

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

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Fidanacogen elaparvovec is een geneesmiddel in de vorm van gentherapie dat bestaat uit een recombinant viraal capside afgeleid van een natuurlijk voorkomend adeno-geassocieerd viraal serotype Rh74 (AAVRh74var) verpakkingsgenoom dat het humane stollingsfactor IX (FIX) transgen bevat en dat wordt gemodificeerd naar een variant met een hoge factor IX-activiteit (Padua) die bekendstaat als FIX-R338L.

Fidanacogen elaparvovec wordt geproduceerd in humane embryonale niercellen met behulp van recombinant-DNA-technologie.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke ml fidanacogen elaparvovec bevat 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen (vg).

Elke injectieflacon bevat een extraheerbaar volume van 1 ml.

De kwantitatieve informatie over het geneesmiddel, waaronder de daadwerkelijke concentratie en de berekening van de dosis voor de patiënt, wordt weergegeven in het batchinformatieblad (*Lot Information Sheet*, LIS) dat bij het geneesmiddel gevoegd is.

Het totale aantal injectieflacons in elke verpakking komt overeen met de vereiste dosering voor de individuele patiënt, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt en de daadwerkelijke concentratie (zie rubriek 4.2 en 6.5).

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 4,55 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Een heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine oplossing met een pH van 6,8 - 7,8 en een osmolariteit van ongeveer 348 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BEQVEZ is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale

factor IX-deficiëntie) bij volwassen patiënten zonder voorgeschiedenis van factor IX-remmers en zonder detecteerbare antilichamen tegen variant AAV serotype Rh74.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden toegediend in een gekwalificeerd behandelingscentrum door een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie. Het wordt aanbevolen dit geneesmiddel toe te dienen in een omgeving waar personeel en apparatuur beschikbaar zijn om mogelijke infusiegerelateerde reacties te behandelen (zie rubriek 4.4).

Vóór de infusie van fidanacogen elaparovvec dient een profylactische dosis factor IX-substitutie te worden gegeven (zie rubriek 4.4).

Selectie van patiënten

De geschiktheid voor behandeling dient binnen 8 weken vóór de infusie te worden bevestigd door middel van de volgende testresultaten:

- negatief voor vooraf bestaande antilichamen tegen AAVRh74var, wat beoordeeld dient te worden door middel van een CE-gecertificeerd medisch hulpmiddel voor in-vitro-diagnostiek (IVD) met overeenkomend beoogd gebruik. Indien het CE-gecertificeerd IVD niet beschikbaar is, dient een alternatieve gevalideerde test gebruikt te worden.
- afwezigheid van een klinisch significante leverziekte (zie rubriek 4.3 en 4.4).
- negatief voor factor IX-remmers in de voorgeschiedenis en een test $<0,6$ Bethesda-eenheden (BE).
- afwezigheid van actieve infecties, zowel acute (zoals acute respiratoire infecties of acute hepatitis) als niet onder controle zijnde chronische (zoals actieve chronische hepatitis B, hepatitis C of humaan immunodeficiëntievirusinfectie [hiv]) (zie rubriek 4.3).

Dosering

De aanbevolen dosering BEQVEZ is een enkelvoudige dosis van 5×10^{11} vectorgenomen per kg (vg/kg) lichaamsgewicht.

Om de dosis voor de patiënt te bepalen, zijn de volgende berekeningsstappen nodig:

Berekening van het dosisgewicht van de patiënt

De dosis BEQVEZ is gebaseerd op de body mass index (BMI) van de patiënt in kg/m^2 .

Tabel 1. Aanpassing van dosering op basis van het gewicht van de patiënt volgens BMI

BMI van de patiënt	Aanpassing van het dosisgewicht (kg) van de patiënt
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Doseringsgewicht = daadwerkelijk lichaamsgewicht
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Bepalen met behulp van de volgende berekening: Doseringsgewicht (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{lengte (m)}]^2$

Opmerking:

- De tussenliggende berekening van de lengte (m^2) dient NIET te worden afgerond.
- Het doseringsgewicht dient te worden afgerond op 1 decimaal.

Berekening van het dosisvolume van de patiënt in milliliter (ml)

Doseringsgewicht van de patiënt in kilogram (kg) × doeldosis per kilogram (5×10^{11} vg/kg) = toe te dienen dosis in vg

Toe te dienen dosis in vg ÷ daadwerkelijke concentratie (vg/ml)* = dosisvolume van de patiënt in ml

*Zie de bijgevoegde LIS voor informatie over de daadwerkelijke concentratie in vg per injectieflacon.

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van fidanacogen elaparvovec bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie zijn niet onderzocht. Fidanacogen elaparvovec is gecontra-indiceerd bij patiënten met gevorderde leverfibrose of gevorderde levercirrose (zie rubriek 4.3) en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met andere significante lever- en galaandoeningen (zie rubriek 4.4).

Patiënten die HCV-positief/HBV-positief/HIV-positief zijn

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten die hepatitis C-virus (HCV)-positief, hepatitis B-virus (HBV)-positief en/of humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-positief zijn. Beperkte gegevens zijn beschikbaar bij patiënten met HIV-infecties die onder controle zijn en een medische voorgeschiedenis van actieve HCV en HBV (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De veiligheid en werkzaamheid van BEQVEZ zijn niet onderzocht bij patiënten met een klinisch relevante verminderde nierfunctie (creatinine > 2,0 mg/dl).

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van fidanacogen elaparvovec bij patiënten van ≥63 jaar zijn niet vastgesteld. Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fidanacogen elaparvovec bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik na verdunning.

BEQVEZ wordt toegediend als een enkelvoudige intraveneuze infusie gedurende ongeveer 60 minuten met een passend infusievolume (zie rubriek 6.6).

Niet infunderen als intraveneuze push of bolus. Als een infusiereactie optreedt tijdens de toediening dient de infusiesnelheid te worden verlaagd of gestopt om de verdraagbaarheid voor de patiënt te verzekeren. Indien de infusie is stopgezet, kan deze worden hervat met een lagere snelheid wanneer de infusiereactie is verdwenen (zie rubriek 4.4).

Voor toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie (d.w.z. lotnummer) op de injectieflacons, binnenvpakkingen, buitenverpakkingen en bijgevoegde documentatie. Het totaal aantal toe te dienen injectieflacons moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiëntspecifieke informatie op het LIS.

Voor uitgebreide instructies over bereiding, toediening, te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling en verwijdering 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 chronische die niet onder controle zijn. (zie rubriek 4.4).

Gevorderde leverfibrose of gevorderde levercirrose (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.

Reeds bestaande immuniteit tegen AAVRh74var

Anti-AAVRh74var-antilichaamvorming kan optreden na blootstelling aan een virus dat sterk lijkt op het gemodificeerde virus. Voorafgaand aan de toediening moet de afwezigheid van antilichamen tegen AAVRh74var worden aangetoond met behulp van een geschikte gevalideerde test (zie rubriek 4.1 en 4.2). Het wordt aanbevolen de toediening aan patiënten te laten plaatsvinden op een tijdstip zo dicht mogelijk (bijv. binnen 8 weken) na de antilichaamtest waarbij de afwezigheid van anti-AAVRh74var-antilichamen is bevestigd.

Evaluatie van de lever-/galtoestand vóór de behandeling

Vóór de behandeling dient een evaluatie van de lever-/galtoestand plaats te vinden om de afwezigheid van klinisch significante lever-/galziekte te bevestigen, zoals gedefinieerd als een van de onderstaande:

- alanine-aminotransferase (ALAT)-, aspartaat-aminotransferase (ASAT)-, of alkalische fosfatase (ALP)-waarden $>2 \times$ de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN), waarbij er rekening mee wordt gehouden dat er ten minste 2 bepalingen nodig kunnen zijn om de variabiliteit in de tijd te kunnen interpreteren (uiterlijk binnen 4 weken)
- bilirubine $>1,5 \times$ ULN (uiterlijk binnen 4 weken)
- huidige levergerelateerde coagulopathie, hypoalbuminemie, aanhoudende geelzucht, cirrose, actieve virale hepatitis
- voorgeschiedenis van portale hypertensie, splenomegalie of hepatische encefalopathie
- negatieve fibrosebeoordeling (uiterlijk 3 maanden vóór de infusie)

In geval van radiologische leverafwijkingen en/of aanhoudende verhogingen van de leverenzymen wordt overweging van een consult bij een hepatoloog aanbevolen om de geschiktheid voor toediening van BEQVEZ te beoordelen.

