wyniku integracji wektora AAV z DNA komórek gospodarza, należy rozważyć regularne długoterminowe monitorowanie pacjentów (patrz podpunkt dotyczący obserwacji długoterminowych).

Zaleca się, aby pacjenci ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka raka wątrobowokomórkowego (w tym zwłóknieniem wątroby, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub B, niealkoholowym stłuszczeniem wątroby) byli regularnie poddawani badaniom ultrasonograficznym wątroby i monitorowani pod kątem zwiększonego stężenia alfa-fetoproteiny (AFP), raz w roku przez co najmniej 5 lat, po podawaniu produktu leczniczego BEQVEZ (patrz punkt 4.3).

Jeśli u pacjenta wystąpi nowotwór złośliwy, lekarz prowadzący powinien skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobierania od pacjentów próbek wymaganych do badania potencjalnej integracji wektorów oraz analizy miejsca integracji.

Środki ostrożności związane z wydalaniem DNA transgenu

Pacjentów płci męskiej należy poinformować o konieczności stosowania antykoncepcji przez nich lub przez ich partnerki w wieku rozrodczym. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego BEQVEZ u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy BEQVEZ może być przenoszony na osoby inne niż pacjent poddawany leczeniu poprzez wydaliny i wydzieliny pacjenta (patrz punkt 5.2). Przejściowe wydalanie wektora terapii genowej opartej na AAV, która jest podawana dożylnie, następuje głównie przez mocz, a w pewnym stopniu także przez ślinę i śluz.

Aby zminimalizować ryzyko transmisji na inne osoby, pacjenci powinni być poinstruowani o właściwej higienie rąk w przypadku bezpośredniego kontaktu z własnymi wydzielinami lub wydaliniami.

Te środki ostrożności powinny być przestrzegane przez 6 miesięcy po infuzji produktu leczniczego BEQVEZ, szczególnie przez pacjentów mających bliski kontakt z kobietami w ciąży lub osobami z niedoborem odporności.

Ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

U pacjentów z hemofilią B i czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie, takimi jak: choroby układu krążenia lub choroby kardiometaboliczne, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, podeszły wiek – ryzyko tworzenia zakrzepów po zakończeniu leczenia może być większe.

Przed podaniem fidanakogenu elaparwówek i po jego podaniu, pacjentów należy poddać ocenie pod kątem czynników ryzyka zakrzepicy i ogólnych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Na podstawie uzyskanego poziomu aktywności czynnika IX, pacjentom należy udzielić odpowiednich informacji, w zależności od ich indywidualnego stanu zdrowia. Pacjenci powinni natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli zaobserwują u siebie objawy mogące wskazywać na zdarzenie zakrzepowe.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Do badań klinicznych dotyczących stosowania fidanakogenu elaparwówek nie włączano pacjentów z obniżoną odpornością, w tym pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu w ciągu 30 dni przed infuzją fidanakogenu elaparwówek.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego u tych pacjentów. Stosowanie go u pacjentów z obniżoną odpornością opiera się na ocenie lekarza, z uwzględnieniem ogólnego stanu zdrowia pacjenta i możliwości stosowania kortykosteroidów po zakończeniu leczenia fidanakogেনem elaparwówek.

Stosowanie koncentratów czynnika IX lub środków hemostatycznych po zakończeniu leczenia fidanakogেনem elaparwówek

Po podaniu fidanakogenu elaparwówek:

- Koncentraty czynnika IX / środki hemostatyczne mogą być stosowane w ramach postępowania okołoooperacyjnego oraz w przypadku procedur inwazyjnych, zabiegów chirurgicznych, urazów lub krwawień, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia hemofilii i w oparciu o aktualny poziom aktywności czynnika IX u danego pacjenta.
- Jeśli u pacjenta aktywność czynnika IX stale wynosi ≤ 2 IU/dl i występują nawracające epizody samoistnych krwawień, lekarze powinni rozważyć zastosowanie koncentratów czynnika IX w celu zminimalizowania takich epizodów, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia hemofilii. Stawy docelowe należy leczyć według odpowiednich wytycznych.

Podczas monitorowania aktywności hemostatycznej pacjenta należy postępować zgodnie z punktem 4.4, w którym wyszczególniono badania laboratoryjne po infuzji produktu leczniczego BEQVEZ.

Powtórne leczenie i wpływ na inne terapie z AAV

Nie wiadomo jeszcze, czy lub pod jakimi warunkami można powtórzyć terapię fidanakogেনem elaparwówek, oraz w jakim stopniu powstałe endogenne przeciwciała reagujące krzyżowo mogą

wchodzić w interakcje z kapsydami wektorów AAV stosowanych w innych terapiach genowych, potencjalnie wpływając na ich skuteczność leczenia.

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni tym produktem leczniczym nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych. Informację tę zawarto w karcie pacjenta, którą należy mu wydać po zakończeniu leczenia.

Obserwacja długoterminowa

Oczekuje się, że pacjenci zostaną wpisani do rejestru umożliwiającego obserwację chorych na hemofilię przez 15 lat po infuzji, co pozwoli lepiej poznać bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania tej terapii genowej.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, co znaczy, że ten produkt leczniczy jest „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy BEQVEZ będzie rozcieńczany roztworami zawierającymi sód (patrz punkt 6.6) i należy to rozpatrywać w odniesieniu do całkowitej ilości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Hepatotoksyczne produkty lecznicze lub substancje

Doświadczenie ze stosowaniem fidanakogenu elaparwówek u pacjentów otrzymujących hepatotoksyczne produkty lecznicze lub stosujących substancje hepatotoksyczne jest ograniczone. Należy zachować ostrożność przy podawaniu potencjalnie hepatotoksycznych substancji leczniczych, ziołowych suplementów diety i alkoholu u pacjentów leczonych fidanakogেনem elaparwówek, ponieważ jego skuteczność może się zmniejszyć, a ryzyko ciężkich reakcji ze strony wątroby zwiększyć.

