

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  vectorgenomen/ml oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### 2.1 Algemene beschrijving

Valoctogene roxaparvovec is een gentherapieproduct dat de SQ-vorm waaruit het B-domein is verwijderd van humane stollingsfactor VIII (hFVIII-SQ), tot uitdrukking brengt. Het is een vector op basis van niet-replicerend, recombinant, adeno-geassocieerd virus serotype AAV5, die het cDNA bevat van de SQ-vorm waaruit het B-domein is verwijderd van een humane stollingsfactor VIII-gen onder de controle van een leverspecifieke promotor.

Valoctogene roxaparvovec wordt geproduceerd in een baculovirus-expressiesysteem dat is afgeleid van cellen van *Spodoptera frugiperda* (Sf9-celijn) door middel van recombinante DNA-technologie.

### 2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke ml valoctogene roxaparvovec oplossing voor infusie bevat  $2 \times 10^{13}$  vectorgenomen.

Elke injectieflacon bevat  $16 \times 10^{13}$  vectorgenomen van valoctogene roxaparvovec in 8 ml oplossing.

#### Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 29 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een transparante, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 6,9 - 7,8 en een osmolariteit van 364 - 445 mOsm/l.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

ROCTAVIAN is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hemofilie A (overgeërfde factor VIII-deficiëntie) bij volwassen patiënten zonder voorgeschiedenis van factor VIII-remmers en zonder detecteerbare antistoffen voor adeno-geassocieerd virus serotype 5 (AAV5).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie en/of bloedingsstoornissen. Dit geneesmiddel dient te worden toegediend op een plaats

waar personeel en apparatuur onmiddellijk beschikbaar zijn voor de behandeling van infusieregerelateerde reacties (zie rubriek 4.4 en 4.8).

ROCTAVIAN dient uitsluitend te worden toegediend aan patiënten bij wie de afwezigheid van anti-AAV5-antistoffen is aangetoond met behulp van een gevalideerde test.

### Dosering

De aanbevolen dosis ROCTAVIAN is  $6 \times 10^{13}$  vectorgenomen per kilogram (vg/kg) lichaamsgewicht, toegediend als één intraveneuze infusie.

#### Berekening van de dosis van de patiënt in milliliter (ml) en het vereiste aantal injectieflacons

- Berekening van het dosisvolume van de patiënt in ml:

Lichaamsgewicht in kg vermenigvuldigd met 3 = dosis in ml

*De vermenigvuldigingsfactor 3 vertegenwoordigt de dosis per kilogram ( $6 \times 10^{13}$  vg/kg) gedeeld door het aantal vectorgenomen per ml ROCTAVIAN oplossing ( $2 \times 10^{13}$  vg/ml).*

- Berekening van het aantal te ontdooien injectieflacons:

Dosisvolume van de patiënt (ml) gedeeld door 8 = aantal te ontdooien injectieflacons (naar boven afgerond naar het eerstvolgende hele aantal injectieflacons).

*De delingsfactor 8 vertegenwoordigt het minimumvolume ROCTAVIAN dat uit een injectieflacon wordt geëxtraheerd (8 ml).*

**Tabel 1: Voorbeeld van dosisvolume en aantal te ontdooien injectieflacons**

<b>Gewicht van de patiënt</b>	<b>Dosisvolume van de patiënt (ml) (lichaamsgewicht vermenigvuldigd met 3)</b>	<b>Aantal te ontdooien injectieflacons (dosisvolume gedeeld door 8, dan omhoog afgerond)</b>
70 kg	210 ml	27 injectieflacons (omhoog afgerond van 26,25)

#### Stoppen met het gebruik van factor VIII-concentraten/hemostatica

Bij het staken van het gebruik van factor VIII-concentraten/hemostatica dienen artsen rekening te houden met het volgende:

- Het factor VIII-activiteitsniveau van de patiënt moet voldoende zijn om spontane bloedingsepisodes te voorkomen.
- De duur van het effect van factor VIII-concentraten/hemostatica.

#### Speciale populaties

##### *Verminderde leverfunctie*

De veiligheid en werkzaamheid van valoctogene roxaparvovec bij patiënten met leveraandoeningen zijn niet vastgesteld. Valoctogene roxaparvovec is gecontra-indiceerd bij patiënten met acute of ongecontroleerde chronische leverinfecties en bij patiënten met bekende significante leverfibrose of -cirrose (zie rubriek 4.3). Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor patiënten met andere leveraandoeningen (zie rubriek 4.4).

##### *Verminderde nierfunctie*

Voor patiënten met verminderde nierfunctie worden geen dosisaanpassingen aanbevolen.

### *Ouderen*

Voor oudere patiënten worden geen dosisaanpassingen aanbevolen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten van 65 jaar en ouder.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ROCTAVIAN bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

ROCTAVIAN moet via intraveneuze infusie worden toegediend. Niet toedienen als een intraveneuze injectie of bolus.

Dien dit geneesmiddel toe op een plaats waar personeel en apparatuur onmiddellijk beschikbaar zijn voor de behandeling van infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4 en 4.8).

De toediening van ROCTAVIAN kan worden gestart met een infusiesnelheid van 1 ml/min. Deze kan elke 30 minuten worden verhoogd met 1 ml/min tot een maximale snelheid van 4 ml/min. De infusiesnelheid kan worden verlaagd of de infusie kan worden onderbroken indien de patiënt een infusiegerelateerde reactie krijgt (zie rubriek 4.4).

Voor gedetailleerde instructies voor de bereiding, toediening en het afvoeren van het geneesmiddel zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve infecties, zowel acute als ongecontroleerde chronische; en patiënten met bekende significante leverfibrose of -cirrose (zie rubriek 4.4.)

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Patiënten met reeds aanwezige antistoffen voor de AAV5-vectorcapside

De ervaring bij patiënten met reeds bestaande antistoffen voor de AAV5-vectorcapside is beperkt. Bij de onderzoeken 270-201 en 270-301 werden patiënten met detecteerbare anti-AAV5-antistoffen bij screening uitgesloten (zie rubriek 5.1).

De vorming van anti-AAV5-antistoffen kan plaatsvinden na natuurlijke blootstelling. Aangezien nog onbekend is of en zo ja, onder welke omstandigheden valoctocogene roxaparvovec veilig en effectief kan worden toegediend bij aanwezigheid van anti-AAV5-antistoffen, is dit geneesmiddel niet geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met detecteerbare anti-AAV-antistoffen. Vóór toediening moet de afwezigheid van antistoffen voor AAV5 worden aangetoond met behulp van een adequaat gevalideerde test (zie rubriek 4.1 en 4.2).

### Hepatische reacties en mogelijke gevolgen van leveraandoeningen of hepatotoxinen

### Leveraandoeningen en hepatotoxische stoffen

Er is beperkte ervaring bij patiënten met leveraandoeningen en bij patiënten die mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen krijgen (zie rubriek 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van

ROCTAVIAN bij die condities zijn niet vastgesteld. De werkzaamheid van valoctocogene roxaparvovec is gebaseerd op de hepatocellulaire expressie van hFVIII-SQ. Het is niet bekend in welke mate een verlaagd aantal transduceerbare levercellen (bv. vanwege cirrose) of verlies van transduceerbare levercellen in de loop der tijd (bv. vanwege actieve hepatitis of blootstelling aan hepatotoxische stoffen) het therapeutische effect van valoctocogene roxaparvovec kan aantasten.

Valoctocogene roxaparvovec is gecontra-indiceerd bij patiënten met acute of ongecontroleerde chronische leverinfecties en bij patiënten met bekende significante leverfibrose of -cirrose (zie rubriek 4.3). Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor patiënten met andere leveraandoeningen, abnormale leverwaarden bij laboratoriumtests (ALAT, ASAT, GGT of totaal bilirubine van meer dan 1,25 keer ULN, op basis van ten minste 2 metingen, of een INR van 1,4 of hoger) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatische maligniteit (zie Leverfunctie- en factor VIII-monitoring). Patiënten moeten worden gescreend op hepatische maligniteit voordat valoctocogene roxaparvovec wordt voorgeschreven.

Voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt bij patiënten met een leveraandoening en patiënten die mogelijk hepatotoxische medicatie krijgen, dienen artsen rekening te houden met de mogelijkheid van een verlaagd therapeutisch effect en ernstigere leverreacties alsmede de mogelijke noodzaak om gelijktijdige geneesmiddelen te wijzigen, met een wash-outperiode indien nodig (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Het effect van alcoholgebruik op de omvang en de duur van het therapeutisch effect is onbekend. In klinische onderzoeken werden sommige verhogingen van de ALAT toegeschreven aan alcoholgebruik. Het wordt aanbevolen om gedurende ten minste één jaar na toediening van dit geneesmiddel geen alcohol te consumeren en om het alcoholgebruik daarna te beperken.

#### Hepatische reacties

Na toediening van valoctocogene roxaparvovec kreeg de meerderheid van de patiënten (80%) hepatische reacties, blijkend uit een gestegen ALAT (zie rubriek 4.8), waarvan sommige reacties tijdelijk samenhangen met een verlaagde expressie van het factor VIII-transgeneiwit. De mechanismen van deze reacties zijn nog niet vastgesteld.

Na toediening van valoctocogene roxaparvovec moeten de ALAT en het factor VIII-activiteitsniveau worden gemonitord (zie Leverfunctie- en factor VIII-monitoring) en zo nodig moet behandeling met corticosteroiden worden geïnitieerd als reactie op een gestegen ALAT om hepatische reacties onder controle te krijgen en een mogelijke afname van de transgenexpressie te voorkomen of beperken.

Bij het vaststellen van de indicatie voor en het tijdstip van toediening van valoctocogene roxaparvovec voor een individuele patiënt dienen artsen zich ervan te verzekeren dat de patiënt na de toediening beschikbaar is voor nauwlettende monitoring van hepatische laboratoriumparameters en factor VIII-activiteit, en te controleren of de risico's van de behandeling met corticosteroiden aanvaardbaar zijn voor de desbetreffende patiënt. De ervaring met regimes waarbij andere immunosuppressiva worden gebruikt, is beperkt (zie rubriek 4.8).

#### Factor VIII-tests

De factor VIII-activiteit die wordt teweeggebracht door ROCTAVIAN in menselijk plasma is hoger wanneer deze wordt gemeten met 'one-stage' stollingstests (OSA) vergeleken met chromogene substraatstests (CSA). In klinische onderzoeken was er een hoge correlatie tussen de factor VIII-activiteitsniveaus in OSA- en CSA-tests over het gehele bereik van de resultaten van elke test. Voor routinematige klinische monitoring van factor VIII-activiteitsniveaus kunnen beide tests worden gebruikt. De conversiefactor tussen de tests kan op basis van klinische onderzoeksresultaten bij benadering worden vastgesteld als:  $OSA = 1,5 \times CSA$ . Een factor VIII-activiteitsniveau van 50 IE/dl met een CSA kan bijvoorbeeld worden omgerekend naar een niveau van 75 IE/dl met een OSA.

De volgende centrale laboratoriumtests zijn gebruikt tijdens klinische onderzoeken: ellagzuur voor OSA (vergelijkbare resultaten werden verkregen voor silica en kaolien) en boviene factor IX voor CSA (vergelijkbare resultaten werden verkregen voor humane factor IX).

Bij het overstappen van hemostatische producten (bv. emicizumab) voorafgaand aan behandeling met valoctocogene roxaparvovec dienen artsen de bijbehorende productinformatie te raadplegen om potentiële interferentie bij tests van de factor VIII-activiteit tijdens de overgangperiode te voorkomen.

#### Leverfunctie- en factor VIII-monitoring

In het eerste jaar na toediening van ROCTAVIAN is het doel van lever- en factor VIII-monitoring om stijgingen van de ALAT op te merken; deze kunnen gepaard gaan met een afname van de factor VIII-activiteit en kunnen duiden op de noodzaak om een behandeling met corticosteroiden te starten (zie rubriek 4.2 en 4.8). Na het eerste jaar na toediening is lever- en factor VIII-monitoring bedoeld om respectievelijk de gezondheid van de lever en het bloedingsrisico routinematig te beoordelen.

Er dient een baseline-beoordeling van de levergezondheid (inclusief leverfunctietests binnen 3 maanden en recente fibrose-beoordeling met behulp van hetzij beeldvormingsmodaliteiten, zoals echografische elastografie, hetzij laboratoriumbepalingen, binnen 6 maanden) te worden uitgevoerd voordat ROCTAVIAN wordt toegediend. Overweeg om vóór toediening ten minste twee ALAT-bepalingen uit te voeren of gebruik een gemiddelde van eerdere ALAT-bepalingen (bijvoorbeeld binnen 4 maanden) om de baseline-ALAT van de patiënt vast te stellen. Aanbevolen wordt om de leverfunctie te beoordelen door middel van een multidisciplinaire aanpak met betrokkenheid van een hepatoloog met het oog op een zo goed mogelijke afstemming van het monitoren op de individuele omstandigheden van de patiënt.

Waar mogelijk wordt aanbevolen om voor de leverfunctietests bij baseline en voor monitoring in de loop van de tijd hetzelfde laboratorium te gebruiken, met name binnen het tijds kader voor besluitvorming over behandeling met corticosteroiden, om de impact van variabiliteit tussen laboratoria tot een minimum te beperken

Na de toediening moeten de ALAT en het factor VIII-activiteitsniveau van de patiënt worden gemonitord zoals aangegeven in tabel 2. Ter ondersteuning van de interpretatie van de ALAT-resultaten moeten naast de ALAT ook de aspartaataminotransferase (ASAT) en creatinefosfokinase (CPK) worden gemonitord om alternatieve oorzaken van verhoogde ALAT-waarden (waaronder mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen of stoffen, alcoholgebruik of zware inspanning) uit te sluiten. Op basis van een verhoogde ALAT van de patiënt kan behandeling met corticosteroiden geïndiceerd zijn (zie Corticosteroidbehandeling). Tijdens het afbouwen van corticosteroiden is wekelijkse monitoring aanbevolen en zoals klinisch geïndiceerd.

Er dient te worden vastgesteld dat de patiënt na de toediening beschikbaar is voor regelmatige monitoring van hepatische laboratoriumparameters en factor VIII-activiteit.