Patiënten met actieve infecties, zowel acute als chronische die niet onder controle zijn

Er is geen klinische ervaring met de toediening van fidanacogen elaparvovec bij patiënten met acute infecties (zoals acute respiratoire infecties of acute hepatitis) of chronische infecties die niet onder controle zijn (zoals actieve chronische hepatitis B). Het is mogelijk dat dergelijke acute infecties of infecties die niet onder controle zijn de respons op fidanacogen elaparvovec beïnvloeden en de werkzaamheid ervan verminderen en/of bijwerkingen veroorzaken. Bij patiënten met dergelijke infecties is de behandeling met fidanacogen elaparvovec gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien er

tekenen of symptomen zijn van een acute infectie of chronische actieve infecties die niet onder controle zijn, moet de behandeling met fidanacogen elaparovvec uitgesteld worden tot de infectie is genezen of onder controle is.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een HIV-infectie die onder controle is en die behandeld zijn met fidanacogen elaparovvec.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiereacties, waaronder overgevoelighedsreacties en anafylaxie, zijn mogelijk tijdens of kort na de infusie met fidanacogen elaparovvec. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op infusiereacties gedurende de infusieperiode en ten minste voor 3 uur na afloop van de infusie. De aanbevolen infusiesnelheid dient nauwlettend te worden nageleefd om de verdraagbaarheid voor de patiënt te garanderen. Bij het vermoeden van een infusiereactie dient de infusie te worden vertraagd of onmiddellijk te worden stopgezet (zie rubriek 4.2). Op basis van de klinische beoordeling dient de behandeling van infusiereacties te worden uitgevoerd in overeenstemming met de richtlijnen voor de behandeling van allergische reacties, waaronder stopzetting en/of toediening van de geschikte behandeling.

Om het risico op acute overgevoelighedsreacties tot een minimum te beperken, dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van infusiereacties en acute of vertraagde overgevoelighedsreacties. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege symptomen en tekenen van overgevoelighedsreacties en ze dienen te worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts en/of onmiddellijk spoedeisende hulp in te roepen als ze een infusiegerelateerde reactie krijgen.

Stopzetting van factor IX-concentraten

Na de infusie van fidanacogen elaparovvec dienen de patiënten met de profylaxe te stoppen zodra het niveau van de endogene FIX:C-activiteit als voldoende wordt beschouwd om spontane bloeding te voorkomen.

Monitoring van factor IX-activiteit en leverfunctie

Na de toediening van fidanacogen elaparovvec kunnen patiënten een voorbijgaande en asymptomatische stijging van transaminasen ontwikkelen (zie rubriek 4.8). Hoewel de exacte etiologie van de stijgingen nog niet is vastgesteld, wordt verondersteld dat immuungemedieerde verhogingen van leverfunctietesten (LFT's) het gevolg zijn van een door AAV-capside veroorzaakte respons met daaropvolgende hepatocytelysis en ontsteking.

De ALAT-/ASAT-waarden en factor IX-activiteit dienen te worden gemonitord na de toediening van fidanacogen elaparovvec (zie tabel 2). Monitoring van creatinekinase (CK) wordt aanbevolen om alternatieve oorzaken van ALAT-verhogingen (waaronder potentieel hepatotoxische medicatie of middelen, alcoholconsumptie of zware inspanning) te beoordelen. Een behandeling met corticosteroïden dient te worden gestart in reactie op aminotransferasestijgingen om leverreacties te controleren en een mogelijke afname van transgene expressie te voorkomen of te beperken (zie tabel 3 en tabel 4).

Gedurende de eerste 6 maanden na toediening van BEQVEZ heeft de monitoring van de lever en factor IX als doel stijgingen in transaminasen te detecteren die kunnen wijzen op of gepaard kunnen gaan met een afname van factor IX-activiteit en wat een indicatie zou kunnen zijn dat een behandeling met corticosteroïden nodig is. Na de eerste 6 maanden na toediening van BEQVEZ heeft de monitoring van de lever en factor IX als doel de gezondheid van de lever en het bloedingsrisico te beoordelen.

Tabel 2. Aanbevolen monitoring van de leverfunctie (ALAT en ASAT) en factor IX-activiteit*

Tijdsbestek	Frequentie van monitoring ^a
Week 1 tot 12	Eenmaal of tweemaal per week
Week 13 tot 18	Wekelijks
Week 19 tot 52 (einde van jaar 1)	In week 24, 32, 42 en 52
Jaar 2 tot het einde van jaar 3 ^b	Om de drie maanden
Jaar 4 tot het einde van jaar 6	Tweemaal per jaar
Na jaar 6	Jaarlijks

* Om de invloed van de variabiliteit tussen laboratoria tot een minimum te beperken, wordt aanbevolen waar mogelijk, hetzelfde laboratorium te gebruiken voor de monitoring in de loop der tijd, voornamelijk gedurende de periode waarin een beslissing over de behandeling met corticosteroïden dient te worden genomen.

^a Wekelijks monitoring wordt aanbevolen, en zoals klinisch geïndiceerd, tijdens het afbouwen van het gebruik van corticosteroïden. Aanpassing van de frequentie van de monitoring kan ook geïndiceerd zijn, afhankelijk van de situatie van de individuele patiënt.

^b Te beginnen in week 65.

Variabiliteit van testen voor factor IX-activiteit

Met betrekking tot de monitoring van de factor IX-activiteit wijzen resultaten van een praktijkonderzoek op variabiliteit tussen laboratoria met de verschillende enkelfasige reagentia (zgn. One-Stage) die in het onderzoek werden gebruikt, met meer variabiliteit bij een lagere factor IX-activiteit (0,025 IE/ml). Deze resultaten ondersteunen eerdere gegevens die verschillen aantoonde in factor IX-activiteit van de uit het transgen-afkomstige FIX-R338L-variant in verschillende enkelfasige testen en chromogene testen, met een consistent hogere factor IX-activiteit waargenomen voor de op silicium-gebaseerde enkelfasige testen.

Om de invloed van variabiliteit tussen laboratoria tot een minimum te beperken, wordt aanbevolen waar mogelijk, hetzelfde laboratorium (chromogene of enkelfasige testen) te gebruiken voor de monitoring van de factor IX-activiteit in de loop der tijd, voornamelijk gedurende de periode waarin een beslissing over de behandeling met corticosteroïden dient te worden genomen.

Gebaseerd op een in-vitro-onderzoek had het transgen FIX-R338L-varianteiwit in plasmamonsters van deelnemers die fidanacogen elaparvovec toegediend kregen geen invloed op de detectie van FIX-activiteit van uit plasma verkregen, recombinante FIX-producten, of recombinante FIX-producten met een langere halfwaardetijd, die werden gespiked in plasmamonsters en beoordeeld met zowel twee enkelfasige testen (Actin FSL en SynthASil) als met een chromogene test met behulp van Rox FIX. Glycol-gepegyleerde recombinante FIX-producten werden in het onderzoek niet beoordeeld. Het wordt aangeraden geen op silicium gebaseerde testen voor geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT-testen) te gebruiken om FIX:C te meten in aanwezigheid van (recombinante) FIX-producten. Raadpleeg de respectievelijke productinformatie voor richtlijnen over monitoring bij het gebruik van (recombinante) FIX-producten.