Przed podaniem fidanakogenu elaparwówek należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych u pacjenta produktów leczniczych w celu ustalenia, czy należy je zmodyfikować, aby zapobiec możliwym przewidywanym interakcjom. Po podaniu fidanakogenu elaparwówek należy monitorować przyjmowane przez pacjenta leki, zwłaszcza w ciągu pierwszego roku, jak również ocenić, w oparciu o stan wątroby i ryzyko, czy istnieje konieczność zmiany stosowanych jednocześnie produktów leczniczych. Po wdrożeniu nowego leku zaleca się dokładne monitorowanie aktywności ALAT i czynnika IX (np. raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc) w celu oceny potencjalnego wpływu na oba te parametry.

Interakcje z produktami leczniczymi mogącymi zmniejszać lub zwiększać stężenie kortykosteroidów w osoczu

Produkty lecznicze mogące zmniejszać lub zwiększać stężenie kortykosteroidów w osoczu (np. będące induktorami lub inhibitorami cytochromu P450 3A4) mogą zmniejszać skuteczność schematu leczenia kortykosteroidami lub nasilać ich działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Szczepienia

Przed infuzją fidanakogenu elaparwówek należy potwierdzić, że szczepienia pacjenta są aktualne.

Może zaistnieć potrzeba skorygowania harmonogramu szczepień w celu uwzględnienia jednoczesnego leczenia immunomodulującego. W trakcie leczenia immunomodulującego pacjentom nie należy podawać żywych szczepionek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie przeprowadzono dedykowanych badań na zwierzętach, dotyczących płodności oraz rozwoju zarodka i płodu, w celu ustalenia, czy stosowanie tego produktu u kobiet w wieku rozrodczym oraz w okresie ciąży może być szkodliwe dla noworodka (teoretyczne ryzyko integracji wektora wirusowego z komórkami płodu wskutek transmisji pionowej). Ponadto brak dostępnych danych, aby zalecić określony czas stosowania środków antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym. W związku z tym produkt leczniczy BEQVEZ nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym.

Antykoncepcja po zastosowaniu produktu leczniczego u mężczyzn

Przez 6 miesięcy po podaniu fidanakogenu elaparwówek pacjenci w wieku rozrodczym oraz ich partnerki w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży lub odłożyć plany związane z ciążą, stosując antykoncepcję barierową i unikać kontaktu z nasieniem. Mężczyźni leczeni fidanakogেনem elaparwówek nie mogą być dawcami nasienia, aby zminimalizować ryzyko ojcowskiej transmisji do linii germinalnej (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu tego produktu leczniczego na reprodukcję zwierząt. Nie zaleca się stosowania fidanakogenu elaparwówek u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fidanakogen elaparwówek przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Nie należy stosować produktu leczniczego BEQVEZ u kobiet w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat wpływu fidanakogenu elaparwówek na płodność kobiet lub mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Infuzja fidanakogenu elaparwówek może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwe działania niepożądane, takie jak bóle i zawroty głowy występujące krótko po podaniu fidanakogenu elaparwówek, pacjentom należy zalecić ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, do momentu, kiedy będą mieć pewność, że ten produkt leczniczy nie wpływa na nich w sposób niekorzystny (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu tego produktu leczniczego było zwiększenie aktywności transaminaz (43,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania fidanakogenu elaparwówek oceniano w 2 otwartych badaniach klinicznych z udziałem 60 pacjentów, którzy otrzymali zalecaną dawkę (5×10^{11} genomów wektora/kg). Działania niepożądane zidentyfikowane podczas stosowania fidanakogenu elaparwówek przedstawiono w tabeli 5.

Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz ich częstością. Kategorie częstości występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy działań niepożądanych o podanej częstości uszeregowano je w kolejności od najcięższego.

Tabela 5. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych fidanakogenu elaparwówek

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w jamie brzusznej ^{**} , nudności	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności transaminaz [*]	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, astenia	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często

* Obejmuje terminy: wzrost aktywności transaminazy alaninowej (AlAT), wzrost aktywności transaminazy asparaginianowej (AspAT), wzrost aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, wzrost aktywności transaminaz.

** Obejmuje: ból w jamie brzusznej i ból w nadbrzuszu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby

U czterdziestu trzech z 60 (71,7%) pacjentów wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT, a u 44 z 60 (73,3%) zwiększenie aktywności AspAT. U trzydziestu siedmiu z 60 (61,7%) pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT odnotowano też zwiększenie aktywności AspAT. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zwiększenia aktywności AlAT wyniosła 39 dni (przedział: od 2 do 2186 dni), a mediana czasu do ustąpienia pierwszego zwiększenia aktywności AlAT wynosiła 13 dni (przedział: od 4 do 1373 dni). Wszystkie epizody zwiększenia aktywności AlAT (52/52) u wszystkich uczestników (36/36), które rozpoczęły się w ciągu 120 dni od infuzji fidanakogenu elaparwówek, ustąpiły. Trzydziestu jeden uczestników miało 58 epizodów zwiększenia aktywności AlAT po 120. dniu, a 83% epizodów ustąpiło przed zakończeniem gromadzenia danych. Jedynie u 3 pacjentów wyniki aktywności utrzymywały się > GGN.