**Tabel 2: Monitoring van de leverfunctie en factor VIII-activiteit**

	<b>Bepalingen</b>	<b>Tijds kader</b>	<b>Monitoringfrequentie<sup>a</sup></b>
<b>Vóór toediening</b>	Leverfunctietests	Binnen 3 maanden vóór infusie	Baselinemeting
	Recente fibrosebeoordeling	Binnen 6 maanden vóór infusie	
<b>Na toediening</b>	ALAT en factor VIII-activiteit <sup>b</sup>	Eerste 26 weken	Wekelijks
		Week 26 tot 52 (jaar 1)	Elke 2 tot 4 weken

	Bepalingen	Tijds kader	Monitoringfrequentie <sup>a</sup>
		Jaar 1 tot einde jaar 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elke 3 maanden voor patiënten met een factor VIII-activiteitsniveau hoger dan 5 IE/dl</li> <li>• Overweeg frequentere monitoring bij patiënten met een factor VIII-activiteitsniveau lager dan of gelijk aan 5 IE/dl en let op de stabiliteit van het factor VIII-niveau en bewijs van bloedingen.</li> </ul>
		Na jaar 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elke 6 maanden voor patiënten met een factor VIII-activiteit hoger dan 5 IE/dl</li> <li>• Overweeg frequentere monitoring bij patiënten met een factor VIII-activiteitsniveau lager dan of gelijk aan 5 IE/dl en let op de stabiliteit van het factor VIII-niveau en bewijs van bloedingen.</li> </ul>

<sup>a</sup> Tijdens het afbouwen van corticosteroïden is wekelijkse monitoring aanbevolen, of zoals klinisch geïndiceerd. Aanpassing van de monitoringfrequentie kan ook geïndiceerd zijn afhankelijk van de individuele situatie.

<sup>b</sup> Naast de ALAT dienen ook de ASAT en CPK te worden gemonitord om alternatieve oorzaken van verhoogde ALAT-waarden (waaronder mogelijk hepatotoxische medicatie of middelen, alcoholgebruik of zware inspanning) uit te sluiten.

Als een patiënt opnieuw profylactisch factor VIII-concentraten/hemostatica gaat gebruiken voor hemostatische regulering, kunt u overwegen de monitoring en behandeling uit te voeren in overeenstemming met de instructies voor deze middelen. In een jaarlijkse gezondheidscontrole dienen leverfunctietests te worden opgenomen.

#### Variabiliteit van factor VIII-activiteit

Interpatiëntvariabiliteit van het factor VIII-activiteitsniveau werd waargenomen na toediening zonder dat er mogelijke factoren van variabiliteit waren geïdentificeerd. De interpatiëntvariabiliteit in onderzoek 270-301 kon niet worden verklaard op basis van kenmerken van de patiënt bij baseline, demografische kenmerken of andere voorspellende factoren. Sommige patiënten hebben na behandeling met ROCTAVIAN misschien lage factor VIII-activiteitsniveaus, maar zouden toch klinisch voordeel kunnen ervaren in termen van een afname van noodzaak tot exogene factor VIII en geannualiseerde bloedingsfrequenties. Binnen de onderzoekspopulatie werd een trend waargenomen van lagere factor VIII-activiteitsniveaus bij zwarte patiënten. Gezien de kleine steekproefgrootte, het beperkte aantal locaties waar zwarte patiënten werden ingesloten voor het onderzoek in relatie tot de totale populatie, het bestaan van potentiële versturende factoren en meerdere post-hoc analyses was deze trend onvoldoende om betekenisvolle conclusies te kunnen trekken over de verschillen in responspercentage op basis van ras of andere factoren die invloed zouden hebben op de

factor VIII-expressie na infusie van valoctogene roxaparvovec. Ondanks verschillen in de factor VIII-activiteitsniveaus waren de ABR en het geannualiseerde factor VIII-gebruik bij alle rassen vergelijkbaar.

### Corticosteroïdbehandeling

In onderzoek 270-301 werd na het zien van verhoogde ALAT-waarden gestart met corticosteroïden om potentiële ontstekingsresponsen en daarmee gepaard gaande mogelijke afnames van de expressie van factor VIII te dempen. Het aanbevolen corticosteroïdregime op basis van de tot nu toe opgedane klinische ervaring is verderop te vinden. Het wordt aanbevolen om de productinformatie van het corticosteroïd te raadplegen voor risico's en vereiste voorzorgsmaatregelen.

Het wordt aanbevolen om, indien de ALAT van een patiënt stijgt tot hoger dan  $1,5 \times$  baseline (zie definitie van baseline hierboven in Leverfunctie- en factor VIII-monitoring) of boven de ULN, alternatieve oorzaken van verhoogde ALAT-waarden (waaronder mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen of stoffen, alcoholgebruik of zware inspanning) te beoordelen. Er dient te worden overwogen om laboratoriumtests van de ALAT binnen 24 tot 48 uur te herhalen, indien klinisch geïndiceerd, en aanvullende tests uit te voeren om alternatieve etiologieën uit te sluiten (zie rubriek 4.5). Indien er geen alternatieve oorzaak voor de gestegen ALAT wordt gevonden, dient meteen te worden gestart met een behandeling met corticosteroïden met een dagelijkse dosis van 60 mg prednison (of gelijkwaardige dosis van een ander corticosteroïd) gedurende 2 weken. De dagelijkse dosis corticosteroïd kan in stappen geleidelijk worden afgebouwd zoals aangegeven in tabel 3. Patiënten met een baseline-ALAT-niveau tussen  $> ULN$  en  $1,25 \times ULN$  dienen te starten met het corticosteroïdregime beschreven in tabel 3 indien hun ALAT stijgt tot meer dan  $1,5 \times$  baseline.

Bij patiënten die na 5 maanden geen factor VIII-activiteitsniveau van ten minste 5 IE/dl hebben bereikt, verbeterde de toediening van corticosteroïden de factor VIII-expressie niet. Er is in deze populatie beperkt voordeel van het starten of verlengen van een kuur corticosteroïden tot langer dan 5 maanden, tenzij het wordt gedaan om een aanzienlijke stijging van de ALAT of zorgen over de gezondheid van de lever te beheersen.

Er is beperkte informatie met betrekking tot het voordeel van het starten met een nieuwe kuur met corticosteroïden na het eerste jaar van toediening van ROCTAVIAN.

**Tabel 3: Aanbevolen corticosteroïdregime bij een verhoogde ALAT**

	<b>Regime (prednison of equivalente dosis van een ander corticosteroïd)</b>
<b>Startdosis<sup>a</sup></b>	60 mg per dag gedurende 2 weken
<b>Afbouwen<sup>b</sup></b>	40 mg per dag gedurende 3 weken 30 mg per dag gedurende 1 week 20 mg per dag gedurende 1 week 10 mg per dag gedurende 1 week

<sup>a</sup> Indien de ALAT blijft stijgen of na 2 weken niet verbeterd is, verhoogt u de dosis van het corticosteroïd tot maximaal 1,2 mg/kg, nadat alternatieve oorzaken voor de verhoogde ALAT zijn uitgesloten.

<sup>b</sup> Met het afbouwen van corticosteroïden kan na 2 weken worden gestart indien de ALAT stabiel blijft en/of vroeger wanneer de ALAT begint te dalen. Het afbouwen kan individueel worden afgestemd op basis van de leverfunctie, rekening houdend met de medische situatie van de patiënt, de tolerantie voor corticosteroïden en de mogelijkheid tot ontwenningssymptomen.

Indien corticosteroïden gecontra-indiceerd zijn, zou een andere immunosuppressieve therapie kunnen worden overwogen. Aanbevolen wordt een multidisciplinair overleg met een hepatoloog, zodat het alternatief voor corticosteroïden en de monitoring zo goed mogelijk worden afgestemd op de



individuele omstandigheden van de patiënt. Artsen dienen ook te overwegen het gebruik van corticosteroiden te staken wanneer deze niet werkzaam zijn of niet verdragen worden. Er is beperkt ervaring met het gebruik van alternatieve immunosuppressiva (zie rubriek 4.8). Indien de ALAT ondanks gebruik van de maximale dosis corticosteroid gedurende 4 weken niet is verbeterd en hoger is dan  $3 \times \text{ULN}$ , kunnen alternatieve immunosuppressiva worden overwogen. Overweeg daarnaast verder onderzoek naar andere oorzaken van de verhoogde ALAT.

Er lopen onderzoeken om het optimale corticosteroidregime te bepalen.

De geschiktheid van de patiënt om gedurende langere tijd corticosteroiden te krijgen, dient te worden beoordeeld. Controleer of de risico's die verband houden met een dergelijk regime naar verwachting voor de individuele patiënt acceptabel zijn.

### Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties op valoctogene roxaparvovec kunnen zich op diverse manieren manifesteren (zoals huid-, slijmvlies-, ademhalingsstelsel-, maagdarmsstelsel- en cardiovasculaire manifestaties en pyrexie) en kunnen leiden tot verlaging van de infusiesnelheid, onderbreking van de infusie, farmacologische interventie of langdurige observatie (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Patiënten moeten tijdens en na de infusie worden gecontroleerd op mogelijke acute infusiereacties (zie rubriek 4.8). Bij het ontslag van de patiënt moeten instructies worden gegeven over het raadplegen van een arts bij een nieuwe reactie of een herhalingsreactie.

### Risico op trombotische voorvallen

Een stijging van de factor VIII-activiteit kan bijdragen aan het individuele, multifactoriële risico van een patiënt op veneuze en arteriële trombotische voorvallen. Er is geen ervaring met patiënten met een relevante voorgeschiedenis van veneuze of arteriële trombotische/trombo-embolische voorvallen of bekende voorgeschiedenis van trombofilie.

Bij sommige patiënten nam de factor VIII-activiteit toe tot niveaus boven de ULN (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten vóór en na toediening van valoctogene roxaparvovec worden beoordeeld op risicofactoren voor trombose en algemene cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten moeten een persoonlijk advies krijgen gebaseerd op de behaalde factor VIII-activiteitsniveaus. Patiënten moeten onmiddellijk een arts raadplegen als zij tekenen en symptomen waarnemen die op een trombotisch voorval kunnen duiden.

### Anticonceptie maatregelen in verband met shedding van transgen-DNA in het zaad

Mannelijke patiënten dienen te worden geïnformeerd over de noodzaak van anticonceptie maatregelen voor henzelf en voor hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6).

### Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Er is een gebrek aan ervaring met het doneren van bloed of organen, weefsels en cellen voor transplantatie na een op AAV-vector gebaseerde gentherapie. Daarom mogen patiënten die met dit geneesmiddel zijn behandeld, geen bloed of organen, weefsel of cellen voor transplantatie doneren. Deze informatie staat op de patiëntkaart die de patiënt na de behandeling moet krijgen.

### Immuungecompromitteerde patiënten

Er werden geen immuungecompromitteerde patiënten, waaronder patiënten die een immuunsuppressiebehandeling ondergingen binnen 30 dagen vóór infusie van valoctogene roxaparvovec, ingeschreven in klinische onderzoeken vóór inschrijving van het geneesmiddel. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. Het gebruik

bij immuungecompromitteerde patiënten dient plaats te vinden op basis van het oordeel van de voorschrijver, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt en het potentieel voor gebruik van corticosteroiden na behandeling met valoctocogene roxaparvovec.

#### HIV-positieve patiënten

Er zijn slechts enkele patiënten met een HIV-infectie met valoctocogene roxaparvovec behandeld als onderdeel van de klinische onderzoeken. Van hen kreeg één patiënt een verhoging van de leverenzymen die duidde op een interactie met efavirenz in het HIV-behandelingsregime van de patiënt. Gezien het risico van hepatotoxiciteit en/of effect op de factor VIII-expressie moet de bestaande antiretrovirale therapie van een HIV-patiënt zorgvuldig worden geëvalueerd voorafgaand aan instelling van een behandeling en na behandeling met valoctocogene roxaparvovec. De behandelend arts voor de HIV-infectie dient te worden geraadpleegd om te kijken of een minder hepatotoxisch antiretroviraal behandelingsregime beschikbaar is en geschikt zou zijn voor de patiënt, en om de patiënt indien geïndiceerd over te zetten op het nieuwe antiretrovirale regime wanneer haalbaar (zie rubriek 4.5).

#### Patiënten met actieve infecties

Er is geen ervaring met de toediening van ROCTAVIAN aan patiënten met acute infecties (zoals acute respiratoire infecties of acute hepatitis) of ongecontroleerde chronische infecties (zoals chronische actieve hepatitis B). Het is mogelijk dat dergelijke infecties de respons op valoctocogene roxaparvovec aantasten en de werkzaamheid verminderen en/of bijwerkingen veroorzaken. Daarom is dit geneesmiddel gecontra-indiceerd bij patiënten met dergelijke infecties (zie rubriek 4.3). Indien er tekenen of symptomen zijn van acute of ongecontroleerde chronische actieve infecties moet de behandeling worden uitgesteld totdat de infectie is verdwenen of wordt beheerst.

#### Patiënten met factor VIII-remmers, monitoring op remmers

Patiënten die remmers (neutraliserende antistoffen) van factor VIII hebben of hadden, werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken. Het is onbekend of en zo ja, in welke mate dergelijke remmers de veiligheid of werkzaamheid van valoctocogene roxaparvovec beïnvloeden.

Alle patiënten bleven negatief voor factor VIII-remmers op alle evaluatietijdstippen na infusie.

ROCTAVIAN is niet geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van factor VIII-remmers.

Na toediening van valoctocogene roxaparvovec, moeten patiënten worden gemonitord op de ontwikkeling van factor VIII-remmers door middel van passende klinische observaties en laboratoriumtests.