Aanvang en gebruik van corticosteroïden

Een behandeling met corticosteroïden dient te worden gestart indien aminotransferasestijgingen of een afname in de activiteit van factor IX worden waargenomen om de transgene expressie door getransduceerde hepatocyten te behouden (zie tabel 3 en tabel 4). Er is beperkte informatie beschikbaar met betrekking tot het starten van een nieuwe corticosteroïdenkuur na de eerste 6 maanden van de toediening van BEQVEZ.

In tabel 3 wordt de aanbeveling gedaan voor het afbouwen van orale corticosteroïden (d.w.z. prednison/prednisolon), hetgeen de eerste overweging zal zijn voor onderdrukking van hepatische laboratoriumafwijkingen. Verwijzing naar de productinformatie van corticosteroïden over de risico's en vereiste voorzorgsmaatregelen wordt aanbevolen. Bij de afwezigheid van andere etiologie wordt een behandeling met corticosteroïden bij vector-geïnduceerde hepatitis sterk aanbevolen indien aan een van de volgende criteria wordt voldaan:

Stijging van transaminasen (ALAT en ASAT)

- Transaminasewaarde $2 \times \text{ULN}$ of enkelvoudige stijging $\geq 1,5$ -maal sinds de laatste waarde die vóór de infusie werd verkregen (zie rubriek 4.2).
- Opeenvolgende stijgingen.

Afname van factor IX-activiteit

- Een enkelvoudige significante afname die het risico op bloedingen kan veroorzaken, niet geassocieerd met een recente infusie van een exogeen factor IX-product of factor IX-remmer.
- Opeenvolgende afnames indien ze gedurende de eerste 120 dagen na de infusie optreden.

Tabel 3. Aanbevolen behandelingsschema voor orale corticosteroïden

Schema (behandelingsschema orale corticosteroïden)	Prednisolon/prednison (mg/dag)
Week 1	~60 tot 100 afhankelijk van het lichaamsgewicht
Week 2	60*
Week 3	40
Week 4	30
Week 5	30
Onderhoudsdosis totdat de ALAT/ASAT-waarden terugkeren naar de uitgangswaarden	20
Dosis afbouwen nadat de uitgangswaarde is bereikt	Dosis verlagen met 5 mg/dag tot 10 mg/dag is bereikt, daarna verlagen met 2,5 mg/week tot maximaal 5 mg per dag.

* De volgende verlaging van prednisolon/prednison dient niet te worden gestart tot de ALAT- en/of ASAT-waarden zijn afgenomen bij ten minste 2 opeenvolgende laboratoriumonderzoeken of zijn teruggekeerd naar ongeveer de uitgangswaarden (vóór de toediening) en een afname van factor IX-activiteit zich heeft gestabiliseerd.

Indien er na de eerste week van de behandeling met orale corticosteroïden geen aanwijzingen voor verdwijning van transaminasestijging of voor een afname van de activiteit van factor IX zijn, dient het gebruik van een combinatie van intraveneuze methylprednisolon en orale corticosteroïden te worden overwogen en dient indien nodig een hepatoloog te worden geraadpleegd (zie tabel 4).

Tabel 4. Aanbevolen behandelingsschema voor de combinatie van intraveneuze en orale corticosteroïden

Schema (behandelingsschema corticosteroïden)	Orale prednisolon/prednison (mg/dag)	Intraveneuze methylprednisolon (mg/dag)
Dag 1* tot 3	Niet van toepassing (n.v.t.)	1.000
Dag 4 tot 7	20	n.v.t.
Week 2	60	n.v.t.
Week 3	60	n.v.t.
Week 4	40	n.v.t.
Week 5	30	n.v.t.
Week 6	30	n.v.t.
Week 7	20	n.v.t.
Week 8	10	n.v.t.
Week 9	5	n.v.t.

* Dag 1 van escalatie van de behandeling

Monitoring voor de ontwikkeling van factor IX-remmers

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met detecteerbare factor IX-remmers die met fidanacogen elaparovoc werden behandeld. BEQVEZ is niet geïndiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van factor IX-remmers (zie rubriek 4.1).

Patiënten dienen te worden gemonitord, op de ontwikkeling van remmers van factor IX na toediening van BEQVEZ door middel van passende klinische observaties en laboratoriumtesten. Er dient een test

te worden uitgevoerd die factor IX-remmers detecteert indien de bloeding niet onder controle is of als de factor IX-activiteit in het plasma afneemt.

Risico op maligniteit gerelateerd aan vectorintegratie in het DNA van lichaamscellen

Aangezien er een theoretisch risico is op maligne transformatie die leidt tot kanker als gevolg van door AAV-gemedieerde integratie in het gastcel-DNA dienen regelmatige controles tijdens een langdurige follow-up te worden overwogen (zie langetermijn follow-up).

Het wordt aanbevolen patiënten met vooraf bestaande risicofactoren voor hepatocellulair carcinoom (zoals leverfibrose, hepatitis C- of -B-ziekte, niet-alcoholische leververvetting) regelmatig echografieën voor leverscreening te laten ondergaan en regelmatig te monitoren op alfa-fetoproteïne (AFP)-verhogingen op jaarlijkse basis gedurende ten minste 5 jaar na de toediening van BEQVEZ (zie rubriek 4.3).

Indien een maligniteit optreedt, dient de behandelende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg contact op te nemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om instructies te krijgen over het afnemen van patiëntmonsters voor onderzoek naar mogelijke vectorintegratie en analyse van de locatie van de integratie.

Maatregelen gerelateerd aan uitscheiding van transgeen DNA

Mannelijke patiënten dienen te worden geïnformeerd over de noodzaak van anticonceptiemaatregelen voor henzelf of voor hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden. BEQVEZ wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6).

BEQVEZ kan worden overgedragen naar andere personen dan de patiënt die de behandeling krijgt, door middel van excretie- en secretieproducten (zie rubriek 5.2). Tijdelijke vectoruitscheiding van intraveneus toegediende gentherapieën gebaseerd op AAV vindt voornamelijk plaats via urine, en in zekere mate via speeksel, en mucus.

Om het risico op overdracht naar andere personen tot een minimum te beperken, dienen patiënten instructies te krijgen over een goede handhygiëne wanneer ze rechtstreeks met secretie- of excretieproducten van de patiënt in contact komen.

Deze voorzorgsmaatregelen dienen gedurende 6 maanden na de infusie van BEQVEZ aangehouden te worden, vooral in geval van zwangerschap of immunodeficiëntie van nauwe contacten.

Risico op trombo-embolische voorvallen

Bij patiënten met hemofilie B met bestaande risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen, zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cardiometabole ziekten, arteriosclerose, hypertensie, diabetes, of een gevorderde leeftijd, kan het mogelijke risico op trombogeniciteit na de behandeling hoger zijn.

Patiënten dienen vóór en na de toediening van fidanacogen elaparvovec te worden beoordeeld op risicofactoren voor trombose en op algemene cardiovasculaire risicofactoren. Op basis van de bereikte factor IX-activiteit dienen patiënten advies te krijgen in overeenstemming met hun individuele toestand. Patiënten dienen onmiddellijk medische hulp in te roepen indien ze tekenen of symptomen waarnemen die op een trombotisch voorval kunnen wijzen.

Immuungecompromitteerde patiënten

Er zijn geen immuungecompromitteerde patiënten, inclusief patiënten die binnen 30 dagen vóór de infusie van fidanacogen elaparvovec een immunosuppressieve behandeling gekregen hadden, ingesloten in de klinische onderzoeken met fidanacogen elaparvovec.

De veiligheid en de werkzaamheid van dit geneesmiddel bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. Het gebruik bij immuungecompromitteerde patiënten is gebaseerd op het oordeel van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt en de mogelijkheid van het gebruik van corticosteroïden na de behandeling met fidanacogen elaparvovec.