Trzydziestu jeden z 60 (51,7%) pacjentów otrzymywało kortykosteroidy. Średni czas do rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów wynosił 46 dni. Średni czas leczenia kortykosteroidami wynosił 112 dni (zakres: od 41 do 276 dni). Wśród osób, które otrzymywały kortykosteroidy (n = 31), u żadnej nie doszło do zwiększenia aktywności AlAT ani do zwiększenia stężenia bilirubiny stopnia 3 lub wyższego, jak pokazano niżej w tabeli 6.

Tabela 6. Liczba (%) pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT lub stężeniem bilirubiny i zmianą stopnia zwiększonej aktywności między okresem przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami a okresem po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami

	N = 31* n (%)		
Zwiększenie aktywności AlAT $\geq$ stopnia 3 przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami[^]	0 (0%)		
Zwiększenie aktywności AlAT $\geq$ stopnia 3 po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami^{&}	0 (0%)		
Zwiększenie stężenia bilirubiny $\geq$ stopnia 3. przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami[^]	0 (0%)		
Zwiększenie stężenia bilirubiny $\geq$ stopnia 3. po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami^{&}	0 (0%)		
	Po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami^{&}		
Przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami	Prawidłowa	Stopień 1	Stopień 2
Zwiększenie aktywności AlAT			
Prawidłowa	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0
Stopień 1	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
Stopień 2	1 (3,2%)	0	0
Zwiększenie stężenia bilirubiny			
Prawidłowe	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
Stopień 1	0	0	0

* Uczestnicy, którzy otrzymywali kortykosteroidy.

[^] Ostatnie wyniki badań enzymów wątrobowych: aktywności AlAT i stężenia bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami.

[&] Szczytowe wyniki badań enzymów wątrobowych: aktywności AlAT i stężenia bilirubiny po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami

Stopnie zwiększonej aktywności AlAT według CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*): Stopień 1: $> \text{GGN}$ do $3,0 \times \text{GGN}$, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; od $1,5$ do $3,0 \times$ wartość wyjściowa, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa. Stopień 2: $> 3,0$ do $5,0 \times \text{GGN}$, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; $> 3,0$ do $5,0 \times$ wartość wyjściowa, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa. Stopień 3: $> 5,0$ do $20,0 \times \text{GGN}$, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; $> 5,0$ do $20,0 \times$ wartość wyjściowa, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa. Stopień 4: $> 20,0 \times \text{GGN}$, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; $> 20,0 \times$ wartość wyjściowa, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa.

Stopnie zwiększonego stężenia bilirubiny według CTCAE: stopień 1: $> \text{GGN}$ do $1,5 \times \text{GGN}$, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; od $1,0$ do $1,5 \times$ wartość wyjściowa, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa; stopień 2: $> 1,5$ do $3,0 \times \text{GGN}$, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; $> 1,5$ do $3,0 \times$ wartość wyjściowa, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa; stopień 3: $> 3,0$ do $10,0 \times \text{GGN}$, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; $> 3,0$ do $10,0 \times$ wartość wyjściowa, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa; stopień 4: $> 10,0 \times \text{GGN}$, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa; $> 10,0 \times$ wartość wyjściowa, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa.

Immunogenność

Stosowanie fidanakogenu elaparwówek może wytworzyć odporność w postaci neutralizujących przeciwciał przeciwko kapsydowi wektora, transgenowi (czynnikiowi IX pochodzenia wirusowego) oraz w postaci odpowiedzi komórkowej przeciwko transdukowanym komórkom wytwarzającym czynnik IX.

Podczas badań klinicznych nad fidanakogenem elaparwówek u żadnego pacjenta nie rozwinęły się inhibitory czynnika IX. Aktualnie brak danych dotyczących skuteczności fidanakogenu elaparwówek u pacjentów z inhibitorami czynnika IX w wywiadzie.

Po podaniu fidanakogenu elaparwówek u wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał neutralizujących, obserwowano utrzymujące się zwiększenie ilości neutralizujących przeciwciał anty-AAVRh74var. W badaniu klinicznym III fazy średnia wartość miana neutralizujących przeciwciał anty-AAVRh74var w 52. tygodniu wyniosła 28 531,10 i pozostawała zasadniczo zwiększona w 156. tygodniu.

Pacjentów leczonych fidanakogenem elaparwówek badano pod kątem komórkowej odpowiedzi immunologicznej na ogólną pulę kapsydu i ogólną pulę czynnika IX za pomocą testu IFN- γ ELISpot. Wyniki testu ELISpot nie wykazały tendencji w zakresie domniemanej odpowiedzi limfocytów T (na podstawie dodatniego wyniku testu ELISpot), jako funkcji czasu, w okresie 1 roku po infuzji, ani w badaniach klinicznych III fazy, ani I/II fazy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania fidanakogenu elaparwówek. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną i monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym z zakresu chemii klinicznej i hematologii) pod kątem ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej (patrz punkt 4.4). W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i wspomagające, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: **jeszcze nieprzypisany**

Mechanizm działania

Fidanakogen elaparwówek jest przeznaczony do terapii genowej, opracowany w celu wprowadzenia funkcjonalnej kopii genu kodującego wysokiej aktywności wariant Padua czynnika IX (FIX-R338L) do transdukowanych komórek, aby wyeliminować monogenową przyczynę hemofilii B.

Fidanakogen elaparwówek to niereplikujący się rekombinowany wektor AAV, który wykorzystuje kapsyd AAVRh74var w celu dostarczenia stabilnego transgenu ludzkiego czynnika IX. Kapsyd AAVRh74var jest zdolny do transdukcji hepatocytów, naturalnego miejsca syntezy czynnika IX. Gen czynnika IX, obecny w fidanakogenie elaparwówek, został tak opracowany, aby rezydował głównie jako episomalny DNA w transdukowanych komórkach, a ekspresja transgenu jest napędzana przez promotor swoisty dla wątroby, co daje swoistą dla tkanki, ciągłą i trwałą ekspresję białka czynnika IX.