#### Gebruik van factor VIII-concentraten of hemostatica na behandeling met valoctocogene roxaparvovec

Na toediening van valoctocogene roxaparvovec:

- dienen er factor VIII-concentraten/hemostatica te worden gebruikt bij invasieve procedures, operaties, trauma of bloedingen, in overeenstemming met de huidige behandelrichtlijnen voor de behandeling van hemofilie en gebaseerd op huidige factor VIII-activiteitsniveaus van de patiënt.
- moeten artsen, indien het factor VIII-activiteitsniveau van de patiënt consistent lager is dan 5 IE/dl en de patiënt herhaaldelijk spontane bloedingsepisodes heeft gehad, het gebruik van factor VIII-concentraten/hemostatica overwegen om dergelijke episodes tot een minimum te beperken, in overeenstemming met de actuele behandelrichtlijnen voor hemofilie. Gewrichten met frequente bloedingen dienen te worden behandeld in overeenstemming met de relevante behandelrichtlijnen.

### Herhalingsbehandeling en gevolgen voor andere AAV-gemedieerde therapieën

Het is nog niet bekend of en onder welke omstandigheden de therapie met valoctocogene roxaparvovec kan worden herhaald en in welke mate kruisreactie van antistoffen zou kunnen inwerken op de capsiden van AAV-vectoren die in andere gentherapieën worden gebruikt, waardoor hun werkzaamheid mogelijk wordt beïnvloed.

### Risico op maligniteit als gevolg van vectorintegratie

Er vond analyse plaats van de integratieplaats op levermonsters van 5 patiënten die met ROCTAVIAN werden behandeld in klinische onderzoeken. De monsters werden circa 0,5-4,1 jaar na toediening afgenomen. Bij alle monsters werd vectorintegratie in het DNA van het menselijk genoom waargenomen.

ROCTAVIAN kan zich ook nestelen in het DNA van andere cellen van het menselijk lichaam (zoals waargenomen in oorspeekseldklier-DNA-monsters van één patiënt die met ROCTAVIAN werd behandeld in een klinisch onderzoek). De klinische relevantie van de afzonderlijke integratiegevallen is op dit moment niet bekend, maar erkend wordt dat afzonderlijke integratiegevallen mogelijk zouden kunnen bijdragen aan een risico op het ontstaan van maligne tumoren (zie rubriek 5.3).

Er zijn tot dusver geen gevallen gemeld van maligniteiten bij behandeling met ROCTAVIAN. Ingeval zich een maligniteit voordoet, dient er contact met de vergunninghouder te worden opgenomen voor instructies met betrekking tot de afname van monsters van de patiënt voor analyse van de integratieplaats.

### Follow-up op de lange termijn

Er wordt verwacht dat patiënten worden ingeschreven bij een register voor het volgen van hemofiliepatiënten gedurende 15 jaar om de werkzaamheid en veiligheid van deze gentherapie op lange termijn te kunnen aantonen.

### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 29 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Voorafgaand aan de toediening van valoctocogene roxaparvovec moeten de huidige geneesmiddelen van de patiënt worden bekeken om te bepalen of deze moeten worden aangepast om de geanticiperde interacties die in deze rubriek worden beschreven te voorkomen.

Na de toediening van valoctocogene roxaparvovec dient gelijktijdig geneesmiddelengebruik door patiënten te worden gemonitord, met name tijdens het eerste jaar. De noodzaak om gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen aan te passen op basis van de hepatische status en het hepatische risico van de patiënt dient te worden geëvalueerd. Wanneer een nieuwe medicatie wordt gestart, wordt nauwlettende monitoring van de ALAT en het factor VIII-activiteitsniveau (bv. wekelijks tot elke 2 weken gedurende de eerste maand) aanbevolen om mogelijke effecten op beide niveaus te beoordelen.

Er is geen *in-vivo*-onderzoek naar interacties uitgevoerd.

### Isotretinoïne

In één patiënt werd een verlaagde factor VIII-activiteit zonder verhoogde ALAT gedetecteerd na het starten van de behandeling met systemische isotretinoïne volgend op infusie van valoctocogene roxaparvovec; de factor VIII-activiteit was 75 IE/dl in week 60 en nam tijdelijk af naar minder

dan 3 IE/dl in week 64, nadat met isotretinoïne was gestart. Nadat met isotretinoïne was gestopt in week 72, herstelde de factor VIII-activiteit zich tot 46 IE/dl in week 122. Isotretinoïne kan de expressie van bepaalde genen moduleren. Isotretinoïne wordt niet aanbevolen voor patiënten die baat hebben bij ROCTAVIAN, aangezien het gevolgen kan hebben voor de factor VIII-expressie. Het gebruik van behandelingen anders dan isotretinoïne moet worden overwogen.

#### Hepatotoxische geneesmiddelen of stoffen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten die hepatotoxische medicatie krijgen of hepatotoxische stoffen gebruiken. De veiligheid en werkzaamheid van valoctogene roxaparovec bij die condities zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Eén HIV-positieve patiënt die werd behandeld met antiretrovirale therapie bestaand uit efavirenz, lamivudine en tenofovir kreeg asymptomatische Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) graad 3 stijgingen van ALAT, ASAT en GGT ( $> 5,0 \times \text{ULN}$ ) en een graad 1 stijging van serumbilirubine ( $> \text{ULN}$  en maximaal  $1,5 \times \text{ULN}$ ) in week 4, wat duidt op een interactie met efavirenz (zie rubriek 4.4). De reactie reageerde niet op de corticosteroïdbehandeling, maar reageerde wel op stopzetting van efavirenz en verdween nadat zijn antiretrovirale therapie werd gewijzigd in een regime zonder efavirenz. De patiënt ging later weer profylactische factor VIII-concentraten/hemostatica gebruiken.

Voordat valoctogene roxaparovec wordt toegediend aan patiënten die mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen krijgen of andere hepatotoxische middelen gebruiken (waaronder alcohol, mogelijk hepatotoxische kruidenproducten en voedingssupplementen) en wanneer men een beslissing neemt over de aanvaardbaarheid van dergelijke middelen na de behandeling met valoctogene roxaparovec, moeten artsen overwegen dat deze middelen de werkzaamheid van valoctogene roxaparovec kunnen verminderen en het risico op ernstigere hepatische reacties kunnen vergroten, met name tijdens het eerste jaar na toediening van valoctogene roxaparovec (zie rubriek 4.4).

#### Interacties met middelen die de plasmaconcentratie van corticosteroïden kunnen verminderen of verhogen

Middelen die de plasmaconcentratie van corticosteroïden kunnen verminderen of verhogen (bv. middelen die het cytochroom P450 3A4 induceren of remmen) kunnen de werkzaamheid van de corticosteroïdbehandeling verminderen of de bijwerkingen ervan vergroten (zie rubriek 4.4).

#### Vaccinaties

Controleer vóór infusie van valoctogene roxaparovec of de patiënt alle benodigde vaccinaties heeft gekregen. Het kan nodig zijn het vaccinatieschema van de patiënt aan te passen om dit af te stemmen op gelijktijdige immunomoduloire therapie (zie rubriek 4.4). Aan patiënten die immunomoduloire therapie krijgen, mogen geen levende vaccins worden toegediend.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn geen gerichte onderzoeken naar de vruchtbaarheid of gevolgen voor embryo/foetus bij dieren uitgevoerd om aan te tonen of het gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en het gebruik tijdens de zwangerschap schadelijk kunnen zijn voor het ongeboren kind (theoretisch risico op virale vectorintegratie in foetale cellen door middel van verticale transmissie). Bovendien zijn er geen gegevens beschikbaar voor aanbeveling van een specifieke duur van anticonceptiemaatregelen bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Derhalve wordt ROCTAVIAN niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

### Anticonceptie na toediening aan mannen

In klinische onderzoeken was transgen-DNA, na toediening van ROCTAVIAN, tijdelijk in het zaad detecteerbaar (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Gedurende 6 maanden na toediening van ROCTAVIAN

- moeten behandelde patiënten die zich kunnen voortplanten en hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, een zwangerschap voorkomen of uitstellen door het gebruik van anticonceptie met dubbele barrière, en
- mogen mannen geen zaad doneren.

### Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Er zijn geen voortplantingsonderzoeken bij dieren uitgevoerd met ROCTAVIAN. Het is onbekend of dit geneesmiddel schade aan de foetus kan veroorzaken bij toediening aan een zwangere vrouw of het voortplantingsvermogen kan aantasten. ROCTAVIAN mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of valoctocogene roxaparvovec in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. ROCTAVIAN mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen niet-klinische of klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van valoctocogene roxaparvovec op de vruchtbaarheid te evalueren (zie Anticonceptie na toediening aan mannen).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Infusie van valoctocogene roxaparvovec kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege mogelijke bijwerkingen zoals tijdelijke presyncope, duizeligheid, vermoeidheid en hoofdpijn die zijn ontstaan kort na toediening van valoctocogene roxaparvovec, worden patiënten geadviseerd om voorzichtig te zijn tijdens het rijden en bedienen van machines totdat ze er zeker van zijn dat dit geneesmiddel hen niet meer negatief beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen van ROCTAVIAN waren verhoogde ALAT (80%), ASAT (67%) en LDH (54%), nausea (37%) en hoofdpijn (35%).

### Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

De volgende beschreven bijwerkingen zijn gebaseerd op een totaal aantal van 141 patiënten in de onderzoeken 270-201 en 270-301, die allen een dosis kregen van  $6 \times 10^{13}$  vg/kg (zie rubriek 5.1).

De bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en zijn gerangschikt naar frequentie. De frequenties worden als volgt gecategoriseerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 4: Overzicht in tabelvorm van bijwerkingen van valoctocogene roxaparvec**

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Griepachtige symptomen	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor VIII-activiteitsniveau boven ULN <sup>a</sup>	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreactie <sup>b</sup>	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid <sup>b</sup>	Vaak
	Presyncope <sup>b</sup>	Soms
Hartaandoeningen	Verhoogde bloeddruk <sup>b</sup>	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu <sup>b</sup>	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea, braken, buikpijn, diarree	Zeer vaak
	Dyspepsie	Vaak
Lever- en galaandoeningen <sup>c</sup>	ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, GGT verhoogd, bilirubine verhoogd en LDH verhoogd	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash <sup>d</sup> , pruritus <sup>b</sup>	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	CPK verhoogd	Zeer vaak
	Myalgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid <sup>e</sup>	Zeer vaak
	Infusiegerelateerde reactie <sup>f</sup>	Vaak

<sup>a</sup> Een of meerdere voorvallen van een factor VIII-activiteitsniveau > 170 IE/dl (ULN van de gebruikte CSA) of > 150 IE/dl (ULN van de gebruikte OSA). Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

<sup>b</sup> Alleen beschouwd als bijwerking tijdens de eerste 48 uur na infusie.

<sup>c</sup> Betreft afwijkingen van de laboratoriumwaarden boven de ULN.

<sup>d</sup> Rash omvat maculo-papulaire rash en urticaria.

<sup>e</sup> Vermoeidheid omvat lethargie en malaise.

<sup>f</sup> Infusiegerelateerde reacties omvatten huid-, slijmvlies- en ademhalingsstelselmanifestaties (waaronder urticaria, pruritus, maculo-papulaire rash, niezen, hoest, dyspneu, rhinorroe, waterige ogen en tintelend gevoel in de keel), maagdarmsstelselmanifestaties (waaronder nausea en diarree), cardiovasculaire manifestaties (waaronder verhoogde bloeddruk, hypotensie, tachycardie en presyncope) en skeletspierstelselmanifestaties (waaronder myalgie en lage rugpijn) alsmede pyrexie, rigors, koude rillingen.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Infusiegerelateerde reacties

Elf patiënten (8%; 11/141) kregen infusiegerelateerde reacties met symptomen tijdens of binnen 6 uur na afloop van de infusie, waaronder een of meer van de volgende: huid-, slijmvlies- en ademhalingsstelselmanifestaties (waaronder urticaria, pruritis, maculo-papulaire rash, niezen, hoest, dyspneu, rhinorroe, waterige ogen en tintelend gevoel in de keel), maagdarmsstelselmanifestaties (waaronder nausea en diarree), cardiovasculaire manifestaties (waaronder verhoogde bloeddruk, hypotensie, tachycardie en presyncope) en skeletspierstelselmanifestaties (waaronder myalgie en lage rugpijn) alsmede pyrexie, rigors en koude rillingen. De mediane tijd tot het begin was 1 uur (bereik: 0,25; 5,87) vanaf het begin van de infusie en de mediane duur was 1 uur. Vier patiënten hadden reacties c.q. bijwerkingen tijdens de infusie. Drie van deze patiënten kregen een CTCAE graad 3-overgevoeligheidsreactie waardoor de infusie tijdelijk moest worden onderbroken, waarna de infusie met een lagere snelheid werd hervat. Alle patiënten die infusiegerelateerde reacties kregen, voltooiden hun infusie. Zeven van de 11 patiënten kregen een of meerdere van de volgende geneesmiddelen: systemische antihistaminen, corticosteroiden en/of anti-emetica. Daarnaast kreeg 1 patiënt intraveneuze vloeistoffen en epinefrine. Alle gevallen van infusiegerelateerde reacties verdwenen zonder restverschijnselen.

#### Abnormale hepatische laboratoriumwaarden

Tabel 5 bevat een overzicht van abnormale hepatische laboratoriumwaarden na toediening van ROCTAVIAN. Verhogingen van de ALAT worden nader gekarakteriseerd, aangezien deze gepaard kunnen gaan met een afname van de factor VIII-activiteit en kunnen duiden op de noodzaak om een behandeling met corticosteroiden te starten (zie rubriek 4.4).