Gebruik van factor IX-concentraten of hemostatische middelen na behandeling met fidanacogen elaparvovec

Na de toediening van fidanacogen elaparvovec:

- Factor IX-concentraten/hemostatische middelen kunnen worden gebruikt bij de behandeling in de perioperatieve setting en in geval van invasieve procedures, operaties, trauma of bloedingen, in overeenstemming met de huidige behandelingsrichtlijnen voor de behandeling van hemofilie en gebaseerd op de huidige factor IX-activiteit van de patiënt.
- Indien de factor IX-activiteit van de patiënt consistent ≤ 2 IE/dl is en de patiënt recidiverende spontane bloedingen krijgt, dienen artsen het gebruik van factor IX-concentraten te overwegen om dergelijke bloedingen tot een minimum te beperken, in overeenstemming met de huidige behandelingsrichtlijnen voor de behandeling van hemofilie. Doelgewrichten dienen te worden behandeld in overeenstemming met de relevante behandelingsrichtlijnen.

Raadpleeg bij monitoring van de hemostatische activiteit van een patiënt rubriek 4.4 voor laboratoriumtesten na infusie van BEQVEZ.

Herhaalde behandeling en invloed op andere AAV gemedieerde therapieën

Het is nog niet bekend of, of onder welke omstandigheden, behandeling met fidanacogen elaparvovec herhaald mag worden en in welke mate ontwikkelde endogene kruisreagerende antilichamen kunnen reageren met de capsiden van AAV-vectoren die bij andere gentherapieën gebruikt worden, en eventueel de werkzaamheid van die behandelingen kunnen verlagen.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die behandeld zijn met dit geneesmiddel mogen geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren voor transplantatie. Deze informatie vindt u op de patiëntenkaart die na de behandeling aan de patiënt moet worden verstrekt.

Lange termijn follow-up

Patiënten zullen naar verwachting worden opgenomen in een register om hemofiliepatiënten gedurende 15 jaar na de infusie te volgen, om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van deze gentherapie op lange termijn.

Hoeveelheid natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

BEQVEZ wordt verdund met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met het totale natriumgehalte uit alle bronnen die aan de patiënt worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Hepatotoxische geneesmiddelen of stoffen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van fidanacogen elaparvovec bij patiënten die hepatotoxische geneesmiddelen krijgen of hepatotoxische stoffen gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van mogelijke hepatotoxische medicinale stoffen, kruidensupplementen en alcohol aan met fidanacogen elaparvovec behandelde patiënten, omdat de werkzaamheid van fidanacogen elaparvovec verminderd kan zijn en het risico op ernstige hepatische reacties na toediening van fidanacogen elaparvovec kan toenemen.

Voordat fidanacogen elaparvovec toegediend wordt, dient een beoordeling plaats te vinden van de geneesmiddelen die de patiënt gelijktijdig gebruikt, om te bepalen of ze moeten worden gewijzigd om mogelijke verwachte interacties te voorkomen.

Na de toediening van fidanacogen elaparvovec dienen de geneesmiddelen die de patiënten gelijktijdig gebruiken te worden gecontroleerd, met name gedurende het eerste jaar, en dient de noodzaak om gelijktijdige geneesmiddelen te veranderen te worden beoordeeld gebaseerd op het risico en de gezondheidstoestand van de lever van de patiënten. Wanneer met een nieuw geneesmiddel wordt gestart, wordt nauwlettende controle van de ALAT-waarden en factor IX-activiteit (bijv. wekelijks tot elke 2 weken gedurende de eerste maand) aanbevolen om mogelijke effecten op de waarden en de activiteit te beoordelen.

Interacties met geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van corticosteroiden kunnen verlagen of verhogen

Geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van corticosteroiden kunnen verlagen of verhogen (bijv. geneesmiddelen die cytochroom P450 3A4 induceren of remmen) kunnen de werkzaamheid van het behandelingsschema met corticosteroiden verlagen of de bijwerkingen ervan verhogen (zie rubriek 4.4).

Vaccinaties

Vóór de infusie van fidanacogen elaparvovec dient te worden bevestigd dat de vaccinaties van de patiënt up-to-date zijn. Het kan nodig zijn om het vaccinatieschema van de patiënt aan te passen aan de gelijktijdige immunomodulerende behandeling. Patiënten die een immunomodulerende behandeling krijgen, mogen geen levende vaccins toegediend krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er is geen specifiek dieronderzoek uitgevoerd naar het effect op de vruchtbaarheid of naar embryofoetale effecten om na te gaan of het gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden of zwanger zijn, schadelijk kan zijn voor het pasgeboren kind (theoretisch risico op integratie van de virale vector in de foetale cellen via verticale overdracht). Bovendien zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een specifieke duur van de anticonceptie maatregelen kan worden aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Daarom wordt BEQVEZ niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Anticonceptie na de toediening aan mannen

Behandelde patiënten die kinderen kunnen verwekken en hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden moeten gedurende 6 maanden na de toediening van fidanacogen elaparvovec een zwangerschap voorkomen of uitstellen met behulp van een barrièremethode voor anticonceptie en contact vermijden met sperma. Mannen die met fidanacogen elaparvovec behandeld zijn, mogen geen sperma doneren om het mogelijke risico op overdracht via de vaderlijke kiemlijn te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Reproductieonderzoeken bij dieren zijn niet uitgevoerd. BEQVEZ wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van fidanacogen elaparvovec op de vruchtbaarheid bij vrouwen of mannen (zie rubriek 5.3).

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

Infusie van fidanacogen elaparvovec kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege de mogelijke bijwerkingen zoals hoofdpijn en duizeligheid die zijn opgetreden vlak na de toediening van fidanacogen elaparvovec dienen patiënten het advies te krijgen voorzichtig te zijn bij het rijden en het gebruik van machines tot ze zeker zijn dat dit geneesmiddel hen niet nadelig beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking na de toediening was transaminasen verhoogd (43,3%).

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van fidanacogen elaparvovec werd geëvalueerd bij 60 patiënten die de aanbevolen dosis (5×10^{11} vectorgenomen/kg) ontvingen in 2 open-label klinische onderzoeken. De bijwerkingen die werden vastgesteld met fidanacogen elaparvovec worden weergegeven in tabel 5.

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie en frequentie. De frequentiecategorieën worden verkregen volgens de volgende conventies: 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). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 5. Tabel met bijwerkingen van fidanacogen elaparvovec

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, Duizeligheid	Vaak

Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn**, Nausea	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd*	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toediening	Pyrexie, Asthenie	Vaak
Onderzoeken	Bloed creatinine verhoogd, Bloed lactaathydrogenase verhoogd	Vaak

* Omvat de termen alanine-aminotransferase (ALAT) verhoogd, aspartaat-aminotransferase (ASAT) verhoogd, leverenzym verhoogd, leverfunctie afwijkend, leverfunctietesten abnormaal, transaminasen verhoogd.

** Omvat buikpijn en epigastrische pijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Laboratoriumafwijkingen met betrekking tot de lever

Drieënveertig van de 60 (71,7%) patiënten hadden ALAT-verhogingen en 44 van de 60 (73,3%) patiënten hadden ASAT-verhogingen. Zevenendertig van de 60 (61,7%) patiënten met ALAT-verhogingen hadden ook ASAT-verhogingen. De mediane aanvangstijd tot de eerste ALAT-stijging was 39 dagen (bereik: 2 tot 2.186 dagen) en de mediane tijd tot verdwijning van de eerste ALAT-stijging was 13 dagen (bereik: 4 tot 1.373 dagen). Alle episodes van ALAT-verhoging (52/52) van alle deelnemers (36/36) die waren gestart binnen 120 dagen na de infusie van fidanacogen elaparvovec, verdwenen. Eenendertig deelnemers hadden 58 episodes van ALAT-verhoging na dag 120 en 83% van de episodes was op het moment van de afsluitdatum van de gegevens verdwenen. Van de onopgeloste gevallen bleven slechts 3 patiënten > ULN.