Terapia fidanakogenu elaparrowek prowadzi do uzyskania mierzalnej aktywności czynnika krzepnięcia IX pochodzącego z wektora.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność fidanakogenu elaparrowek oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu III fazy (C0371002, N = 45). Do badania włączono dorosłych pacjentów płci męskiej w wieku od 18 do 62 lat, z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B (aktywność czynnika IX $\leq 2\%$), u których nie występowały przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko AAVRh74var i którzy otrzymali jedną dawkę fidanakogenu elaparrowek we wlewie dożylnym, wynoszącą 5×10^{11} vg/kg masy ciała. Pacjenci będą poddawani obserwacji po zakończeniu infuzji przez 6 lat. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie wstępne, trwające co najmniej 6 miesięcy, co pozwoliło na zebranie wyjściowych danych dotyczących krwawień oraz infuzji. Podczas tego badania pacjenci byli poddawani profilaktycznemu leczeniu, zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania. Dane te posłużyły jako kontrola do porównania z danymi dotyczącymi skuteczności po infuzji fidanakogenu elaparrowek.

Z badania wykluczono pacjentów z aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, aktywnością AlAT/AspAT/ALP $> 2 \times \text{GGN}$, stężeniem bilirubiny $> 1,5 \times \text{GGN}$, niestabilną chorobą wątroby lub dróg żółciowych oraz znacznym zwłóknieniem wątroby. Trzydziestu trzech z 45 (73,3%) pacjentów było rasy białej, 7 (15,6%) rasy azjatyckiej, 1 (2,2%) rasy czarnej lub Afroamerykanami, a w przypadku 4 (8,9%) nie zgłoszono pochodzenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualised bleeding rate*, ABR) dla wszystkich krwawień (leczonych i nieleczonych), od 12. tygodnia do 15. miesiąca, w porównaniu ze standardowym schematem profilaktycznej terapii zastępczej czynnikiem IX, porównując dane przed infuzją fidanakogenu elaparrowek oraz po infuzji.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały roczny wskaźnik krwawień (ABR) dla krwawień leczonych, roczny wskaźnik infuzji (ang. *annualised infusion rate*, AIR) czynnika IX pochodzenia egzogenego oraz roczne zużycie czynnika IX (FIX). Wszystkie te dane były gromadzone od 12. tygodnia do 15. miesiąca. Aktywność czynnika IX pochodzącego z wektora przedstawiono do 36 miesięcy.

ABR i roczne zużycie czynnika IX pochodzenia egzogenego

Wartość $\text{ABR}_{\text{total}}$ uzyskana w okresie wstępnym, przed infuzją wektora, gdy pacjenci byli poddawani rutynowemu schematowi terapii profilaktycznej, wyniosła 4,50 (95% CI: 1,84; 7,16), natomiast wartość $\text{ABR}_{\text{total}}$ uzyskana od 12. tygodnia do 15. miesiąca po infuzji fidanakogenu elaparrowek wyniosła 1,44 (95% CI: 0,57; 2,31). Stosowanie fidanakogenu elaparrowek spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie $\text{ABR}_{\text{total}}$ [różnica po leczeniu i 95% CI: -3,06 (-5,34; -0,78)], wartość p w teście dwustronnym = 0,0084) w porównaniu z terapią profilaktyczną czynnikiem IX.

U sześciu z 45 (13,3%) pacjentów wznowiono terapię profilaktyczną czynnikiem IX po zakończeniu infuzji fidanakogenu elaparrowek (główna przyczyna: u 5 pacjentów niska wartość oznaczenia koagulacyjnej aktywności FIX (FIX:C), a u 1 pacjenta częstość krwawień), przy czym okres do wznowienia wynosił od 5,1 miesiąca do 20,5 miesiąca.

Wyniki skuteczności fidanakogenu elaparrowek w odniesieniu do $\text{ABR}_{\text{total}}$, $\text{ABR}_{\text{treat}}$, $\text{ABR}_{\text{total}}$ poszczególnych typów krwawień (samoistnych, do stawów, do stawów docelowych), AIR i rocznego zużycia FIX przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Badanie C0371002: roczny wskaźnik krwawień, roczna liczba infuzji czynnika IX i roczne zużycie czynnika IX

	Terapia profilaktyczna czynnikiem IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total}*		
Wartość oszacowana przy użyciu modelu (95% CI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Różnica po leczeniu (95% CI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
Wartość <i>p</i> dla różnicy po leczeniu		0,0084
Zmniejszenie procentowe (95% CI)		68,0% (44,3%; 81,7%)
n (%) pacjentów bez krwawień	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Wartość oszacowana przy użyciu modelu (95% CI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Różnica po leczeniu (95% CI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
Wartość <i>p</i> dla różnicy po leczeniu		0,0020
Zmniejszenie procentowe (95% CI)		78,2% (51,6%; 90,1%)
n (%) pacjentów bez krwawień	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} dla krwawień spontanicznych		
Wartość oszacowana przy użyciu modelu (95% CI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
Wartość <i>p</i> dla różnicy po leczeniu		0,0191
Zmniejszenie procentowe (95% CI)		78,9% (56,0%; 89,9%)
n (%) pacjentów bez krwawień	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} dla krwawień do stawów		
Wartość oszacowana przy użyciu modelu (95% CI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
Wartość <i>p</i> dla różnicy po leczeniu		0,0100
Zmniejszenie procentowe (95% CI)		77,2% (57,4%; 87,8%)
n (%) pacjentów bez krwawień	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} dla krwawień do stawów docelowych		
Wartość oszacowana przy użyciu modelu (95% CI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
Wartość <i>p</i> dla różnicy po leczeniu		0,0372
Zmniejszenie procentowe (95% CI)		84,8% (68,8%; 92,6%)
n (%) pacjentów bez krwawień	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Średnia (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediana (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Zmniejszenie procentowe		92,3%
n (%) pacjentów bez infuzji	0	29 (64,4)
Roczne zużycie czynnika IX (IU/kg mc.)		
Średnia (SD)	3 168,56 (1 635,545)	239,39 (539,617)
Mediana (Q1, Q3)	2 350,07 (2 010,78; 4 353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Zmniejszenie procentowe		92,4%

* Epizody krwawienia, które wystąpiły po wznowieniu profilaktyki, zostały uwzględnione w analizie od 12. tygodnia do 15. miesiąca.