**Tabel 5: Abnormale hepatische laboratoriumwaarden bij patiënten die  $6 \times 10^{13}$  vg/kg ROCTAVIAN kregen toegediend in de onderzoeken 270-201 en 270-301**

	Aantal patiënten (%) N = 141
<b>Verhoging ALAT &gt; ULN</b>	113 (80%)
CTCAE graad 2 <sup>a</sup>	28 (20%)
CTCAE graad 3 <sup>b</sup>	12 (9%)
<b>Verhoging ASAT &gt; ULN<sup>c</sup></b>	95 (67%)
CTCAE graad 2 <sup>a</sup>	15 (11%)
CTCAE graad 3 <sup>b</sup>	9 (6%)
<b>Verhoging GGT &gt; ULN<sup>c</sup></b>	19 (13%)
CTCAE graad 2 <sup>a</sup>	1 (1%)
CTCAE graad 3 <sup>b</sup>	1 (1%)
<b>Verhoging bilirubine &gt; ULN<sup>c,d</sup></b>	17 (12%)
CTCAE graad 2 <sup>e</sup>	5 (4%)
<b>Verhoging LDH &gt; ULN</b>	76 (54%)

<sup>a</sup> CTCAE graad 2: > 3,0 en hoger tot  $5,0 \times$  ULN

<sup>b</sup> CTCAE graad 3: >  $5,0 \times$  ULN

<sup>c</sup> Waarden na baseline zijn gebaseerd op de hoogste CTCAE-graad

<sup>d</sup> Er waren geen patiënten met verhogingen van CTCAE graad 3

<sup>e</sup> CTCAE graad 2: > 1,5 en hoger tot  $3,0 \times$  ULN

#### Verhogingen van de ALAT

De meerderheid van ALAT-verhogingen boven ULN (50%) trad op in de eerste 26 weken, 34% van de ALAT-verhogingen trad op in week 27 tot 52 en 16% van de ALAT-verhogingen trad op later dan 52 weken na toediening. De mediane duur van de verhoging van de ALAT boven ULN was 2 weken. Eenennegentig van de 141 patiënten (65%) hadden twee of meer episodes waarbij de ALAT verhoogd was tot boven de ULN.

Twaalf (9%) patiënten hadden ALAT-verhogingen van graad 3 (in totaal 15 episodes). Het bereik voor ALAT-verhogingen van graad 3 was 216 IE/dl tot 623 IE/dl. De meerderheid van de ALAT-verhogingen van graad 3 (73%) trad op binnen de eerste 26 weken, 3 (20%) traden op in

week 27 tot 52 en 1 (7%) trad op later dan 52 weken na toediening. Alle ALAT-verhogingen van graad 3 verdwenen bij gebruik van corticosteroiden, waaronder die bij 2 patiënten die i.v. methylprednisolon kregen.

Bij de patiënten die ALAT-verhogingen boven ULN kregen, bedroeg de mediane (bereik) tijd tot de aanvankelijke afname van de ALAT (gedefinieerd als eerste daling van ten minste 10 U/L of  $ALAT \leq ULN$ ) na een nieuwe kuur met corticosteroiden of een verhoging van de dosis corticosteroiden 8 (2; 71) dagen.

#### Gebruik van immunosuppressiva om verhogingen van de ALAT te voorkomen of beperken

In onderzoek 270-301 ontvingen 106 van de 134 patiënten (79%) een behandeling met corticosteroiden (prednison of prednisolon) in reactie op een verhoging van de ALAT, beginnend bij een mediaan van 8 weken na toediening van ROCTAVIAN. De meerderheid van deze patiënten (93%; 99 van de 106) startte met een corticosteroidbehandeling binnen de eerste 26 weken, 6 patiënten (4%) startten met een corticosteroidbehandeling tussen week 26 en 52 en 1 patiënt startte met een corticosteroidbehandeling na 52 weken. Het bereik met betrekking tot de timing voor het starten met corticosteroiden kwam voort uit de variabiliteit van de tijd tot de eerste verhoogde ALAT bij patiënten en verschillen in de gedefinieerde ALAT-drempelwaardecriteria voor het starten met corticosteroiden, die in de loop van het onderzoek veranderden. De mediane (bereik) totale duur van het gebruik van corticosteroiden (inclusief herhaalde behandeling) was 33 (3; 86) weken. Een langer corticosteroidregime werd ook gezien bij patiënten die het factor VIII-activiteitsniveau  $> 5$  IE/dl niet bereikten (low responders). Verlenging van de duur van de corticosteroidbehandeling resulteerde niet in significant voordeel voor factor VIII-niveaus (zie rubriek 4.4).

In onderzoek 270-301 ontvingen patiënten alternatieve immunosuppressiva (AIS) anders dan prednison of prednisolon omdat ze geen corticosteroiden verdroegen of corticosteroiden geen effect hadden. Zeventien (13%) patiënten hadden een ALAT-niveau hoger dan ULN voordat zij AIS ontvingen. Het betrof hierbij onder andere een of meerdere van de volgende geneesmiddelen: tacrolimus, mycofenolaat en budesonide. Bij 2 patiënten werd i.v. methylprednisolon toegediend voor ALAT-verhogingen van graad 3.

#### Factor VIII-activiteitsniveaus boven ULN

In de onderzoeken 270-301 en 270-201 werden een of meerdere gevallen van factor VIII-activiteitsniveaus hoger dan ULN waargenomen (zie tabel 6 en rubriek 4.4). Twee patiënten hadden een tijdelijk factor VIII-activiteitsniveau boven de kwantificatielimiet van de test ( $> 463$  IE/dl voor CSA en  $> 500$  IE/dl voor OSA). Eén patiënt kreeg enoxaparine ter profylaxe voor veneuze trombo-embolieën op basis van de individuele risicofactoren voor die patiënt. Bij vier van 38 (11%) patiënten in onderzoek 270-301 en geen van de patiënten in onderzoek 270-201 was het factor VIII-activiteitsniveau nog boven ULN op het tijdstip waarop de gegevensverzameling werd beëindigd.

**Tabel 6: Factor VIII-activiteitsniveau boven ULN<sup>a</sup>**

	Onderzoek 270-301 ITT-populatie (N = 134)		Onderzoek 270-201 $6 \times 10^{13}$ vg/kg cohort (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
<b>Gedeelte van de patiënten n (%)</b>	38 (28%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
<b>Tijd tot eerste factor VIII-bepaling &gt; ULN (weken)</b>				
Gemiddelde (SD)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Mediaan (bereik)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)



	<b>Onderzoek 270-301 ITT-populatie (N = 134)</b>		<b>Onderzoek 270-201 6 × 10<sup>13</sup> vg/kg cohort (N = 7)</b>	
	<b>OSA</b>	<b>CSA</b>	<b>OSA</b>	<b>CSA</b>
<b>Duur van factor VIII-bepalingen &gt; ULN (weken)</b>				
Gemiddelde (SD)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Mediaan (bereik)	11,8 (0,7; 97,7)	13,5 (0,7; 62,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

<sup>a</sup> ULN van > 150 IE/dl voor OSA en ULN van > 170 IE/dl voor CSA.

### Immunogeniciteit

In de onderzoeken 270-201 en 270-301 moesten alle patiënten die werden behandeld negatief testen voor anti-AAV5-antistoffen en negatief (< 0,6 BU) voor factor VIII-remmers in een Nijmegen-gemodificeerde Bethesda-test na een levenslange blootstelling van minimaal 150 dagen aan factor VIII-vervangings therapie op het moment van screening (zie rubriek 4.1 en 4.4).

Na infusie van ROCTAVIAN bleven alle patiënten negatief voor factor VIII-remmers op alle tijdstippen na infusie die op het moment dat de gegevensverzameling werd beëindigd, geëvalueerd waren.

Binnen 8 weken na toediening vond bij alle patiënten een serumconversie naar anti-AAV5-antistof-positief plaats. De gemiddelde totale anti-AAV5 -antistoftiters piekten 36 weken na toediening en bleven stabiel tot aan de laatste test.

Met ROCTAVIAN behandelde patiënten werden getest op cellulaire immunoreacties op de AAV5-capside en het factor VIII-transgenproduct met behulp van een IFN- $\gamma$  ELISpot-test. Er werden AAV5-capside-specifieke cellulaire immunoreacties gedetecteerd beginnend in week 2 na toediening van de dosis en vaak namen deze af of keerden terug naar negatief in de eerste 52 weken bij de meerderheid van patiënten met beschikbare gegevens. AAV5-capside-specifieke cellulaire immunoreacties werden in verband gebracht met hogere gemiddelde ALAT-waarden op overeenkomende tijdpunten.

Er werden factor VIII-specifieke reacties gedetecteerd bij minder proefpersonen, vaak sporadisch op een enkel tijdpunt en terugkerend naar negatief bij de meeste patiënten. Er kon geen verband worden gedetecteerd tussen factor VIII cellulaire immunoreacties en de ALAT- of factor VIII-activiteitsbepalingen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring met de onopzettelijke infusie van een te hoog dosisvolume. Indien dit noodzakelijk wordt beschouwd, dient de behandeling van een overdosering symptomatisch en ondersteunend te zijn. Inname van hogere doses dan aanbevolen kan leiden tot hogere factor VIII-activiteitsniveaus en kan theoretisch verband houden met een verhoogd risico op trombotische voorvallen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: <nog niet toegewezen>, ATC-code: <nog niet toegewezen>

#### Werkingsmechanisme

Valoctocogene roxaparvovec is een op adeno-geassocieerd virusserotype 5 (AAV5) gebaseerde gentherapievector die leidt tot de expressie van de SQ-vorm waaruit het B-domein is verwijderd van een recombinante humane factor VIII (hFVIII-SQ) onder de controle van een leverspecifieke promotor. De hFVIII-SQ-expressie vervangt de ontbrekende stollingsfactor VIII die nodig is voor effectieve hemostase. Na infusie van valoctocogene roxaparvovec wordt vector-DNA *in vivo* verwerkt en vormt het episomale transgenen van volledige lengte die blijven bestaan als het stabiele DNA wordt gevormd dat langdurige productie van hFVIII-SQ ondersteunt.

#### Farmacodynamische effecten

Het farmacodynamische effect van valoctocogene roxaparvovec werd beoordeeld met circulerende factor VIII-activiteitsniveaus (zie subrubriek Klinische werkzaamheid en veiligheid hieronder).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van één intraveneuze infusie van  $6 \times 10^{13}$  vg/kg valoctocogene roxaparvovec werd geëvalueerd in een fase 3 open-labelonderzoek met één groep (onderzoek 270-301) bij volwassen mannen (18 jaar en ouder) met ernstige hemofilie A (resterende factor VIII-activiteit  $\leq 1$  IE/dl). De patiënten waren behandeld met profylactische factor VIII-vervangingstherapie gedurende ten minste 12 maanden vóór inschrijving voor het onderzoek en blootgesteld aan factor VIII-concentraten.

In het onderzoek werden patiënten uitgesloten met een actieve hepatitis B- of C-infectie, een eerdere leverbiopsie waaruit significante fibrose (stadium 3 of 4 op de Batts-Ludwig-schaal of gelijkwaardig) bleek, bekende levercirrose of een voorgeschiedenis van hepatische maligniteit. Met uitzondering van een verhoogde totale bilirubine bij 2 patiënten met het syndroom van Gilbert, waren ALAT, ASAT, GGT, bilirubine en alkalische fosfatase normaal of lager dan  $1,25 \times$  ULN in onderzoek 270-301. Detecteerbare antistoffen voor AAV5 bij screening, actieve infecties en/of geschiedenis van veneuze of arteriële trombotische/trombo-embolische voorvallen (met uitzondering van tromboses als gevolg van een katheter) of bekende trombofilie waren exclusiecriteria in onderzoek 270-301. Patiënten met een immuungecompromitteerde gezondheid (waaronder patiënten die immunosuppressiva innamen) werden uitgesloten. Zie rubriek 4.4.

In onderzoek 270-301 ontvingen 134 patiënten (intent-to-treatpopulatie; ITT) in de leeftijd van 18 t/m 70 jaar (mediaan: 30 jaar; 1 patiënt (0,7%) was  $\geq 65$  jaar)  $6 \times 10^{13}$  vg/kg ROCTAVIAN met een follow-up die uiteenliep van 66 tot 197 weken (gemiddelde: 122 weken). 72% van de populatie bestond uit witte patiënten (96 patiënten), 14% (19 patiënten) was Aziatisch, 11% zwart (15 patiënten) en 3% anders of niet gespecificeerd. Honderdtweëndertig (132) patiënten waren HIV-negatief (gemodificeerde intent-to-treat [mITT]-populatie). Honderdwaalf (112) patiënten hadden vóór insluiting in onderzoek 270-301 deelgenomen aan een niet-interventioneel onderzoek (NIS) met ten minste 6 maanden aan prospectief verzamelde baselinegegevens. Honderdzes van de 134 patiënten startten alleen met een corticosteroïdbehandeling als reactie op een verhoogde ALAT (meestal beginnend met 60 mg/dag en stapsgewijze verlaging daarna); zie rubriek 4.8.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in factor VIII-activiteit op 104 weken na infusie van ROCTAVIAN (toegerekend als 1 IE/dl) ten opzichte van baseline, zoals gemeten met een CSA. De secundaire werkzaamheidseindpunten waren de veranderingen ten opzichte van baseline van ABR waarvoor exogeen factor VIII nodig was en geannualiseerd gebruik van exogeen factor VIII in de periode na profylaxe met factor VIII.

### Factor VIII-activiteit

De factor VIII-activiteitsniveaus (IE/dl) in de loop van de tijd na infusie van ROCTAVIAN worden in tabel 7 weergegeven voor zowel de CSA als OSA. De volgende centrale laboratoriumtests zijn gebruikt tijdens klinische onderzoeken: ellagzuur voor OSA (vergelijkbare resultaten werden verkregen voor silica en kaolien) en boviene factor IX voor CSA (vergelijkbare resultaten werden verkregen voor humane factor IX). Het tijdsprofiel van de factor VIII-activiteit wordt gewoonlijk gekenmerkt door een respons in drie fasen, bestaand uit een snelle toename in ongeveer de eerste zes maanden, gevolgd door een aanvankelijke afname en daarna een meer geleidelijke afname.

**Tabel 7: Factor VIII-activiteitsniveaus (IE/dl) in de loop van de tijd bij patiënten met ernstige hemofilie A<sup>a</sup> (ITT-populatie; N = 134)**

Tijdpunt	Patiënten (n)	Factor VIII-activiteitsniveau (IE/dl) <sup>b</sup>	
		CSA	OSA
<b>Maand 6</b>	134		
Gemiddelde (SD)		52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Mediaan (bereik)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
<b>Maand 12</b>	134		
Gemiddelde (SD)		42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Mediaan (bereik)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
<b>Maand 18</b>	134		
Gemiddelde (SD)		26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Mediaan (bereik)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
<b>Maand 24</b>	134		
Gemiddelde (SD)		22,7 (32,8)	35,6 (47,0)
Mediaan (bereik)		11,7 (0; 187,1)	21,4 (0; 271,3)
<b>Maand 36</b>	19		
Gemiddelde (SD)		15,2 (20,4)	24,6 (29,6)
Mediaan (bereik)		8,4 (0; 62,2)	15,0 (0; 93,4)

<sup>a</sup> Patiënten met een resterende factor VIII  $\leq 1$  IE/dl zoals blijkt uit de medische voorgeschiedenis.