Eenendertig van de 60 (51,7%) patiënten ontvingen corticosteroïden. De gemiddelde tijd tot de start van het gebruik van corticosteroïden was 46 dagen. De gemiddelde duur van de behandeling met corticosteroïden was 112 dagen (bereik: 41 tot 276 dagen). Van degenen die corticosteroïden ontvingen (n=31), hadden geen patiënten ALAT-verhogingen van graad 3 of hoger of bilirubineverhogingen zoals weergegeven in tabel 6 hieronder.

Tabel 6. Aantal (%) patiënten met ALAT- of bilirubineverhoging en verschuiving in de graad van de verhoging tussen vóór de start van het gebruik van corticosteroïden en na stopzetting van de behandeling met corticosteroïden

	N=31* n (%)		
≥ Graad 3 ALAT-verhoging vóór de behandeling met corticosteroïden [^]	0 (0%)		
≥ Graad 3 ALAT-verhoging na stopzetting van de behandeling met corticosteroïden [^]	0 (0%)		
≥ Graad 3 bilirubine-verhoging vóór de behandeling met corticosteroïden [^]	0 (0%)		
≥ Graad 3 bilirubine-verhoging na stopzetting van de behandeling met corticosteroïden [^]	0 (0%)		
	Na stopzetting van de behandeling met corticosteroïden[^]		
Vóór de behandeling met corticosteroïden	Normaal	Graad 1	Graad 2
ALAT-verhoging			
Normaal	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0

Graad 1	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
Graad 2	1 (3,2%)	0	0
Bilirubineverhoging			
Normaal	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
Graad 1	0	0	0

* Deelnemers die corticosteroïden ontvingen.

^ De laatste ALAT- en bilirubine met ALAT-leverenzymresultaten vóór de start van de behandeling met corticosteroïden.

& De hoogste ALAT- en bilirubine met ALAT-leverenzymresultaten na stopzetting van de behandeling met corticosteroïden.

CTCAE-graden voor ALAT-verhoging: Graad 1: $> \text{ULN}$ tot $3,0 \times \text{ULN}$ indien de uitgangswaarde normaal was; $1,5$ tot $3,0 \times$ de uitgangswaarde indien de uitgangswaarde abnormaal was. Graad 2: $>3,0$ tot $5,0 \times \text{ULN}$ indien de uitgangswaarde normaal was; $>3,0$ tot $5,0 \times$ de uitgangswaarde indien de uitgangswaarde abnormaal was. Graad 3: $>5,0$ tot $20,0 \times \text{ULN}$ indien de uitgangswaarde normaal was; $>5,0$ tot $20,0 \times$ de uitgangswaarde indien de uitgangswaarde abnormaal was. Graad 4: $>20,0 \times \text{ULN}$ indien de uitgangswaarde normaal was; $>20,0 \times$ de uitgangswaarde indien de uitgangswaarde abnormaal was.

CTCAE-graden voor bilirubineverhoging: Graad 1: $> \text{ULN}$ tot $1,5 \times \text{ULN}$ indien de uitgangswaarde normaal was; $1,0$ tot $1,5 \times$ de uitgangswaarde indien de uitgangswaarde abnormaal was. Graad 2: $>1,5$ tot $3,0 \times \text{ULN}$ indien de uitgangswaarde normaal was; $>1,5$ tot $3,0 \times$ de uitgangswaarde indien de uitgangswaarde abnormaal was. Graad 3: $>3,0$ tot $10,0 \times \text{ULN}$ indien de uitgangswaarde normaal was; $>3,0$ tot $10,0 \times$ de uitgangswaarde indien de uitgangswaarde abnormaal was. Graad 4: $>10,0 \times \text{ULN}$ indien de uitgangswaarde normaal was; $>10,0 \times$ de uitgangswaarde indien de uitgangswaarde abnormaal was.

Immunogeniciteit

De toediening van fidanacogen elaparvovec kan immuniteit veroorzaken in de vorm van neutraliserende antilichamen tegen de vectorcapside, het transgen (viraal-afgeleide factor IX) en als cellulaire respons tegen de getransduceerde cellen die factor IX produceren.

In de klinische onderzoeken met gebruik van fidanacogen elaparvovec ontwikkelde geen enkele patiënt factor IX-remmers. Er zijn momenteel geen gegevens over de werkzaamheid van fidanacogen elaparvovec wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van factor IX-remmers.

Na toediening van fidanacogen elaparvovec is een aanhoudende toename van neutraliserende anti-AAVRh74var-antilichamen waargenomen bij alle proefpersonen die deelnamen aan klinische onderzoeken en bij wie een beoordeling van neutraliserende antilichamen werd uitgevoerd. In het klinische fase 3-onderzoek was de gemiddelde titerwaarde voor neutraliserende anti-AAVRh74var-antilichamen in week 52 28.531,10 en bleef deze bij de beoordeling in week 156 over het algemeen verhoogd.

Met fidanacogen elaparvovec behandelde patiënten werden getest op cellulaire immuunresponsen op de algehele capsidenpool en de algehele factor IX-pool met behulp van een IFN- γ ELISpot-test. De ELISpot-resultaten vertoonden geen trend van veronderstelde T-celrespons (gebaseerd op een positieve ELISpot) als functie van de tijd in de 1 jaar durende periode na de infusie in de klinische fase 3- of fase 1/2-onderzoeken.

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 zijn geen gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot overdosering van BEQVEZ. Nauwlettende klinische observatie en monitoring van laboratoriumparameters (waaronder klinische chemie en hematologie) voor systemische immuunrespons worden aanbevolen (zie rubriek 4.4). In geval van overdosering wordt een symptomatische en ondersteunende behandeling, zoals noodzakelijk geacht door de behandelende arts, aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedstollingsfactoren, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Fidanacogen elaparvovec is een gentherapie die is ontwikkeld om een functionele kopie van de Padua-variant met hoge activiteit van het factor IX-gen (FIX-R338L) in te brengen in de getransduceerde cellen om de monogene onderliggende oorzaak van hemofilie B aan te pakken.

Fidanacogen elaparvovec is een niet-replicerende, recombinante AAV-vector die AAVRh74var-capside gebruikt om een stabiel humaan factor IX-transgen af te leveren. AAVRh74var-capside heeft het vermogen om hepatocyten, de natuurlijke locatie van factor-IX-synthese, te transduceren. Het factor IX-gen dat aanwezig is in fidanacogen elaparvovec is ontwikkeld om voornamelijk als episomaal DNA te verblijven in getransduceerde cellen en expressie van het transgen wordt gestuurd door een leverspecifieke promotor, hetgeen resulteert in weefsel-specifieke, continue en aanhoudende expressie van het factor IX-eiwit.

Behandeling met fidanacogen elaparvovec resulteert in meetbare vector-afgeleide stollingsfactor IX-activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van fidanacogen elaparvovec werd beoordeeld in een open-label fase 3-onderzoek in meerdere centra (C0371002, N=45). In het onderzoek werden volwassen mannelijke patiënten van 18-62 jaar met matig ernstige tot ernstige hemofilie B (factor IX-activiteit $\leq 2\%$) ingesloten die negatief waren voor neutraliserende antilichamen (nAb) tegen AAVRh74var en die een enkelvoudige intraveneuze infusiedosis fidanacogen elaparvovec van 5×10^{11} vg/kg lichaamsgewicht kregen. De follow-up van de patiënten zal na de infusie gedurende in totaal 6 jaar per patiënt worden voortgezet. Alle patiënten voltooiden een inlooponderzoek van ten minste 6 maanden om in de uitgangssituatie bloed af te nemen en infusiegegevens te verzamelen, waarbij de patiënten profylaxe als standaard zorg kregen. Deze gegevens dienden als controle voor vergelijking met de werkzaamheidsgegevens na de infusie van fidanacogen elaparvovec.

Patiënten met een actieve hepatitis B- of -C-infectie, ALAT/ASAT/ALP $> 2 \times$ ULN, bilirubine $> 1,5 \times$ ULN, onstabiele lever- of galziekte en significante leverfibrose werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Drieëndertig van de 45 (73,3%) patiënten waren wit, 7 (15,6%) waren Aziatisch, 1 (2,2%) was zwart of Afro-Amerikaans en 4 (8,9%) waren niet gemeld.