Okres analizy trwał od 12. tygodnia do 15. miesiąca po infuzji produktu leczniczego BEQVEZ. Żaden uczestnik nie wycofał się z badania przed 15 miesiącem.

Oszacowane wartości ABR oparte na modelu statystycznym i wartość *p* w teście dwustronnym dla różnicy po leczeniu obliczono na podstawie uogólnionego modelu liniowego dla pomiarów powtarzanych, z ujemnym rozkładem dwumianowym i identycznościową funkcją wiążącą.

Zmniejszenie procentowe ABR obliczono na podstawie uogólnionego modelu liniowego dla pomiarów powtarzanych, z ujemnym rozkładem dwumianowym i logarytmiczną funkcją wiążącą.

ABR_{total} = roczny wskaźnik krwawień dla wszystkich krwawień (leczonych i nieleczonych czynnikiem IX, z wyjątkiem krwawień po zabiegach medycznych).

	Terapia profilaktyczna czynnikiem IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
--	--	----------------------------

ABR_{treat} = roczny wskaźnik krwawień dla krwawień wymagających leczenia (leczonych czynnikiem IX, z wyjątkiem krwawień po zabiegach medycznych) CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*).
AIR = roczny wskaźnik infuzji (ang. *annualised infusion rate*) (z dowolnego powodu, w tym infuzji okołoperacyjnych).

Aktywność czynnika IX

Od 12. tygodnia aktywność czynnika IX pozostawała stabilna. Aktywność czynnika IX w zależności od czasu, w podziale na testy laboratoryjne, przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Badanie C0371002: aktywność czynnika IX w zależności od czasu, w podziale na testy laboratoryjne

				Zmiana względem wartości wyjściowej ^s		
Wizyta	n	Średnia (SD)	Mediana (min., maks.)	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [^]	95% CI [^]	Wartość p w teście jednostronnym [^]
Test jednoetapowy (odczynnik SynthASil)*						
12. tydzień	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
6. miesiąc	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
15. miesiąc	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
24. miesiąc	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
36. miesiąc	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Test jednoetapowy (odczynnik Actin-FSL)						
12. tydzień	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
6. miesiąc	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
15. miesiąc	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
24. miesiąc	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
36. miesiąc	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Test chromogeny						
12. tydzień	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
6. miesiąc	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
15. miesiąc	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
24. miesiąc	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
36. miesiąc	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Żadne próbki pobrane w ciągu 7 dni (14 dni, jeśli zastosowano produkt leczniczy o przedłużonym okresie półtrwania) terapii zastępczej egzogennym FIX nie kwalifikowały się do analizy.

Jeśli uczestnik wycofał zgodę, wcześniej zrezygnował z udziału w badaniu lub wznowił terapię profilaktyczną FIX, wówczas oceny przeprowadzane podczas wizyt po wycofaniu/rezygnacji/wznowieniu były przyjmowane

jako 1,9%, w oparciu o wyjściowe nasilenie jego choroby (0,9% przy ciężkiej chorobie i 1,9% przy umiarkowanie ciężkiej chorobie).

* Jednoetapowy test na bazie krzemionki

§ Wartość wyjściowa FIX:C była przypisywana w zależności od zgłoszonej na początku badania ciężkości choroby. Jeśli ciężkość choroby danego uczestnika zakwalifikowano do kategorii „postać ciężka” (FIX:C < 1%), wówczas wyjściową wartość FIX:C przyjmowano jako 0,9%. Jeśli ciężkość choroby zakwalifikowano do kategorii „postać umiarkowanie ciężka” (FIX:C 1 do ≤ 2%), wówczas wyjściową wartość FIX:C przyjmowano jako 1,9%.

^ Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów, błąd standardowy, 95% CI i wartość p w teście jednostronnym pochodziły z liniowego modelu efektów mieszanych dla pomiarów powtarzanych (MMRM), w którym uczestnik był efektem losowym, a wizyta w badaniu była efektem stałym. W modelu uwzględniono wizyty z $n \geq 10$.

Odsetek uczestników badania C0371002, u których uzyskano określone progi aktywności czynnika IX w czasie, w zależności od testu, przedstawiono w tabeli 9.

W 15. miesiącu u 85% (33 z 39) pacjentów uzyskano łagodne lub wyższe niedobory czynnika IX (aktywność FIX $\geq 5\%$) na podstawie jednoetapowego testu SynthASil oraz odpowiednio u 67% i 71% na podstawie jednoetapowego testu Actin FSL i testu z substratem chromogennym. W 24. miesiącu u 82% (32 z 39) pacjentów uzyskano łagodne lub wyższe niedobory czynnika IX (aktywność FIX $\geq 5\%$) na podstawie jednoetapowego testu SynthASil oraz odpowiednio u 71% i 69% na podstawie jednoetapowego testu Actin FSL i testu z substratem chromogennym.