<sup>b</sup> Op basis van de mediaan van bepalingen van de factor VIII-activiteit die werden gedaan in week 23 tot 26 voor maand 6, in week 49 tot 52 voor maand 12, een tijdvenster van 4 weken rond week 76 voor maand 18, een tijdvenster van 4 weken rond week 104 voor maand 24, en in week 156 voor maand 36.

Het aandeel patiënten dat de drempelwaarden voor het factor VIII-activiteitsniveau per jaar bereikte, wordt getoond in tabel 8 voor zowel de CSA als OSA. De meerderheid (95%) van de patiënten die een factor VIII-activiteitsniveau van  $\geq 5$  IE/dl behalen, doen dat binnen 5 maanden na infusie.

**Tabel 8: Patiënten die de drempelwaarden voor factor VIII-activiteit behaalden in onderzoek 270-301 per jaar (ITT-populatie; N = 134)**

Drempelwaarde factor VIII-activiteit behaald per test <sup>a</sup>	Jaar 1 N = 134 n (%)	Jaar 2 N = 134 n (%)	Jaar 3 N = 19 n (%)
<b>CSA</b>			
> 150 IE/dl	7 (5%)	2 (1%)	0 (0%)
40 - $\leq$ 150 IE/dl	42 (31%)	18 (13%)	3 (16%)
15 - < 40 IE/dl	46 (34%)	35 (26%)	1 (5%)
5 - < 15 IE/dl	23 (17%)	46 (34%)	8 (42%)
3 - < 5 IE/dl	3 (2%)	13 (10%)	2 (11%)
< 3 IE/dl <sup>b</sup>	13 (10%)	20 (15%)	5 (26%)
<b>OSA</b>			
> 150 IE/dl	13 (10%)	5 (4%)	0 (0%)
40 - $\leq$ 150 IE/dl	55 (41%)	30 (22%)	4 (21%)

<b>Drempelwaarde factor VIII-activiteit behaald per test<sup>a</sup></b>	<b>Jaar 1</b> N = 134 n (%)	<b>Jaar 2</b> N = 134 n (%)	<b>Jaar 3</b> N = 19 n (%)
15 - < 40 IE/dl	43 (32%)	47 (35%)	6 (32%)
5 - < 15 IE/dl	13 (10%)	32 (24%)	4 (21%)
1 - < 5 IE/dl	8 (6%)	12 (9%)	2 (11%)
< 1 IE/dl <sup>b</sup>	2 (1%)	8 (6%)	3 (16%)

<sup>a</sup> Op basis van de mediaan van bepalingen van het factor VIII-activiteitsniveau die werden gedaan in week 49 tot 52 voor jaar 1, een tijdvenster van 4 weken rond week 104 voor jaar 2, en een tijdvenster van 6 weken rond week 156 voor jaar 3.

<sup>b</sup> 3 IE/dl is de onderlimiet voor kwantificering van de gebruikte CSA en 1 IE/dl is de onderlimiet voor kwantificering van de gebruikte OSA.

### Geannualiseerde bloedingsfrequentie (ABR) en geannualiseerd exogeen factor VIII-gebruik

In tabel 9 worden de resultaten wat betreft de ABR en exogeen factor VIII-gebruik na behandeling met ROCTAVIAN in onderzoek 270-301 beschreven voor de patiënten die eerder meededen aan het niet-interventionele onderzoek (NIS).

**Tabel 9: ABR en geannualiseerd factor VIII-gebruik bij baseline en na factor VIII-profylaxe**

		<b>Onderzoek 270-301</b> <b>Patiënten uit niet-interventioneel onderzoek (NIS)</b> N = 112	
		<b>Baseline</b>	<b>Periode na factor VIII-profylaxe</b>
<b>Duur van gegevensverzameling (week)</b>	Gemiddelde (SD) Mediaan (bereik)	36,5 (9,4) 32,9 (26; 68)	108,8 (10,4) 105,6 (91; 143)
<b>ABR (bloedingen/jaar) voor bloedingen die werden behandeld met exogene factor VIII-ervanging</b>			
<b>Algeheel<sup>a</sup></b>	Gemiddelde (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Mediaan (bereik)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Verandering t.o.v. baseline		
	Gemiddelde (SD) 95% BI	-4,1 (6,6) -5,3; -2,9	
	Patiënten met 0 bloedingen	32%	74%
<b>Gewrichtsbloedingen</b>	Gemiddelde (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Mediaan (bereik)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	Patiënten met 0 bloedingen	44%	83%
<b>Frequente bloedingen van een bepaald gewricht<sup>b</sup></b>	Gemiddelde (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Mediaan (bereik)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Patiënten met 0 bloedingen	88%	96%
<b>Spontane bloedingen</b>	Gemiddelde (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Mediaan (bereik)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Patiënten met 0 bloedingen	55%	83%

		<b>Onderzoek 270-301</b>	
		<b>Patiënten uit niet-interventioneel onderzoek (NIS)</b> N = 112	
		<b>Baseline</b>	<b>Periode na factor VIII-profylaxe</b>
<b>Geannualiseerd factor VIII-gebruik</b>			
<b>Infusies (infusies/jaar)</b>	Gemiddelde (SD)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Mediaan (bereik)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Verandering t.o.v. baseline		
	Gemiddelde (SD)	-133,3 (52,0)	
	95% BI	-143,0; -123,5	
<b>Gebruik (IE/kg/jaar)</b>	Gemiddelde (SD)	3.961 (1.751)	70 (209)
	Mediaan (bereik)	3.754 (1.296; 11.251)	0 (0; 1.480)
	Verandering t.o.v. baseline		
	Gemiddelde (SD)	-3.891 (1.761)	
	95% BI	-4.221; -3.562	
<b>Patiënten met nul factor VIII-infusies</b>		0%	61%

<sup>a</sup> Exclusief bloedingen vanwege operatie/procedures.

<sup>b</sup> Baseline *target joints* (gewrichten met frequente bloedingen), zoals beoordeeld door de onderzoeker, werden tijdens het screeningbezoek geïdentificeerd.

Bij patiënten (ITT-populatie) in onderzoek 270-301 waren de ABR voor bloedingen die werden behandeld met exogene factor VIII-vervanging [mediaan (bereik): 0 (0; 27,3) bloedingen per jaar] en het geannualiseerde factor VIII-gebruik [mediaan (bereik): 0 (0; 50,7) infusies per jaar] vergelijkbaar met die van patiënten die eerder waren ingeschreven voor het NIS beschreven in tabel 9 wat betreft de periode na profylaxe met factor VIII volgend op behandeling met ROCTAVIAN. De mediane (bereik) tijd tot stopzetting van het profylactische gebruik van factor VIII-concentraten was 4 (0,1; 16,7) weken, waarbij 131 van de 134 patiënten binnen 8 weken stopten.

Honderdachtentwintig van de 134 patiënten (96%) hadden geen profylaxe meer nodig na toediening van ROCTAVIAN; zes patiënten begonnen opnieuw met continu profylactisch gebruik van factor VIII/andere hemostatica (bereik: 58; 165 weken).

### Langetermijneffect

De hoeveelheid gegevens over de duurzaamheid van de behandeling is in dit stadium nog beperkt. In onderzoek 270-301 is ten minste 2 jaar aan duurzaamheidsgegevens beschikbaar. Voorts is 5 jaar aan follow-upgegevens beschikbaar van 7 patiënten die de aanbevolen dosis van  $6 \times 10^{13}$  vg/kg kregen in onderzoek 270-201, en bleven de patiënten een klinisch betekenisvolle respons op de behandeling laten zien.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ROCTAVIAN in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hemofilie A (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Valoctocogene roxaparvovec transgen-DNA-niveaus (totale hoeveelheid vector-DNA) in diverse weefsels (beoordeeld in niet-klinische onderzoeken), bloed en sheddingmatrices werden bepaald met behulp van een kwantitatieve polymerasekettingreactie-test (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*). Deze test is gevoelig voor transgen-DNA, waaronder fragmenten van aangetast DNA. Het geeft niet aan of DNA aanwezig is in de vectorcapside, in cellen of in de vloeistoffase van de matrix (bv. bloedplasma, zaadvocht) of dat er intacte vector aanwezig is. Plasma- en zaadmatrices werden verder beoordeeld door ingekapseld (mogelijk besmettelijk) vector-DNA te meten met behulp van een kwantitatieve immunoprecipitatie-PCR-test in onderzoeken 270-201 en 270-301.

### Klinische farmacokinetiek en shedding

Toediening van ROCTAVIAN resulteerde in detecteerbaar vector-DNA in bloed en alle beoordeelde sheddingmatrices, waarbij piekconcentraties werden waargenomen tussen 1 en 9 dagen na toediening. De piekvector-DNA-concentraties werden waargenomen in bloed, gevolgd door speeksel, zaad, ontlasting en urine. De tot nu toe waargenomen piekconcentratie in bloed in de onderzoeken 270-201 en 270-301 was  $2 \times 10^{11}$  vg/ml. De maximale concentratie in enige sheddingmatrix was  $1 \times 10^{10}$  vg/ml. Nadat het maximum in een matrix is bereikt, daalt de transgen-DNA-concentratie gestaag.

Bij de 141 evalueerbare patiënten uit de onderzoeken 270-201 en 270-301 was ingekapseld (mogelijk besmettelijk) vector-DNA detecteerbaar in plasma tot 10 weken na toediening van ROCTAVIAN.

Van de 140 evalueerbare patiënten uit de onderzoeken 270-201 en 270-301 bereikten alle patiënten klaring van vector-DNA in zaad, met een maximale tijd tot klaring van 36 weken. Bij de 138 evalueerbare patiënten uit de onderzoeken 270-201 en 270-301 bedroeg de maximale tijd tot klaring van ingekapseld (mogelijk besmettelijk) vector-DNA in zaad 12 weken.

In beide onderzoeken was er bij alle patiënten klaring in de urine, bij 140 (99%) patiënten in het speeksel en bij 119 (84%) patiënten in de ontlasting op het moment van het afsluiten van de gegevensverzameling. De maximale tijd tot klaring was 8 weken voor urine, 26 weken voor speeksel en 88 weken voor ontlasting.

De omvang en duur van de shedding lijken niet afhankelijk te zijn van de bereikte factor VIII-activiteit van de patiënt.

### Farmacokinetiek in speciale populaties

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met valoctocogene roxaparvovec uitgevoerd in speciale populaties.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Algemene toxiciteit

Eén intraveneuze toediening van maximaal  $2 \times 10^{14}$  vg/kg van valoctocogene roxaparvovec aan immuuncompetente mannelijke muizen met intacte coagulatie (CD1-muizen), gevolgd door een observatieperiode van maximaal 26 weken, leidde tot dosisafhankelijke plasmaconcentraties van hFVIII-SQ-eiwitexpressie en algehele factor VIII-activiteit in plasma. Transgen-DNA werd gedetecteerd hoofdzakelijk in de milt en lever, met lagere DNA-concentraties die nog werden gedetecteerd aan het einde van het onderzoek (dag 182) in de longen, mesenteriale lymfeklier, nieren, hart, testis en hersenen. Ook werden er vector-RNA-transcripten gedetecteerd, hoofdzakelijk in de

lever, met resterende lage RNA-concentraties in de longen, hart, hersenen, nieren, lymfeklieren, milt en testes aan het einde van het onderzoek (dag 182).

Er werden geen toxiciteiten in verband met valoctocogene roxaparvovec waargenomen bij CD1-muizen gedurende 26 weken na enkele doses tot  $2 \times 10^{14}$  vg/kg, behalve een patroon van hemorragie, necrose en fibrose, voornamelijk optredend in het hart, de longen, de epididymis en de thymus, dat consistent was met coagulopathie die waarschijnlijk werd veroorzaakt door de vorming van antistoffen tegen het tot expressie gebrachte hFVIII-SQ, die ook een kruisreactie hadden met het murine factor VIII-eiwit.

In onderzoeken waarin de GLP-beginselen niet werden nageleefd en die werden uitgevoerd bij niet-humane primaten met doses van maximaal  $6 \times 10^{13}$  vg/kg werden een immuunrespons die specifiek was voor het AAV5-capside, en een immuunrespons die specifiek was voor het heterologe hFVIII-SQ-eiwit waargenomen die samenhang met een tijdelijke APTT-verlenging in een subgroep van niet-humane primaten.

### Genotoxiciteit

Er werd vectorintegratie gevonden na beoordeling van levermonsters van 12 niet-humane primaten die werden verzameld in de 26 weken na doses valoctocogene roxaparvovec tot  $6 \times 10^{13}$  vg/kg (dit is het overeenkomstige dosisniveau bij mensen) (zie rubriek 4.4 Risico op maligniteit als gevolg van vectorintegratie).

### Carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd met valoctocogene roxaparvovec.

### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn geen toegespitste onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, waaronder beoordelingen van de gevolgen voor embryo/foetus en vruchtbaarheid, van ROCTAVIAN uitgevoerd omdat de meerderheid van de met ROCTAVIAN te behandelen patiëntpopulatie uit mannen bestaat. Aangezien hFVIII-SQ DNA naar schatting tot/rond de 67 weken aanwezig blijft in de testes van CD1-muizen na i.v.-injectie van een dosis van  $6 \times 10^{13}$  vg/kg, werd de mogelijkheid van verticale transmissie naar het nageslacht onderzocht in Rag2-/- muizen. Bij beoordeling van de lever van F1-pups op hFVIII-SQ-DNA door middel van qPCR werden er geen gevallen van kiembaantransmissie gevonden naar pups die verwekt waren door mannelijke muizen die een dosis valoctocogene roxaparvovec hadden gekregen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dinatriumfosfaatdodecahydraat (E339)  
Mannitol (E421)  
Poloxameer 188  
Natriumchloride  
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E339)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na ontdooiing: de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na ontdooiing is aangetoond gedurende 10 uur bij 25 °C, inclusief houdtijd in onbeschadigde injectieflacon, bereidingstijd in de spuit en tijd voor infusie (zie rubriek 6.6).