Het primaire effectiviteitseindpunt was het jaarlijks aantal bloedingen (*annualised bleeding rate*, ABR) voor het totale aantal bloedingen (behandeld en onbehandeld) van week 12 tot maand 15 vergeleken met de standaardzorg, de factor IX-substitutiebehandeling als profylaxe, waarbij vóór en na de infusie van fidanacogen elaparvovec werd vergeleken.

De secundaire eindpunten waren ABR voor behandelde bloedingen, jaarlijks aantal infusies (*annualised infusion rate*, AIR) van exogene factor IX en jaarlijks gebruik van FIX, allemaal van week 12 tot maand 15. Vector-afgeleide factor IX-activiteit wordt weergegeven tot 36 maanden

ABR en jaarlijks gebruik van exogene factor IX

ABR_{totaal} verzameld in de inlooperperiode voorafgaand aan vectorinfusie terwijl de patiënten de profylaxebehandeling als standaardzorg kregen, was 4,50 (95%-BI: 1,84; 7,16) en ABR_{totaal} van week 12 tot maand 15 na infusie van fidanacogen elaparvovec was 1,44 (95%-BI: 0,57; 2,31).

Fidanacogen elaparvovec leidde tot een statistisch significante afname van ABR_{totaal} (behandelingsverschil en 95%-BI: -3,06 [-5,34; -0,78], tweezijdige p = 0,0084) vergeleken met factor IX-profylaxe.

Zes van de 45 (13,3%) patiënten hadden de factor IX-profylaxe na de infusie van fidanacogen elaparvovec hervat (hoofddreden: 5 vanwege lage FIX:C en 1 vanwege bloedingsfrequentie), met een tijd tot hervatting variërend van 5,1 maanden tot 20,5 maanden.

De werkzaamheidsresultaten van fidanacogen elaparvovec wat betreft ABR_{totaal}, ABR_{behandeld}, ABR_{totaal} van specifieke soorten (spontaan, gewricht, doelgewricht), AIR en jaarlijks FIX-gebruik worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7. C0371002-onderzoek: jaarlijks aantal bloedingen, jaarlijks aantal factorinfusies en jaarlijks factor IX-gebruik

	Factor IX-profylaxe (N=45)	BEQVEZ (N=45)
ABR_{totaal}*		
Op een model gebaseerde schatting (95%-BI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Behandelingsverschil (95%-BI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-waarde voor behandelingsverschil		0,0084
Procentuele afname (95%-BI)		68,0% (44,3%; 81,7%)
n (%) van patiënten zonder bloedingen	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{behandeld}		
Op een model gebaseerde schatting (95%-BI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Behandelingsverschil (95%-BI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-waarde voor behandelingsverschil		0,0020
Procentuele afname (95%-BI)		78,2% (51,6%; 90,1%)
n (%) van patiënten zonder bloedingen	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{totaal} van spontane bloedingen		
Op een model gebaseerde schatting (95%-BI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-waarde voor behandelingsverschil		0,0191
Procentuele afname (95%-BI)		78,9% (56,0%; 89,9%)
n (%) van patiënten zonder bloedingen	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{totaal} van gewrichtsbloedingen		
Op een model gebaseerde schatting (95%-BI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-waarde voor behandelingsverschil		0,0100
Procentuele afname (95%-BI)		77,2% (57,4%; 87,8%)
n (%) van patiënten zonder bloedingen	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{totaal} van doelgewrichtbloedingen		
Op een model gebaseerde schatting (95%-BI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-waarde voor behandelingsverschil		0,0372
Procentuele afname (95%-BI)		84,8% (68,8%; 92,6%)

n (%) van patiënten zonder bloedingen	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Gemiddelde (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediaan (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Procentuele afname		92,3%
n (%) van patiënten zonder infusies	0	29 (64,4)
Geannualiseerd factor IX-gebruik (IE/kg)		
Gemiddelde (SD)	3.168,56 (1.635,545)	239,39 (539,617)
Mediaan (Q1, Q3)	2.350,07 (2.010,78; 4.353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Procentuele afname		92,4%

* Bloedingsvoorvallen die na hervatting van de profylaxe optraden werden opgenomen in de analyse van week 12 tot maand 15.

De analyseperiode liep van week 12 tot maand 15 na de infusie van BEQVEZ. Geen enkele deelnemer trok zich vóór maand 15 terug uit het onderzoek.

Op een model gebaseerde schattingen van de ABR en tweezijdige p-waarde voor behandelingsverschil van een gegeneraliseerd lineair model (GLM) met herhaalde metingen met negatieve binomiale distributie en identiteitslinkfunctie. Procentuele afname voor ABR van een GLM met herhaalde metingen met negatieve binomiale distributie en loglinkfunctie. ABR_{totaal} = jaarlijks aantal bloedingen voor alle bloedingen (behandeld en onbehandeld met factor IX, met uitzondering van procedurele bloedingen).

ABR_{behandeld} = jaarlijks aantal bloedingen voor behandelde bloedingen (behandeld met factor IX, met uitzondering van procedurele bloedingen). BI = betrouwbaarheidsinterval.

AIR = jaarlijks aantal infusies (ongeacht de reden, inclusief perioperatieve infusies).

Factor IX-activiteit

Vanaf week 12 bleven de factor IX-spiegels stabiel. De factor IX-activiteit in de loop der tijd per test wordt weergegeven in tabel 8.

Tabel 8. C0371002-onderzoek: factor IX-activiteit in de loop der tijd per test

				Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde ^s		
Bezoek	n	Gemiddelde (SD)	Mediaan (min, max)	LS-gemiddelde (SE) [^]	95%-BI [^]	Eenzijdige p-waarde [^]
Enkefasige test (SynthASil-reagens)*						
Week 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	<0,0001
Maand 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	<0,0001
Maand 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	<0,0001
Maand 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	<0,0001
Maand 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	<0,0001
Enkefasige test (Actin-FSL-reagens)						
Week 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	<0,0001
Maand 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	<0,0001
Maand 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	<0,0001
Maand 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	<0,0001
Maand 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	<0,0001

Chromogene test						
Week 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	<0,0001
Maand 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	<0,0001
Maand 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	<0,0001
Maand 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	<0,0001
Maand 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	<0,0001

Monsters afgenomen binnen 7 dagen (14 dagen indien het product met de verlengde halfwaardetijd was gebruikt) na exogene FIX-substitutiebehandeling kwamen niet in aanmerking.

Indien een deelnemer zijn toestemming introk, het onderzoek vroegtijdig verliet of FIX-profylaxe hervatte, dan werden de beoordelingen bij de bezoeken na de intrekking/uitval/hervatting aangeduid als 1,9%, gebaseerd op de ernst van de ziekte in de uitgangssituatie (0,9% indien ernstig en 1,9% indien matig ernstig).

* Enkelfasige test gebaseerd op siliciumdioxide

§ De uitgangswaarde van FIX:C werd toegeschreven op basis van de gemelde ernst van de ziekte in de uitgangssituatie. Indien de deelnemer in de ernstige categorie viel (FIX:C <1%), werd de uitgangswaarde van FIX:C aangeduid als 0,9%. Indien de deelnemer in de matig ernstige categorie viel (FIX:C 1 tot ≤2%), werd de uitgangswaarde van FIX:C aangeduid als 1,9%.

^ Gemiddelde kleinste kwadraten (least square, LS), standaardfout (standard error, SE), 95%-BI en eenzijdige p-waarde waren afkomstig van een lineair model met gemengde effecten en herhaalde metingen (mixed model repeated measures, MMRM) met deelnemer als willekeurig effect en onderzoeksbezoeken als vast effect. Onderzoeksbezoeken met n ≥10 werden in het model opgenomen.

De percentages deelnemers van onderzoek C0371002 die specifieke factor IX-activiteitsdrempels in de loop der tijd bereikten, worden weergegeven in tabel 9.