Tabela 9. Uczestnicy, u których z czasem uzyskano określoną kategorię aktywności czynnika IX w badaniu C0371002

Wizyta	Kategoria FIX:C	BEQVEZ (N = 45)		
		Test jednoetapowy (odczynnik SynthASil)* n (%)	Test jednoetapowy (odczynnik Actin FSL) n (%)	Test z substratem chromatogennym n (%)
12. tydzień	Ogółem	44	44	44
	0 – < 5%	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 – < 15%	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 – < 40%	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 – < 150%	10 (22,7)	0	0
	$\geq 150\%$	0	0	0
6. miesiąc	Ogółem	39	41	40
	0 – < 5%	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 – < 15%	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 – < 40%	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 – < 150%	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	$\geq 150\%$	0	0	0
15. miesiąc	Ogółem	39	39	38
	0 – < 5%	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 – < 15%	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 – < 40%	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 – < 150%	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	$\geq 150\%$	0	0	0
24. miesiąc	Ogółem	39	38	39
	0 – < 5%	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 – < 15%	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 – < 40%	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 – < 150%	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	$\geq 150\%$	0	0	0

36. miesiąc	Ogółem	13	13	13
	0 – < 5%	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 – < 15%	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 – < 40%	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 – < 150%	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥ 150%	0	0	0

Żadne próbki pobrane w ciągu 7 dni (14 dni, jeśli stosowano produkt leczniczy o przedłużonym okresie półtrwania) terapii zastępczej egzogennym FIX nie kwalifikowały się do analizy.

Jeśli uczestnik wycofał zgodę, przedwcześnie zrezygnował z udziału w badaniu lub wznowił terapię profilaktyczną FIX, wówczas oceny przeprowadzane podczas wizyt po wycofaniu/rezygnacji/wznowieniu były przypisywane na podstawie wyjściowego nasilenia jego choroby (0,9% przy ciężkim i 1,9% przy umiarkowanie ciężkim).

* Jednoetapowy test na bazie krzemionki

Efekt długoterminowy

W badaniu C0371002 skuteczność terapii utrzymywała się na stałym poziomie od 2 do 4 roku po infuzji fidanakogenu elaprowek (tabela 10).

Tabela 10. Podsumowanie wskaźników ABR_{total}, AIR oraz rocznego zużycia czynnika IX w różnych punktach czasowych*

	Rok 2. (od 15. miesiąca do 24. miesiąca) (N = 44)	Rok 3. (od 24. miesiąca do 36. miesiąca) (N = 40)	Rok 4. (od 36. miesiąca do 48. miesiąca) (N = 15)	Ogólny okres obserwacji [#] (N = 45)
ABR_{total}				
Liczba (%) pacjentów bez krwawień	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Średnia (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediana (min., maks.)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
AIR				
Liczba (%) pacjentów bez infuzji	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Średnia (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediana (min., maks.)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Roczne zużycie FIX (IU/kg mc.)				
Średnia (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediana (min., maks.)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)
Liczba uczestników, u których wznowiono profilaktykę FIX (n)	1	0	0	6 ^{\$}

* Okres obserwacji pacjentów po infuzji fidanakogenu elaprowek był różny, a częstość krwawień i infuzji była obliczana w ujęciu rocznym w każdym okresie.

[#] Od 12. tygodnia do 30 sierpnia 2023

^{\$} U pięciu (5) uczestników wznowiono terapię profilaktyczną FIX między 5. a 15. miesiącem.

Jeśli u pacjenta wznowiono schemat terapii profilaktycznej FIX, wówczas okres po takim wznowieniu został wyłączony z obliczeń dotyczących punktu końcowego ABR, jednak był on uwzględniony w obliczeniach dotyczących AIR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego BEQVEZ w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wrodzonego niedoboru czynnika IX (hemofilii B) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Zatwierdzenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Poziomy DNA wektora fidanakogenu elaparwówek zmierzono i określono ilościowo we krwi i różnych biologicznych matrycach wydalania za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy. Oznaczenie to jest czułe i swoiste wobec DNA wektora fidanakogenu elaparwówek, ale umożliwia też wykrywanie fragmentów DNA.

Farmakokinetyka kliniczna i wydalanie

Wydalanie wektora po infuzji fidanakogenu elaparwówek oceniano u 60 pacjentów w wielu punktach czasowych w badaniach klinicznych (C0371005/C0371003 i C0371002). DNA wektora zostało wykryte w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej, ślinie, moczu, nasieniu i surowicy/osoczu. Na ogół szczytowe stężenia DNA wektora obserwowano w ciągu pierwszych dwóch tygodni po infuzji. Najwyższe szczytowe stężenia DNA wektora stwierdzano w surowicy/osoczu, w porównaniu z innymi płynnymi matrycami (śliną, moczem, nasieniem). W osoczu (oznaczenia przeprowadzono wyłącznie w badaniu C0371002) zaobserwowano średnie maksymalne stężenie DNA wektora $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Średnie szczytowe stężenie DNA wektora w każdej matrycy wydalania wynosiło $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Proces całkowitej eliminacji DNA wektora zdefiniowano jako uzyskanie 3 kolejnych wyników ujemnych (tj. poniżej granicy oznaczalności). DNA wektora było całkowicie eliminowane z surowicy, osocza, śliny i nasienia średnio w ciągu 1–4 miesięcy po infuzji, natomiast najwolniej usuwane było z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej, w przypadku których czas całkowitej eliminacji wynosił średnio 12 miesięcy. Szczytowe stężenie DNA wektora w moczu było bardzo małe, w porównaniu ze stężeniem w osoczu, i ulegało stopniowemu zmniejszaniu do całkowitego usunięcia w ciągu średnio 4 tygodni po infuzji. We wszystkich badaniach maksymalny obserwowany czas całkowitej eliminacji DNA wektora ze śliny, moczu i nasienia wynosił odpowiednio 105 dni, 87 dni i 154 dni.