Indien noodzakelijk, kan een onbeschadigde injectieflacon (waarvan de stop nog niet is doorboord) die is ontdooid tot 3 dagen in de koelkast (2 °C tot 8 °C) worden bewaard, rechtop staand en beschermd tegen licht (bv. in de oorspronkelijke verpakking).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor bewaartijden in gebruik en de omstandigheden vóór het gebruik (zie rubriek 6.6).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren bij  $\leq -60$  °C. ROCTAVIAN moet ingevroren blijven tot de patiënt klaar is voor behandeling om te garanderen dat er bruikbaar product beschikbaar is voor toediening aan de patiënt. Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Rechtop bewaren.

Voor de bewaarcondities na ontdooiing van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

10 ml injectieflacon (cyclisch olefine polymeer kunststofhars) met een stop (chloorbutylrubber met fluorpolymeer coating), krimpafdichting (aluminium) en flip-offdop (polypropyleen) met daarin 8 ml oplossing voor infusie.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Elke injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's).

Bij de bereiding, toediening en het afvoeren dienen persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder een schort, veiligheidsbril, masker en handschoenen) te worden gedragen bij het hanteren van de oplossing met valococogene roxaparvovec en materialen die in contact zijn gekomen met de oplossing (vast en vloeibaar afval).

ROCTAVIAN mag niet worden blootgesteld aan het licht van een desinfectielamp met ultraviolette straling.

ROCTAVIAN moet met een aseptische techniek worden bereid.

Bij de montage van het infusiesysteem moet ervoor worden gezorgd dat het oppervlak van de componenten die in contact komen met de ROCTAVIAN-oplossing bestaat uit de compatibele materialen die in Tabel 10 worden vermeld.



**Tabel 10: Compatibele materialen van infusiesysteemcomponenten**

<b>Component</b>	<b>Compatibele materialen</b>
Sputen voor infusiepomp	Polypropyleen huis met een plunjertip van synthetisch rubber
Spuitedop	Polypropyleen
Infusieslang <sup>a</sup>	Polyethyleen
Lijnfilter	Polyvinylideenfluoridefilter met een behuizing van polyvinylchloride
Infusiekatheter	Polymeer op polyurethaanbasis
Kranen	Polycarbonaat
Naalden voor extractie uit injectieflacons	Roestvrij staal

<sup>a</sup> Verlengslangen mogen niet langer zijn dan ongeveer 100 cm.

ROCTAVIAN dient via infusie te worden toegediend met behulp van een spuitpomp met geregelde stroomsnelheid.

De volgende spuitten moeten worden voorbereid:

- Spuitten met ROCTAVIAN (het aantal spuitten is afhankelijk van het dosisvolume van de patiënt).
- Eén spuit met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voor het spoelen van de infusielijn na afloop van de ROCTAVIAN-infusie.

Voor de infusie zijn hoogvolume-, lijn-, laag eiwitbindende infusiefilters nodig met een poriemaat van 0,22 micron en een maximale bedrijfsdruk die voldoende is voor de spuitpomp of pompinstellingen. Zorg voor een voldoende aantal vervangende filters, overeenkomstig de specificatie van de filters voor maximaal gefilterd vloeistofvolume.

#### Ontdooiing en inspectie

- ROCTAVIAN moet bij kamertemperatuur worden ontdooid. Ontdooi of verwarm de injectieflacons niet op een andere manier. De ontdooitijd is ongeveer 2 uur.
- Bewaar elke injectieflacon tot het ontdooien in zijn oorspronkelijke verpakking. ROCTAVIAN is gevoelig voor licht.
- Verwijder het vereiste aantal injectieflacons uit de verpakkingen.
- Controleer of de injectieflacon of dop beschadigd is. Niet gebruiken als deze beschadigd zijn.
- Zet de injectieflacons rechtop. Voor optimale ontdooiing moet u deze gelijkmatig verdelen of in rekken plaatsen die bij kamertemperatuur zijn bewaard.
- Controleer visueel of alle injectieflacons zijn ontdooid. Er mag geen ijs zichtbaar zijn. Keer elke injectieflacon zeer voorzichtig 5 keer om om de inhoud te mengen. Het is belangrijk dat schuimvorming tot een minimum wordt beperkt. Laat de oplossing ongeveer 5 minuten staan voordat u doorgaat.
- Controleer de volledig ontdooidde injectieflacons dan visueel. Gebruik een injectieflacon niet als de oplossing niet transparant of niet kleurloos tot lichtgeel is of als de injectieflacon zichtbare deeltjes bevat.

Voor microbiologische veiligheid moet de ontdooidde oplossing in de injectieflacons blijven totdat deze in de spuitten voor infusie moet worden geëxtraheerd.

#### Tijdvenster voor verdere bereiding en toediening

Na ontdooiing moet de infusie van de oplossing worden voltooid binnen de gebruiksstabiliteitslimiet, die bij 25 °C 10 uur bedraagt (zie rubriek 6.3). De infusietijd is afhankelijk van het infusievolume, de infusiesnelheid en de respons van de patiënt en kan bijvoorbeeld 2 tot 5 uur of langer zijn bij een patiënt die 100 kg weegt.

### Extractie in spuit

Extraheer het volledige berekende dosisvolume ROCTAVIAN met behulp van scherpe 18 tot 21 gauge naalden langzaam uit de injectieflacons in de spuit.

### Toevoegen van het lijnfilter en voorspoelen van het infusiesysteem

- Breng het lijnfilter dicht bij de infuusplaats aan.
- Spoel de slang en het filter met ROCTAVIAN voor.
- Gebruik bij vervanging van filters tijdens de infusie natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voor het voorspoelen en spoelen.

### Toediening

- Dien dit geneesmiddel pas toe wanneer de oplossing kamertemperatuur heeft bereikt.
- Infundeer de oplossing via een geschikte perifere ader, met behulp van een infusiekatheter en een programmeerbare spuitpomp.
- Start de infusie met een snelheid van 1 ml/min. Indien dit wordt getolereerd, kan de snelheid elke 30 minuten met 1 ml/min worden verhoogd tot een maximumsnelheid van 4 ml/min (zie rubriek 4.2). Als dit klinisch geïndiceerd is voor een infusiegerelateerde reactie, moet de snelheid worden verlaagd of moet de infusie worden gestopt en moeten er, indien nodig, verdere geneesmiddelen (bv. systemische antihistaminica, corticosteroïden en/of intraveneuze vloeistoffen) worden toegediend om de infusiereactie te beheersen of voordat de infusie opnieuw wordt gestart. Kies bij het opnieuw starten van de infusie een snelheid van 1 ml/min en overweeg om deze voor de rest van de infusie op een eerder getolereerd niveau te houden.
- Om te garanderen dat de patiënt de volledige dosis krijgt, infundeert u nadat het volume van de laatste spuit met ROCTAVIAN is geïnfundeerd een voldoende volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie via dezelfde slang en hetzelfde filter, en met dezelfde infusiesnelheid.
- Behoud de veneuze toegang tijdens de daaropvolgende observatieperiode (zie rubriek 4.4).

### Te nemen maatregelen bij onbedoelde blootstelling

Alle gemorste valoctocogene roxaparvovec moet worden opgeveegd met absorberend gaasmateriaal en het gebied waarop gemorst is, moet worden gedesinfecteerd met een bleekoplossing, gevolgd door alcoholdoekjes.

### Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het afvoeren van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en afval dat met ROCTAVIAN in aanraking gekomen is (vast en vloeibaar afval) moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor farmaceutisch afval.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Ltd.  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
P43 R298  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1668/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Novato Campus  
46 Galli Drive  
Novato, CA 94949  
VS

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

BioMarin International Ltd.  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
P43 R298  
Ierland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomangementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat ROCTAVIAN in elke lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken over de inhoud en het format van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemedia, distributiekkanalen en andere aspecten van het programma, met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar ROCTAVIAN in de handel wordt gebracht, alle zorgverleners en patiënten, verzorgers en observeerders die ROCTAVIAN naar verwachting zullen voorschrijven, gebruiken of toezicht op de toediening ervan houden, toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende voorlichtingspakket. Deze documenten zullen worden vertaald in de lokale taal om ervoor te zorgen dat de voorgestelde beheersingsmaatregelen door artsen en patiënten worden begrepen:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Informatiepakket voor patiënten

**Het voorlichtingsmateriaal voor artsen** dient het volgende te bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- De handleiding voor patiënten
- De patiëntkaart

**De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

- Selectie van patiënten: Selecteer patiënten voor de behandeling met ROCTAVIAN op basis van de afwezigheid van antistoffen voor AAV5 met behulp van een adequaat gevalideerde assay en de status van de gezondheid van de lever op basis van laboratoriumgegevens en beeldvormingsgegevens.
- Informeren over het belangrijke vastgestelde risico van hepatotoxiciteit en de belangrijke mogelijke risico's van horizontale en kiembaantransmissie, de ontwikkeling van factor VIII-remmers, het ontstaan van maligne tumoren in verband met vectorgenoomintegratie, en trombo-embolie en details over hoe deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt.
- Voordat een beslissing over de behandeling wordt genomen, dienen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de risico's, voordelen en onzekerheden te bespreken bij het overwegen van ROCTAVIAN als een behandeloptie, waaronder:
  - Dat er geen voorspellende factoren zijn geïdentificeerd voor non- of low-responders. Patiënten zonder respons worden nog steeds blootgesteld aan de langetermijnrisico's.
  - Dat het effect van de behandeling op de lange termijn niet kan worden voorspeld.
  - Dat er geen plannen zijn om het geneesmiddel opnieuw toe te dienen aan patiënten zonder respons of waarvan de respons is afgelopen.
  - Patiënten eraan herinneren hoe belangrijk het is om zich te laten inschrijven in een register voor de follow-up van langetermijneffecten.
  - Dat voor het gebruik van ROCTAVIAN in de meeste gevallen gelijktijdige toediening van corticosteroiden vereist is ter behandeling van de leverschade die dit geneesmiddel mogelijk kan aanrichten. Dit vereist adequate monitoring van patiënten en zorgvuldige overweging van andere gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, om het risico van hepatotoxiciteit en een mogelijk verminderd therapeutisch effect van ROCTAVIAN te minimaliseren.

**Het informatiepakket voor patiënten** dient het volgende te bevatten:

- De bijsluiter voor de patiënt
- De handleiding voor de patiënt
- De patiëntkaart

### De handleiding voor de patiënt:

- Het belang van het volledig begrijpen van de voordelen en risico's van behandeling met ROCTAVIAN, wat er bekend is en nog niet bekend is over de langetermijneffecten op het gebied van zowel veiligheid als werkzaamheid.
- Daarom moet de arts vóóordat een beslissing wordt genomen over de behandeling de volgende onderwerpen bespreken met de patiënt:
  - Dat niet alle patiënten voordeel hebben van een behandeling met ROCTAVIAN en dat de redenen hiervoor niet zijn vastgesteld. Patiënten die geen respons hebben op de behandeling, zijn nog steeds blootgesteld aan de langetermijnrisico's.
  - Dat voor het gebruik van ROCTAVIAN in de meeste gevallen gelijktijdige toediening van corticosteroiden vereist is ter behandeling van de leverschade die dit geneesmiddel mogelijk kan veroorzaken, en dat de arts zich ervan verzekert dat de patiënten beschikbaar zijn voor regelmatig bloedonderzoek om de respons op ROCTAVIAN te controleren en de gezondheid van de lever te beoordelen. Patiënten dienen de arts te informeren over het huidige gebruik van corticosteroiden of andere immunosuppressiva. Indien de patiënt geen corticosteroiden mag nemen, kan de arts alternatieve geneesmiddelen aanbevelen om leverproblemen te behandelen.
  - Dat ROCTAVIAN een viraal vectorcomponent bevat en dat dit in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op het ontstaan van maligne tumoren.
  - Details over hoe het belangrijke geïdentificeerde risico op hepatotoxiciteit en het belangrijke potentiële risico op horizontale en kiembaantransmissie, de ontwikkeling van factor VIII-remmers, maligniteit in verband met vectorgenoomintegratie, en trombo-embolie kunnen worden herkend en geminimaliseerd door periodieke monitoring, zoals geadviseerd door artsen.
  - Dat de patiënt een patiëntkaart krijgt die telkens wanneer de patiënt een medische afspraak heeft, dient te worden getoond aan elke arts of verpleegkundige.
  - Het belang van inschrijven in een patiëntenregister voor de follow-up van langetermijneffecten gedurende 15 jaar.