In maand 15 bevond 85% (33 van de 39) van de patiënten zich tussen of boven milde waarden (FIX-activiteit ≥5%) gebaseerd op de enkelfasige SynthASil-test, en hetzelfde gold voor 67% en 71% gebaseerd op respectievelijk de enkelfasige Actin FSL-test en chromogene test. In maand 24 bevond 82% (32 van de 39) van de patiënten zich tussen of boven milde waarden (FIX-activiteit ≥5%) gebaseerd op de enkelfasige SynthASil-test, en hetzelfde gold voor 71% en 69% gebaseerd op respectievelijk de enkelfasige Actin FSL-test en de chromogene test.

Tabel 9. Deelnemers die de factor IX-activiteitscategorie bereikten in onderzoek C0371002 in de loop der tijd

		BEQVEZ (N=45)		
Bezoek	FIX:C-categorie	Enkelfasige test (SynthASil- reagens)* n (%)	Enkelfasige test (Actin FSL- reagens) n (%)	Chromogene test n (%)
Week 12	Totaal	44	44	44
	0 - <5%	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 - <15%	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 - <40%	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 - <150%	10 (22,7)	0	0
	≥150%	0	0	0
Maand 6	Total	39	41	40
	0 - <5%	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 - <15%	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 - <40%	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 - <150%	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥150%	0	0	0

		BEQVEZ (N=45)		
Bezoek	FIX:C-categorie	Enkelfasige test (SynthASil- reagens)* n (%)	Enkelfasige test (Actin FSL- reagens) n (%)	Chromogene test n (%)
Maand 15	Totaal	39	39	38
	0 - <5%	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 - <15%	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 - <40%	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 - <150%	9 (23,1)	2 (5,1)	5 (12,9)
	≥150%	0	0	0
Maand 24	Totaal	39	38	39
	0 - <5%	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 - <15%	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 - <40%	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 - <150%	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥150%	0	0	0
Maand 36	Totaal	13	13	13
	0 - <5%	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 - <15%	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 - <40%	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 - <150%	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥150%	0	0	0

Monsters die werden afgenomen binnen 7 dagen (14 dagen indien het product met de langere halfwaardetijd werd gebruikt) na de behandeling met exogene FIX-substitutie kwamen niet in aanmerking.

Indien een deelnemer zijn toestemming introk, een vroegtijdige uitval uit het onderzoek was of de FIX-profylaxe hervatte, dan werden de beoordelingen bij de bezoeken na de terugtrekking/uitval/hervatting aangeduid gebaseerd op de ernst van de ziekte in de uitgangssituatie (0,9% indien ernstig en 1,9% indien matig ernstig).

* Enkelfasige op siliciumdioxide gebaseerde test.

Langetermijneffect

In onderzoek C0371002 bleef de werkzaamheid stabiel gedurende jaar 2 tot jaar 4 na de infusie van fidanacogen elaparovvec (tabel 10).

Tabel 10. Samenvatting van ABR_{totaal}, AIR en geannualiseerd factor IX-gebruik in de loop der tijd*

	Jaar 2 (maand 15 tot maand 24) (N=44)	Jaar 3 (maand 24 tot maand 36) (N=40)	Jaar 4 (maand 36 tot maand 48) (N=15)	Totale follow-up# (N=45)
ABR_{totaal}				
Aantal (%) patiënten zonder bloedingen	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Gemiddelde (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediaan (min, max)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
AIR				
Aantal (%) patiënten zonder infusies	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Gemiddelde (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediaan (min, max)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Geannualiseerd FIX-gebruik (IE/kg)				
Gemiddelde (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)

Mediaan (min, max)	0,00 (0,0; 4.402,7)	0,00 (0,0; 2.752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2.304,8)
Aantal deelnemers dat FIX-profylaxe hervatte (n)	1	0	0	6 ^s

* De patiënten hadden een verschillende duur van de follow-up na de infusie van fidanacogen elaparvovec, en de percentages bloedingen en infusies werden binnen elke periode op jaarbasis berekend.

Van week 12 tot 30 augustus 2023

^s Vijf (5) deelnemers hervatten de FIX-profylaxe tussen maand 5 en maand 15.

Indien de profylactische FIX-behandeling voor een patiënt werd hervat, dan werd de periode na hervatting van de profylactische behandeling uitgesloten van de berekening van het ABR-eindpunt, maar wel opgenomen in de AIR-berekening.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met BEQVEZ in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van congenitale factor IX-deficiëntie (hemofilie B). 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

De vector-DNA-spiegels van fidanacogen elaparvovec werden gemeten en gekwantificeerd in bloed en verschillende uitscheidingsmatrices met behulp van een kwantitatieve polymerasekettingreactie (qPCR)-test. Deze test is gevoelig en specifiek voor vector-DNA van fidanacogen elaparvovec, maar kan ook DNA-fragmenten detecteren.

Klinische farmacokinetiek en uitscheiding

Vectoruitscheiding na infusie van fidanacogen elaparvovec werd beoordeeld bij 60 patiënten op meerdere tijdstippen in klinische onderzoeken (C0371005/C0371003 en C0371002). Vector-DNA werd uitgescheiden in mononucleaire cellen van perifeer bloed (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), speeksel, urine, sperma en serum/plasma. Over het algemeen traden de piekconcentraties van vector-DNA binnen de eerste twee weken na de infusie op. De hoogste piekconcentraties van vector-DNA werden gevonden in serum/plasma, in vergelijking met de andere vloeibare matrices (speeksel, urine, sperma). In plasma (alleen gemeten in C0371002) werd een gemiddelde piekconcentratie van vector-DNA van $2,008 \times 10^9$ vg/ml waargenomen. De gemiddelde piekconcentratie van vector-DNA in een uitscheidingsmatrix was $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Volledige klaring van vector-DNA werd gedefinieerd als 3 opeenvolgende negatieve resultaten (d.w.z. onder de kwantificatielimiet; *below quantification limit*, BQL). Vector-DNA werd volledig geklaard in serum, plasma, speeksel en sperma, met een gemiddelde van 1-4 maanden na de infusie en PBMC was de vloeistof met de traagste volledige klaring met een gemiddelde van 12 maanden. In urine was de piekconcentratie van vector-DNA zeer laag vergeleken met plasma, en nam deze af tot volledige klaring met een gemiddelde van 4 weken na de infusie. In onderzoeken was de maximale waargenomen tijd voor volledige klaring van vector-DNA in speeksel, urine en sperma respectievelijk 105 dagen, 87 dagen en 154 dagen.

Om het uitscheidingsmateriaal verder te karakteriseren werden speeksel-, sperma- en urinemonsters van een subgroep van 17 patiënten in onderzoek C0371002 getest met behulp van

nucleasebehandeling (MNase) vóór de DNA-extractie. Nucleasebehandeling verteert het vrij circulerend vector-DNA, zodat het niet kan worden gekwantificeerd. Dit garandeert dat het materiaal dat na vertering gekwantificeerd wordt alleen ingekapseld viraal DNA is. Na de nucleasebehandeling en de daaropvolgende DNA-extractie werd de hoeveelheid fidanacogen elaparovvec gemeten door middel van qPCR. In speeksel waren de gemiddelde concentraties vergelijkbaar tot week 2 tussen de subgroep met MNase-behandeling en de subgroep zonder MNase-behandeling, terwijl alle deelnemers concentraties BQL hadden in week 9. In sperma waren de gemiddelde concentraties ongeveer 33% lager in de subgroep met MNase-behandeling tot week 3 en BQL voor alle deelnemers in week 11. In urine waren de gemiddelde concentraties ongeveer 30% lager in de subgroep met MNase-behandeling tot 72 uur na de infusie en waren ze BQL voor alle deelnemers in week 2.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

In een 90 dagen durend onderzoek naar algemene toxiciteit met een enkelvoudige intraveneuze dosis bij cynomolgus-aper met doses tot 5×10^{12} vg/kg (10 keer de aanbevolen dosis voor mensen) werden geen ongunstige bevindingen waargenomen. In een onderzoek naar de biologische distributie bij apen werden 30 en 92 dagen na de behandeling 22 weefsels verzameld. De hoogste concentraties van vector-DNA werden gevonden in de lever met concentraties die ongeveer 20 keer hoger waren dan in de milt, het orgaan met de op één na overvloedigste concentraties genomisch DNA. Er was zeer weinig biologische distributie naar de testes.