W celu dokładniejszego scharakteryzowania wydalanego materiału, próbki śliny, nasienia i moczu, pochodzące od podgrupy 17 pacjentów w badaniu C0371002, przed ekstrakcją DNA przetestowano przy użyciu nukleazy (MN-azy). Traktowanie nukleazą to proces trawienia swobodnie unoszącego się DNA wektora, nie można więc określić go ilościowo, co gwarantuje, że materiał oznaczany ilościowo po zakończeniu trawienia to jedynie wirusowe DNA otoczone kapsydem. Po zakończeniu traktowania nukleazą i późniejszej ekstrakcji DNA ilość fidanakogenu elaparwówek została oznaczona za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy. W ślinie do 2. tygodnia średnie stężenia były podobne w podgrupie leczonej MN-azą i podgrupie nieleczonej MN-azą, natomiast do 9. tygodnia u wszystkich uczestników stężenie spadło poniżej granicy oznaczalności. W nasieniu średnie stężenia były o około 33% niższe w podgrupie leczonej MN-azą do 3. tygodnia, a do 11. tygodnia u wszystkich uczestników stężenie spadło poniżej granicy oznaczalności. W moczu średnie stężenia były około 30% niższe w podgrupie leczonej MN-azą do 72 godzin po infuzji, a do 2. tygodnia u wszystkich uczestników stężenie spadło poniżej granicy oznaczalności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

W trwającym 90 dni badaniu toksyczności ogólnej po podaniu jednej dawki dożylniej małpom cynomolgus w zakresie dawek do 5×10^{12} vg/kg mc. (10-krotność dawki zalecanej u ludzi) nie

zaobserwowano działań niepożądanych. W badaniu biodystrybucji na małpach pobrano próbki 22 tkanek po 30 i 92 dniach od zakończenia leczenia. Najwyższe stężenia DNA wektora stwierdzono w wątrobie, gdzie były one około 20-krotnie większe niż w śledzionie, narządzie o drugim co do wielkości stężeniu genomowego DNA. Biodystrybucja do jąder była bardzo niewielka.

Genotoksyczność

W trwającym 2 lata badaniu dotyczącym integracji wektora u małp cynomolgus, którym podawano dawkę 5×10^{12} vg/kg mc. (10-krotność dawki zalecanej u ludzi), nie stwierdzono, aby integracja DNA wektora do DNA komórek gospodarza powodowała zmiany czynności wątroby albo hiperplazję lub raka wątrobowokomórkowego w okresie do 2 lat. Profil integracji został uznany za łagodny, gdyż integracje te były zasadniczo losowe i występowały rzadko – z niższą częstością niż opublikowane dane szacunkowe dotyczące spontanicznych mutacji dla wątroby, oraz ze względu na brak istotnej ekspansji klonalnej. Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa dostępne po upływie 2 lat nie zostały ustalone.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego. Wyniki analizy miejsca integracji dokonanej u małp cynomolgus i psów z hemofilią B wykazały łagodny profil i nie znaleziono dowodów na ekspansję klonalną. Nie stwierdzono rozrostu komórek wątrobowych u małp, które poddano sekcji zwłok w 92. dniu lub po 2 latach, ani u myszy w badaniu trwającym 1 rok.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Nie przeprowadzono dedykowanych badań dotyczących toksycznego wpływu fidanakogenu elaparrowek na reprodukcję i rozwój potomstwa, w tym oceny embrionalno-płodowej i płodności, gdyż większą część populacji chorych, którzy mają być leczeni fidanakogেনem elaparrowek, stanowią mężczyźni. Ryzyko transmisji do linii germinalnej oceniano u samców królika – wektor nie był już wykrywalny w nasieniu po 5 miesiącach od podania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny (E339)
Disodu wodorofosforan siedmiowodny (E339)
Sodu chlorek
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte zamrożone fiolki

3 lata

Nieotwarte rozmrożone fiolki

Rozmrożenie fiolek w opakowaniu wewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 30°C) zajmie do 1 godziny. W temperaturze pokojowej całkowity czas od wyjęcia fiolek z zamrażarki do rozpoczęcia przygotowywania dawki nie powinien przekraczać 3 godzin.

Po rozmrożeniu produkt leczniczy nie powinien być zamrażany i może być przechowywany w lodówce w opakowaniu wewnętrznym w temperaturze od 2°C do 8°C przez 24 godziny.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Po rozcieńczeniu w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań z dodatkiem 0,25% albuminy surowicy ludzkiej (ang. *human serum albumin*, HSA) wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 30°C. Podawanie pacjentowi dawki fidanakogenu elaparrowek należy zakończyć w ciągu 24 godzin od jej przygotowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C i transportować w temperaturze od -100°C do -60°C. Oryginalne opakowania wyjęte z zamrażarki (od -90 do -60°C) można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez maksymalnie 5 minut w celu przeniesienia do innego środowiska o bardzo niskiej temperaturze.

Przechowywać w pozycji pionowej w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt służący do używania, podawania lub implantacji

Produkt BEQVEZ jest dostarczany w fiolce z cyklicznego kopolimeru olefinowego, o pojemności 2 ml, z elastomerowym korkiem i plastikowym wieczkiem zatrzaskowym. Każda fiolka zawiera objętość koncentratu wystarczającą do pobrania 1 ml.