### De patiëntkaart:

- Deze kaart dient om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren dat de patiënt ROCTAVIAN heeft gekregen voor hemofilie A.
- De patiënt dient bij elke afspraak de patiëntkaart aan de arts of verpleegkundige te laten zien.
- De kaart dient de specifieke beheersingsmaatregelen te bevatten die moeten worden toegepast ter minimalisatie van de risico's met betrekking tot hepatotoxiciteit, horizontale en kiembaantransmissie, de ontwikkeling van factor VIII-remmers, het ontstaan van maligne tumoren met betrekking tot vectorgenoomintegratie, en trombo-embolie.
- De kaart dient beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te waarschuwen dat de patiënt waarschijnlijk een behandeling met corticosteroiden ondergaat ter minimalisatie van het risico op hepatotoxiciteit door ROCTAVIAN.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Teneinde de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van ROCTAVIAN bij volwassenen met ernstige hemofilie A (overgeërfde factor VIII-deficiëntie) zonder voorgeschiedenis van factor VIII-remmers en zonder detecteerbare antistoffen voor AAV5 nader te karakteriseren, dient de vergunninghouder onderzoek 270-401, een follow-uponderzoek met patiënten die zijn opgenomen in de klinische onderzoeken, uit te voeren en de eindresultaten ervan in te dienen.	31 juli 2038
Teneinde de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van ROCTAVIAN bij volwassenen met ernstige hemofilie A (overgeërfde factor VIII-deficiëntie) zonder voorgeschiedenis van factor VIII-remmers	30 juni 2044

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
en zonder detecteerbare antistoffen voor AAV5 nader te karakteriseren, dient de vergunninghouder onderzoek 270-801, een retrospectief cohortonderzoek met patiënten die met valoctocogene roxaparvec worden behandeld op basis van gegevens uit een register, uit te voeren en de eindresultaten ervan in te dienen overeenkomstig een overeengekomen protocol.	
Voor het nader karakteriseren van de werkzaamheid op lange termijn en het verder informeren over de baten/risicoverhouding van ROCTAVIAN bij volwassenen met ernstige hemofilie A (overgeërfde factor VIII-deficiëntie) in een bredere populatie, dient de vergunninghouder onderzoek 270-601 uit te voeren en de eindresultaten ervan in te dienen.	30 september 2042

#### **E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
Teneinde de werkzaamheid en veiligheid van ROCTAVIAN bij volwassenen met ernstige hemofilie A (overgeërfde factor VIII-deficiëntie) zonder voorgeschiedenis van factor VIII-remmers en zonder detecteerbare antistoffen voor AAV5 te bevestigen, dient de vergunninghouder de eindresultaten, inclusief follow-up na 5 jaar, van het eenarmige fase 3-onderzoek 270-301 in te dienen.	30 juni 2025
Teneinde de werkzaamheid en veiligheid van ROCTAVIAN en het toereikende corticosteroidregime bij volwassenen met ernstige hemofilie A (overgeërfde factor VIII-deficiëntie) te bevestigen en om voorspellende factoren te identificeren voor non- of low-responders, dient de vergunninghouder de eindresultaten in te dienen van het eenarmige fase 3-onderzoek 270-303 bij patiënten die een profylactisch corticosteroidregime krijgen. Interimgegevens van open-labelonderzoeken 270-203 en 270-205 dienen ook te worden verstrekt.	30 september 2027



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  vectorgenomen/ml oplossing voor infusie  
valoctocogene roxaparvovec

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat  $16 \times 10^{13}$  vectorgenomen valoctocogene roxaparvovec in 8 ml oplossing.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: E339, E421, poloxameer 188, natriumchloride en water voor injecties. Lees voor nadere informatie de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren bij  $\leq -60$  °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Rechttop bewaren.  
Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's).  
Verwijderen in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor farmaceutisch afval.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Ltd.  
Shanbally, Ringaskiddy, County Cork  
P43 R298, Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1668/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  vectorgenomen/ml oplossing voor infusie  
valoctocogene roxaparvovec  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

8 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **ROCTAVIAN $2 \times 10^{13}$ vectorgenomen/ml oplossing voor infusie** valoctocogene roxaparvovec

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.
- Uw arts zal u een patiëntkaart geven. Lees deze zorgvuldig en volg de instructies die erop staan.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is ROCTAVIAN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is ROCTAVIAN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is ROCTAVIAN?**

ROCTAVIAN is een gentherapieproduct dat het werkzame bestanddeel valoctocogene roxaparvovec bevat. Een gentherapieproduct geeft een gen af in het lichaam om een erfelijke afwijking te verhelpen.

##### **Waarvoor wordt het middel gebruikt?**

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige hemofilie A bij volwassenen die nu (of in het verleden) geen remmers voor factor VIII hebben (gehad) en geen antistoffen voor de virusvector AAV5 hebben.

Hemofilie A is een aandoening waarbij mensen een veranderde vorm erven van een gen dat nodig is voor het maken van factor VIII, een essentieel eiwit dat nodig is voor het stollen van bloed en om een bloeding te stoppen. Mensen met hemofilie A kunnen geen factor VIII aanmaken en hebben sneller last van inwendige en uitwendige bloedingsepisodes.

##### **Hoe werkt ROCTAVIAN?**

Het werkzame bestanddeel in ROCTAVIAN is gebaseerd op een virus dat mensen niet ziek maakt. Dit virus is veranderd zodat het zich niet in het lichaam kan verspreiden, maar wel een werkende kopie van het factor VIII-gen kan afleveren in de levercellen. Dit stelt levercellen in staat om factor VIII-eiwit te produceren en de concentratie van werkende factor VIII in het bloed te verhogen. Dit helpt vervolgens het bloed om op een normalere manier te stollen en voorkomt bloedingen of vermindert bloedingsepisodes.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer krijgt u dit middel niet?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U heeft een acute infectie of een chronische (langdurige) infectie die niet onder controle kan worden gehouden met de geneesmiddelen die u inneemt, of u heeft littekenvorming op uw lever (aanzienlijke leverfibrose of -cirrose), omdat dit de eerste reactie van uw lichaam op ROCTAVIAN zou kunnen beïnvloeden.
- U heeft antistoffen tegen het type virus waarmee dit geneesmiddel wordt gemaakt. Uw arts zal u vooraf onderzoeken om te controleren of dit zo is.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is of als het bovenstaande onduidelijk is voor u, kunt u contact opnemen met uw arts voordat u ROCTAVIAN ontvangt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### Belang van een gezonde lever

- Uw lever is het orgaan dat factor VIII produceert na de behandeling met ROCTAVIAN. U dient ervoor te zorgen dat u een gezonde lever hebt zodat deze zo optimaal mogelijk werkt en u factor VIII kunt aanmaken en voortdurend kunt blijven aanmaken.
- Bespreek met uw arts wat u kunt doen om de gezondheid van uw lever te verbeteren en te behouden (zie ook **Wanneer krijgt u dit middel niet?** hierboven en **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?** en **Waarop moet u letten met alcohol?** verderop).
- Uw arts kan u de behandeling met ROCTAVIAN afraden als u een leveraandoening hebt waardoor ROCTAVIAN misschien niet goed zal werken.

#### U moet wellicht een aanvullend geneesmiddel innemen

- Wellicht moet u gedurende langere tijd (2 maanden of langer) nog een ander geneesmiddel (corticosteroïd) innemen nadat u ROCTAVIAN heeft gekregen. Dit is om problemen met uw lever te behandelen die bij onderzoek zijn waargenomen. Tijdens de inname ervan kunnen corticosteroïden bijwerkingen veroorzaken. Uw arts kan u de behandeling met ROCTAVIAN afraden of adviseren om deze uit te stellen als u corticosteroïden niet veilig kunt innemen. Uw arts kan u ook adviseren over stappen die u dient te nemen voor een veilig gebruik of kan u een ander geneesmiddel geven. Zie ook rubriek 3.

#### Bijwerkingen tijdens of kort na de ROCTAVIAN-infusie

- Infusiegerelateerde bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens de infusie van ROCTAVIAN (druppelinfuus) of kort nadat u deze heeft gekregen. De klachten van dergelijke bijwerkingen worden vermeld in rubriek 4. **Mogelijke bijwerkingen.** Informeer uw arts of verpleegkundige **onmiddellijk** als u deze of andere klachten tijdens of kort na de infusie krijgt. Afhankelijk van uw klachten kan uw infusie worden vertraagd of tijdelijk gestopt, of u krijgt geneesmiddelen om uw klachten te behandelen. Voordat u naar huis mag, zal uw arts u informatie geven over wat u moet doen als u een nieuwe bijwerking krijgt of als een bijwerking terugkomt nadat u de medische instelling hebt verlaten.

#### Kans op ongewenste bloedstolsels wanneer de factor VIII-concentraties verbeteren

- Na de behandeling met ROCTAVIAN kan uw factor VIII-eiwitconcentratie stijgen. Bij sommige patiënten kan deze concentratie gedurende een bepaalde tijd stijgen tot boven het normale bereik.

Factor VIII is het eiwit dat noodzakelijk is om stabiele bloedstolsels in uw bloed te vormen. Afhankelijk van uw individuele risicofactoren kan een verbetering van de factor VIII-concentraties leiden tot een grotere kans op ongewenste bloedstolsels (zogenaamde 'trombose', in aders of in slagaders). Bespreek met uw arts uw risicofactoren voor ongewenste bloedstolsels en voor cardiovasculaire aandoeningen in het algemeen, en wat u daaraan kunt doen. Vraag ook hoe u klachten van ongewenste bloedstolsels kunt herkennen en wat u moet doen als u denkt dat u er een hebt.

#### Voorkomen van bloeddonoraties en donaties voor transplantaties

- Doneer geen bloed, organen, weefsel of cellen voor transplantatie.



### Immuungecompromitteerde patiënten of patiënten die een immuunsuppressiebehandeling ondergaan

- Bent u immuungecompromitteerd (dat wil zeggen dat uw immuunsysteem minder goed in staat is om infecties te bestrijden) of ondergaat u een immuunsuppressiebehandeling? Neem dan contact op met uw arts voordat u aan de behandeling met ROCTAVIAN begint. Misschien moet u extra goed in de gaten worden gehouden als uw immuunsysteem niet goed werkt, om er zeker van te zijn dat u de behandeling en andere geneesmiddelen, zoals corticosteroiden, kunt krijgen of dat u uw bestaande geneesmiddelen moet aanpassen.

### Hernieuwde ontvangst van gentherapie in de toekomst

- Nadat u ROCTAVIAN hebt gekregen, produceert uw immuunsysteem antistoffen tegen het omhulsel van de AAV-vector. Het is nog onbekend of en zo ja, onder welke omstandigheden een therapie met ROCTAVIAN kan worden herhaald. Het is ook nog onbekend of en zo ja, onder welke omstandigheden er daarna een andere gentherapie kan worden gebruikt.

### Gebruik van andere behandelingen voor hemofilie

- Bespreek nadat u ROCTAVIAN hebt gebruikt met uw arts of en wanneer u moet stoppen met uw andere behandelingen voor hemofilie. Uw arts stelt een behandelplan op voor wat u moet doen in geval van operaties, trauma, bloedingen of andere procedures die de kans op bloedingen kunnen doen toenemen. Het is heel belangrijk om door te gaan met uw controles en doktersbezoeken om te bepalen of u andere behandelingen moet nemen voor de behandeling van hemofilie.

### Controleonderzoeken

Vóór de behandeling met ROCTAVIAN doet uw arts tests om de gezondheid van uw lever te beoordelen.

Na de behandeling met ROCTAVIAN worden er bloedtests gedaan om te controleren:

- wanneer uw lever start met de productie van factor VIII, zodat u weet wanneer u kunt stoppen met uw normale behandeling met factor VIII-producten,
- hoeveel factor VIII uw lever continu produceert,
- hoe uw levercellen reageren op de behandeling met ROCTAVIAN, en
- of u remmers (neutraliserende antistoffen) van factor VIII ontwikkelt.

Hoe vaak de bloedtests moeten worden uitgevoerd, is afhankelijk van hoe u op ROCTAVIAN reageert. Meestal worden gedurende de eerste 26 weken na de behandeling, elke week bloedtests uitgevoerd en daarna elke 2 tot 4 weken tot aan het eind van het eerste jaar. Na het eerste jaar worden er minder vaak bloedtests gedaan, volgens het advies van uw arts. **Het is belangrijk dat u het schema voor deze bloedtests met uw arts bespreekt zodat ze kunnen plaatsvinden wanneer ze noodzakelijk zijn.**

Omdat niet alle patiënten reageren op ROCTAVIAN en de reden hiervoor niet is vastgesteld, kan uw arts niet voorspellen of u volledig zult reageren op de behandeling. Het is mogelijk dat u geen voordeel hebt van het gebruik van ROCTAVIAN, terwijl u toch bent blootgesteld aan de risico's op de lange termijn.

Als u reageert op de behandeling, is het onbekend hoe lang het effect van de behandeling blijft. Voor sommige patiënten is een positief behandel-effect tot vijf jaar gemeld.

Er zijn geen plannen om het geneesmiddel een tweede keer toe te dienen aan patiënten die niet reageren of waarbij het effect is gestopt.

Follow-up tests op de lange termijn kunnen noodzakelijk zijn om na te gaan of uw lichaam veilig en effectief op ROCTAVIAN blijft reageren.

### Risico's op maligniteiten die mogelijk verband houden met het gebruik van ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN kan zich nestelen in het DNA van levercellen en kan zich ook in het DNA van andere cellen van het lichaam nestelen. Als gevolg kan ROCTAVIAN bijdragen aan een risico

op kanker. Hoewel hiervoor geen bewijs is in de klinische onderzoeken tot nu toe, blijft dit mogelijk door de aard van het geneesmiddel. U moet dit daarom met uw arts bespreken. Na de behandeling met ROCTAVIAN wordt u aangeraden om zich voor 15 jaar in te schrijven in een register zodat u kunt bijdragen aan onderzoek naar de veiligheid van de behandeling op lange termijn en naar hoe goed deze blijft werken en eventuele bijwerkingen die in verband kunnen staan met de behandeling. Mocht zich kanker voordoen, dan kan uw arts een monster afnemen voor verdere beoordeling.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

ROCTAVIAN is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij volwassenen. ROCTAVIAN is nog niet getest voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast ROCTAVIAN nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, vóór en na de behandeling met ROCTAVIAN. Vertel het uw arts ook als u kruidenproducten of voedingssupplementen gebruikt. Zo kan, zoveel mogelijk, worden voorkomen dat u iets inneemt dat schadelijk voor uw lever zou kunnen zijn of gevolgen zou kunnen hebben voor de reactie op corticosteroiden of ROCTAVIAN (bijvoorbeeld isotretinoïne, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om acne te behandelen) of bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van HIV (zie eerdere rubriek over immuungecompromitteerde patiënten en patiënten die een immuunsuppressiebehandeling ondergaan). Dit is vooral belangrijk tijdens het eerste jaar na de behandeling met ROCTAVIAN (zie ook **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**).

Corticosteroiden kunnen invloed hebben op het immuun- (afweer)systeem van het lichaam. Uw arts kan daarom de timing van vaccinaties aanpassen en kan u afraden om bepaalde vaccinaties te krijgen terwijl u wordt behandeld met corticosteroiden. Hebt u vragen? Neem dan contact op met uw arts.

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Het drinken van alcohol zou het vermogen van uw lever kunnen aantasten om factor VIII te produceren na de behandeling met ROCTAVIAN. Gedurende ten minste één jaar na de behandeling dient u geen alcohol te drinken. Bespreek met uw arts hoeveel alcohol voor u acceptabel kan zijn na het eerste jaar (zie ook **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**).

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

ROCTAVIAN wordt niet aanbevolen voor gebruik door vrouwen die zwanger kunnen worden. Het is nog onbekend of ROCTAVIAN bij deze patiënten veilig kan worden gebruikt, omdat de gevolgen voor de zwangerschap en het ongeboren kind niet bekend zijn. Het is ook onbekend of ROCTAVIAN in de moedermelk terechtkomt.

Er is geen informatie over het effect van ROCTAVIAN op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

### **Gebruik van anticonceptie en voorkomen dat uw partner zwanger wordt gedurende een bepaalde tijd**

- Nadat een mannelijke patiënt met ROCTAVIAN is behandeld, moeten de patiënt en eventuele vrouwelijke partners een zwangerschap voorkomen gedurende **6 maanden**. U moet een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken (bv. anticonceptie met een dubbele barrière, zoals een condoom in combinatie met een pessarium). Zo wordt het theoretische risico voorkomen dat het factor VIII-gen van de behandeling met ROCTAVIAN van een vader wordt overgedragen naar een kind met onbekende gevolgen. Om dezelfde reden mogen mannelijke patiënten gedurende 6 maanden geen zaad doneren. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethoden geschikt zijn.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Een tijdelijk licht gevoel in het hoofd (bijna flauwvallen), duizeligheid, moeheid en hoofdpijn werden waargenomen na de infusie van ROCTAVIAN. Als u deze klachten krijgt, dient u voorzichtig te zijn

totdat u zeker weet dat ROCTAVIAN geen nadelige invloed heeft op uw rijvaardigheid of het gebruik van machines. Bespreek dit met uw arts.

### **ROCTAVIAN bevat natrium**

Dit middel bevat 29 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 1,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. De hoeveelheid natrium die u krijgt, is afhankelijk van het aantal ROCTAVIAN-injectieflacons die voor uw infusie worden gebruikt.

### **3. Hoe krijgt u dit middel?**

ROCTAVIAN wordt gegeven door een arts die gespecialiseerd is in de behandeling van uw aandoening.

De arts zal de correcte dosis voor u bepalen, op basis van uw lichaamsgewicht.

De behandeling met ROCTAVIAN bestaat uit **één infusie (druppelinfuus) in een ader**. De infusie kan enkele uren duren.

U krijgt de infusie in een medische instelling. Tijdens en na de infusie wordt u in de gaten gehouden om te zien of er mogelijke bijwerkingen zijn.

U mag weer naar huis gaan (meestal later dezelfde dag) wanneer is besloten dat verdere observatie niet noodzakelijk is.

#### Aanvullend geneesmiddel dat u wellicht nodig hebt

U moet wellicht een ander geneesmiddel (corticosteroïden) innemen gedurende een langere tijd (bijvoorbeeld 2 maanden of langer) na de behandeling met ROCTAVIAN om uw reactie op de behandeling te verbeteren. Het is belangrijk dat u dit aanvullende geneesmiddel volgens de gegeven instructies inneemt. U dient de bijsluiter te lezen van elk aanvullend geneesmiddel dat aan u wordt voorgeschreven en de mogelijke bijwerkingen en eventuele vereiste monitoring met uw arts te bespreken.

#### **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Omdat dit geneesmiddel wordt gegeven in het ziekenhuis en de dosis wordt bepaald en gecontroleerd door het medische team, is het onwaarschijnlijk dat u er te veel van krijgt. Als u toch te veel ROCTAVIAN heeft gekregen, dan zou u hogere factor VIII-concentraties dan nodig kunnen krijgen, waardoor de kans op ongewenste bloedstolsels theoretisch wordt vergroot. Als dit gebeurt, zal uw arts u indien nodig behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Infusiegerelateerde bijwerkingen kunnen ontstaan tijdens of kort na uw infusie (vaak; komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten). Informeer uw arts of verpleegkundige **onmiddellijk** als u een van de volgende klachten of andere klachten tijdens of kort na de infusie krijgt:

- galbulten of andere uitslag, jeuk
- moeilijk ademen, niezen, hoest, loopneus, waterige ogen, tintelend gevoel in de keel
- misselijkheid, diarree

- hoge of lage bloeddruk, snelle hartslag, licht gevoel in het hoofd (bijna flauwvallen)
- spierpijn, rugpijn
- koorts, koude rillingen, rillingen

Deze klachten kunnen alleen of in combinatie voorkomen. Afhankelijk van uw klachten kan uw infusie worden vertraagd of tijdelijk gestopt, of u krijgt geneesmiddelen om uw klachten te behandelen. Voordat u naar huis mag, zal uw arts u informatie geven over wat u moet doen als u een nieuwe bijwerking krijgt of als bijwerkingen terugkomen nadat u de medische instelling hebt verlaten.

Een gestegen aantal levereiwitten is na de infusie van ROCTAVIAN voorgekomen. In sommige gevallen kwamen deze stijgingen samen met een daling van de factor VIII-concentraties voor. Als bij bloedtests een stijging van het aantal levereiwitten wordt gevonden, kan dat een reden zijn om een behandeling met een corticosteroid te starten.

De volgende bijwerkingen kunnen ontstaan met ROCTAVIAN. Sommige van deze bijwerkingen kunnen tijdens of kort na de infusie ontstaan.

**Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)**

- Verhoogde concentratie levereiwitten gevonden bij bloedtests
- Misselijkheid
- Hoofdpijn
- Hogere concentratie factor VIII dan normaal
- Moeheid
- Diarree
- Buikpijn
- Braken
- Verhoogde concentratie creatinefosfokinase (CPK)-eiwit (een enzym dat vrijkomt in het bloed wanneer spieren beschadigd raken) gevonden bij bloedtests

**Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)**

- Uitslag (inclusief galbulten of andere vormen van huiduitslag)
- Maagzuur (dyspepsie)
- Spierpijn
- Griepachtige klachten
- Duizeligheid
- Jeuk
- Verhoogde bloeddruk
- Allergische reactie

**Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)**

- Licht gevoel in het hoofd (bijna flauwvallen)
- Moeilijk ademen

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

ROCTAVIAN wordt door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in uw gezondheidsinstelling bewaard. Het moet rechtop en in zijn oorspronkelijke verpakking worden bewaard (ter bescherming tegen licht).

Het moet bevroren bij of onder  $-60^{\circ}\text{C}$  worden bewaard en getransporteerd. Na ontdooiing moet het binnen 10 uur bij  $25^{\circ}\text{C}$  worden gebruikt (inclusief de houdtijd in de injectieflacon en spuit en de infusietijd) of weggegooid. Indien noodzakelijk, kan een onbeschadigde injectieflacon (waarvan de stop nog niet is doorboord) die is ontdooid tot 3 dagen in de koelkast ( $2^{\circ}\text{C}$  tot  $8^{\circ}\text{C}$ ) worden bewaard, rechtop staand en beschermd tegen licht (bv. in de oorspronkelijke verpakking).

Ontdooid ROCTAVIAN mag niet worden gebruikt als de oplossing niet transparant en kleurloos tot lichtgeel is.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is valoctocogene roxaparvovec.
- De andere stoffen in dit middel zijn: dinatriumfosfaatdodecahydraat (E339), mannitol (E421), poloxameer 188, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E339) en water voor injecties.  
Zie eind van **rubriek 2: ROCTAVIAN bevat natrium** voor informatie over het totale natriumgehalte.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (GGO's).

### Hoe ziet ROCTAVIAN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Na ontdooiing is ROCTAVIAN een transparante, kleurloze tot lichtgele oplossing voor infusie. Het wordt in een injectieflacon geleverd.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon van 8 ml

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

BioMarin International Ltd.  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
P43 R298  
Ierland

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

## Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

---

### De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) vóór gebruik van ROCTAVIAN.

#### Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Elke injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's).

Bij de bereiding, toediening en het afvoeren dienen persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder een schort, veiligheidsbril, masker en handschoenen) te worden gedragen bij het hanteren van de oplossing met valoctocogene roxaparvovec en materialen die in contact zijn gekomen met de oplossing (vast en vloeibaar afval).

ROCTAVIAN mag niet worden blootgesteld aan het licht van een desinfectielamp met ultraviolette straling. ROCTAVIAN moet met een aseptische techniek worden bereid.

Bij de montage van het infusiesysteem moet ervoor worden gezorgd dat het oppervlak van de componenten die in contact komen met de ROCTAVIAN-oplossing bestaat uit de compatibele materialen die in de Samenvatting van de productkenmerken worden vermeld.

#### Compatibele materialen van infusiesysteemcomponenten

Component	Compatibele materialen
Sputen voor infusiepomp	Polypropyleen huis met een plunjertip van synthetisch rubber
Spuitedop	Polypropyleen
Infusieslang <sup>a</sup>	Polyethyleen
Lijnfilter	Polyvinylideenfluoridefilter met een behuizing van polyvinylchloride
Infusiekatheter	Polymeer op polyurethaanbasis
Kranen	Polycarbonaat
Naalden voor extractie uit injectieflacons	Roestvrij staal

<sup>a</sup> Verlengslangen mogen niet langer zijn dan ongeveer 100 cm.

ROCTAVIAN dient via infusie te worden toegediend met behulp van een spuitpomp met geregelde stroomsnelheid.

De volgende sputen moeten worden voorbereid:

- Sputen met ROCTAVIAN (het aantal sputen is afhankelijk van het dosisvolume van de patiënt).
- Eén spuit met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voor het spoelen van de infusielijn na afloop van de ROCTAVIAN-infusie.

Voor de infusie zijn hoogvolume-, lijn-, laag eiwitbindende infusiefilters nodig met een poriemaat van 0,22 micron en een maximale bedrijfsdruk die voldoende is voor de spuitpomp of

pompinstellingen. Zorg voor een voldoende aantal vervangende filters, overeenkomstig de specificatie van de filters voor maximaal gefilterd vloeistofvolume.

### Ontdooiing en inspectie

- ROCTAVIAN moet bij kamertemperatuur worden ontdooid. Ontdooi of verwarm de injectieflacons niet op een andere manier. De ontdooitijd is ongeveer 2 uur.
- Bewaar elke injectieflacon tot het ontdooien in zijn oorspronkelijke verpakking. ROCTAVIAN is gevoelig voor licht.
- Verwijder het vereiste aantal injectieflacons uit de verpakkingen.
- Controleer of de injectieflacon of dop beschadigd is. Niet gebruiken als deze beschadigd zijn.
- Zet de injectieflacons rechtop. Voor optimale ontdooiing moet u deze gelijkmatig verdelen of in rekken plaatsen die bij kamertemperatuur zijn bewaard.
- Controleer visueel of alle injectieflacons zijn ontdooid. Er mag geen ijs zichtbaar zijn. Keer elke injectieflacon zeer voorzichtig 5 keer om om de inhoud te mengen. Het is belangrijk dat schuimvorming tot een minimum wordt beperkt. Laat de oplossing ongeveer 5 minuten staan voordat u doorgaat.
- Controleer de volledig ontdooidde injectieflacons dan visueel. Gebruik een injectieflacon niet als de oplossing niet transparant of niet kleurloos tot lichtgeel is of als de injectieflacon zichtbare deeltjes bevat.

Voor microbiologische veiligheid moet de ontdooidde oplossing in de injectieflacons blijven totdat deze in de spuit voor infusie moet worden geëxtraheerd.

### Tijdvenster voor verdere bereiding en toediening

Na ontdooiing moet de infusie van de oplossing worden voltooid binnen de gebruiksstabiliteitslimiet, die bij 25 °C 10 uur bedraagt. De infusietijd is afhankelijk van het infusievolume, de infusiesnelheid en de respons van de patiënt en kan bijvoorbeeld 2 tot 5 uur zijn, of langer bij een patiënt die 100 kg weegt.

### Extractie in spuiten

Extraheer het volledige berekende dosisvolume ROCTAVIAN met behulp van scherpe 18 tot 21 gauge naalden langzaam uit de injectieflacons in de spuiten.

### Toevoegen van het lijnfilter en voorspoelen van het infusiesysteem

- Breng het lijnfilter dicht bij de infuusplaats aan.
- Spoel de slang en het filter met ROCTAVIAN voor.
- Gebruik bij vervanging van filters tijdens de infusie natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voor het voorspoelen en spoelen.

### Toediening

- Dien dit geneesmiddel pas toe wanneer de oplossing kamertemperatuur heeft bereikt.
- Infundeer de oplossing via een geschikte perifere ader, met behulp van een infusiekatheter en een programmeerbare spuitpomp.
- Start de infusie met een snelheid van 1 ml/min. Indien dit wordt getolereerd, kan de snelheid elke 30 minuten met 1 ml/min worden verhoogd tot een maximumsnelheid van 4 ml/min. Als dit klinisch geïndiceerd is voor een infusiegerelateerde reactie, moet de snelheid worden verlaagd of moet de infusie worden gestopt en moeten er, indien nodig, verdere geneesmiddelen (bv. systemische antihistaminica, corticosteroiden en/of intraveneuze vloeistoffen) worden toegediend om de infusiereactie te beheersen of voordat de infusie opnieuw wordt gestart. Kies bij het opnieuw starten van de infusie een snelheid van 1 ml/min en overweeg om deze voor de rest van de infusie op een eerder getolereerd niveau te houden.

- Om te garanderen dat de patiënt de volledige dosis krijgt, infundeert u nadat het volume van de laatste spuit met ROCTAVIAN is geïnfundeerd een voldoende volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie via dezelfde slang en hetzelfde filter, en met dezelfde infusiesnelheid.
- Behoud de veneuze toegang tijdens de daaropvolgende observatieperiode.

#### Te nemen maatregelen bij onbedoelde blootstelling

Alle gemorste valoctogene roxaparvec moet worden opgeveegd met absorberend gaasmateriaal en het gebied waarop gemorst is, moet worden gedesinfecteerd met een bleekoplossing, gevolgd door alcoholdoekjes.

#### Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het afvoeren van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en afval dat met ROCTAVIAN in aanraking geweest is (vast en vloeibaar afval), moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor farmaceutisch afval.