Całkowita liczba fiolek w każdym gotowym zestawie odpowiada wymaganemu dawkowaniu dla danego pacjenta, w zależności od masy ciała oraz rzeczywistego stężenia, i jest podana na opakowaniu oraz w arkuszu LIS. Gotowy zestaw będzie składać się z fiolek w pudełku wewnętrznym umieszczonym w tekturowym opakowaniu zewnętrznym (zestaw dla konkretnego pacjenta).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt leczniczy BEQVEZ musi być transportowany w obrębie placówki w zamkniętym, odpornym na uszkodzenia i szczelnym pojemniku.

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.

Przy obchodzeniu się z produktem BEQVEZ stosować techniki aseptyczne, w warunkach sterylnych.

Przy obchodzeniu się z produktem BEQVEZ lub jego podawaniu należy nosić środki ochrony osobistej (w tym rękawice, gogle ochronne, fartuch laboratoryjny i rękawy).

Rozmrażanie

- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, aby uniknąć ekspozycji na bezpośrednie światło słoneczne i na promieniowanie ultrafioletowe.
- Produkt BEQVEZ należy przechowywać w pozycji pionowej w oryginalnym opakowaniu.
- Wyjąć pudełko wewnętrzne z opakowania zewnętrznego.
- Rozmrażać fiołki z produktem BEQVEZ w pozycji pionowej w pudełku wewnętrznym przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej (od 15°C do 30°C).
- Fiołki można delikatnie obracać, ale nie należy nimi wstrząsać ani ich odwracać.
- W temperaturze pokojowej całkowity czas od wyjęcia fiolek z zamrażarki do rozpoczęcia przygotowywania dawki nie powinien przekraczać 3 godzin.
- Przed użyciem sprawdzić wzrokowo fiołki pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Należy upewnić się, że w roztworze nie ma widocznych kryształków lodu. Nie używać fiolek zawierających widoczne cząstki stałe. Rozmrożony roztwór w fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko brązowego.
- Fiolek nie należy ponownie zamrażać.

Przygotowanie przed podaniem

Ten produkt leczniczy przygotowuje się do infuzji dożyłnej poprzez rozcieńczenie w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań z dodatkiem 0,25% albuminy surowicy ludzkiej (ang. *human serum albumin*, HSA).

Przygotowywanie roztworu rozcieńczającego [0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań z dodatkiem 0,25% HSA]

- HSA stosowany do przygotowania tego produktu leczniczego musi być dostępny w sprzedaży. Zalecany jest roztwór HSA o stężeniu wagowo-objętościowym 20% lub 25%.
- Obliczyć objętość HSA wymaganą do uzyskania końcowego stężenia wagowo-objętościowego 0,25% HSA w końcowej objętości infuzji wynoszącej 200 ml.
- Obliczyć objętość produktu leczniczego wymaganą do leczenia danego pacjenta.
 - Informacje dotyczące stężenia genomów wektora na fiołkę oraz etapów obliczania produktu leczniczego znajdują się w dołączonym arkuszu LIS.
 - Uwaga: Stężenie genomów wektora w arkuszu LIS jest rzeczywistym stężeniem w każdej fiołce, które powinno być stosowane do obliczania dawki.
- Obliczyć objętość 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań potrzebną do uzyskania końcowej objętości infuzji wynoszącej 200 ml razem z produktem leczniczym i HSA.
- Połączyć obliczoną objętość HSA z obliczoną objętością 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w odpowiednim pojemniku do infuzji dożyłnej.
- Delikatnie wymieszać roztwór rozcieńczalnika. Nie wstrząsać. Przed dodaniem produktu BEQVEZ inkubować roztwór rozcieńczalnika w pojemniku infuzyjnym w temperaturze pokojowej (od 15 do 30°C) przez co najmniej 10 minut.

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Przed podaniem rozmrożony produkt sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych. Nie używać fiolek zawierających widoczne cząstki stałe.
- Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.
- Pobrać obliczoną objętość produktu BEQVEZ z fiolek przy użyciu techniki aseptycznej i sterylnych narzędzi.
- Połączyć pobraną objętość produktu BEQVEZ z roztworem rozcieńczającym (0,9% chlorku sodu z dodatkiem 0,25% HSA), uzyskując całkowitą objętość infuzji wynoszącą 200 ml.
- Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji. Nie wstrząsać.
- Przed podaniem pacjentowi roztwór do infuzji doprowadzić do temperatury otoczenia.

Podawanie roztworu do infuzji

- Podanie dożylnie.
- Nie podawać w postaci szybkiego wlewu dożylnego ani bolusa.
- Do podawania można w linii infuzyjnej użyć filtra o wielkości porów 0,2 µm.
- Roztwór do infuzji należy podawać pacjentowi przez około 60 minut.
- W przypadku reakcji na infuzję podczas podawania należy zmniejszyć szybkość infuzji lub ją zatrzymać (patrz punkt 4.4).

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

Unikać przypadkowego narażenia na produkt leczniczy BEQVEZ. W przypadku kontaktu ze skórą dotknięty obszar dokładnie umyć wodą z mydłem, zgodnie z lokalnymi procedurami. W przypadku kontaktu z oczami dotknięty obszar dokładnie przemywać wodą przez co najmniej 15 minut.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy oraz materiały jednorazowego użytku, które mogły mieć kontakt z produktem leczniczym BEQVEZ (na przykład fiolek, wszystkie materiały używane do wstrzyknięcia, w tym igły i cały nieużyty produkt), należy oddać do utylizacji, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

Wszelkie wycieki produktu leczniczego BEQVEZ wytrzeć chłonną gazą, po czym obszar wycieku zdezynfekować roztworem wybielacza, a następnie ściereczkami nasączonymi alkoholem. Wszystkie materiały użyte do czyszczenia muszą zostać zapakowane w podwójne worki i oddane do utylizacji, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami farmaceutycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1838/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lipca 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29/08/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.