Genotoxiciteit

In een 2 jaar durend onderzoek naar vectorintegratie bij cynomolgus-aper die 5×10^{12} vg/kg (10 keer de aanbevolen dosis voor mensen) toegediend kregen, was er geen aanwijzing dat integratie van vector-DNA in gastcel-DNA resulteerde in een gewijzigde leverfunctie of hepatocellulaire hyperplasie en carcinoom tot 2 jaar. Het integratieprofiel werd beschouwd als goedaardig, omdat de integraties over het algemeen willekeurig waren met een lage frequentie die onder de gepubliceerde schattingen voor de percentages van spontane mutaties in de lever lag en vanwege de afwezigheid van significante klonale expansie. Niet-klinische veiligheidsgegevens na 2 jaar zijn niet bepaald.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd. De resultaten van de analyse van de integratielocatie die werd uitgevoerd bij cynomolgus-aper en honden met hemofilie B wijzen op een goedaardig profiel en er waren geen aanwijzingen voor klonale expansie. Er waren geen aanwijzingen voor hepatocellulaire hyperplasie bij apen tijdens de necropsie op 92 dagen of 2 jaar, noch bij muizen in het 1 jaar durende onderzoek.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er is geen onderzoek met fidanacogen elaparovvec uitgevoerd specifiek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, waaronder embryofoetale en vruchtbaarheidsbeoordelingen, omdat de patiëntenpopulatie die wordt behandeld met fidanacogen elaparovvec grotendeels uit mannen bestaat. De kans op kiemlijntransmissie is geëvalueerd bij mannetjeskonijnen en de vector was 5 maanden na de toediening niet meer in het sperma detecteerbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (E339)

Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat (E339)

Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende bevroren injectieflacons

3 jaar

Ongeopende ontdooide injectieflacons

Bevroren injectieflacons in de binnenverpakking ontdooien in maximaal 1 uur op kamertemperatuur (maximaal 30°C). De totale tijd op kamertemperatuur tussen het verwijderen van de injectieflacons uit de bevroren bewaarplaats tot de aanvang van het bereiden van de dosis dient niet langer dan 3 uur te zijn.

Na het ontdooien dient het geneesmiddel niet opnieuw te worden ingevroren en kan het in de binnenverpakking gedurende 24 uur gekoeld worden bewaard bij 2°C tot 8°C.

Verdunde oplossing voor infusie

Na verdunning in 0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie met 0,25% humaan serumalbumine (HSA) is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 30°C. De toediening van de dosis fidanacogen elaparovvec aan de patiënt dient te worden uitgevoerd binnen 24 uur na bereiding van de dosis.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij -90°C tot -60°C en transporteren bij -100°C tot -60°C. Oorspronkelijke verpakkingen die uit hun bevroren bewaarplaats (-90°C tot -60°C) zijn gehaald, kunnen worden bewaard op kamertemperatuur (maximaal 30°C) gedurende maximaal 5 minuten voor het overbrengen tussen omgevingen met ultralage temperaturen.

Recht op bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

BEQVEZ wordt geleverd in een injectieflacon van 2 ml van cyclo-olefine copolymeer met een elastomeer stop en plastic klikdop. Elke injectieflacon bevat voldoende volume voor een extraheerbaar volume van 1 ml.

Het totale aantal injectieflacons in elke eindverpakking komt overeen met de vereiste toediening voor elke patiënt afzonderlijk, afhankelijk van het lichaamsgewicht en de daadwerkelijke concentratie, en staat op de verpakking en LIS vermeld. De eindverpakking bestaat uit injectieflacons, die in een binnendoos verpakt zitten, en geplaatst zijn in een buitenverpakking (patiëntspecifieke verpakking).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

BEQVEZ moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gewijzigde organismen.

BEQVEZ moet aseptisch onder steriele omstandigheden worden gehanteerd.

Tijdens de hantering of toediening van BEQVEZ moeten persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas met mouwen) worden gedragen.

Ontdooien

- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht.
- BEQVEZ rechtop bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
- Haal de binnenverpakking uit de buitenverpakking.
- Ontdooi de injectieflacons met BEQVEZ rechtopstaand in de binnenverpakking gedurende 1 uur op kamertemperatuur (15°C tot 30°C).
- De injectieflacons mogen voorzichtig worden gezwenkt, maar niet geschud of omgekeerd.
- De totale tijd op kamertemperatuur tussen het verwijderen uit de bevroren bewaarplaats tot de aanvang van het bereiden van de dosis mag niet langer dan 3 uur zijn.
- Inspecteer de injectieflacons vóór gebruik visueel op deeltjes en verkleuring. Controleer of er geen zichtbare ijskristallen in de oplossing aanwezig zijn. Gebruik geen injectieflacons die zichtbare deeltjes bevatten. De ontdooide oplossing in de injectieflacon moet eruit zien als een heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine oplossing.
- Injectieflacons mogen niet opnieuw ingevroren worden.

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

Dit geneesmiddel wordt bereid voor intraveneuze toediening door het te verdunnen met een 0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie met 0,25% humaan serumalbumine (HSA).

Bereiding van de verdunde oplossing (0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie met 0,25%-HSA)

- HSA dat wordt gebruikt voor de bereiding van dit geneesmiddel moet in de handel verkrijgbaar zijn. Ofwel 20% w/v ofwel 25% w/v HSA wordt aanbevolen.
- Bereken het volume van HSA dat nodig is om een eindconcentratie van 0,25% w/v HSA in een eindvolume voor infusie van 200 ml te verkrijgen.
- Bereken het volume van het geneesmiddel dat vereist is voor de patiëntspecifieke behandeling.
 - Zie het begeleidende LIS voor informatie over de concentratie van vectorgenomen per injectieflacon en voor de stappen voor het berekenen van het geneesmiddel.

- Opmerking: de vectorgenomenconcentratie op het LIS is de daadwerkelijke concentratie van elke injectieflacon die moet worden gebruikt voor berekeningen van de dosisbereiding.
- Bereken het volume van de 0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie dat nodig is om een eindvolume voor de infusie van 200 ml te verkrijgen wanneer het wordt gecombineerd met het geneesmiddel en HSA.
- Combineer het berekende volume van HSA met het berekende volume van de 0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie in een daarvoor geschikte intraveneuze infusiecontainer.
- Meng de verdunde oplossing voorzichtig. Niet schudden. Incubeer de verdunde oplossing in de infusiecontainer op kamertemperatuur (15°C tot 30°C) gedurende ten minste 10 minuten alvorens BEQVEZ toe te voegen.

Bereiding van de oplossing voor infusie

- Inspecteer het ontdooide product voorafgaand aan de toediening op deeltjes. Gebruik geen injectieflacons die zichtbare deeltjes bevatten.
- Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
- Extraheer het berekende volume van BEQVEZ uit de injectieflacons met een aseptische techniek en steriele instrumenten.
- Combineer het geëxtraheerde volume van BEQVEZ met de verdunde oplossing (0,9% natriumchloride met 0,25%-HSA) voor een totaal infusievolume van 200 ml.
- Meng de oplossing voor infusie voorzichtig. Niet schudden.
- De oplossing voor infusie dient vóór de toediening aan de patiënt op kamertemperatuur te worden gebracht.

Toediening van de oplossing voor infusie

- Voor intraveneus gebruik.
- Niet infunderen als intraveneuze push of bolus.
- Voor de toediening kan een intraveneuze in-line filter van 0,2 µm worden gebruikt.
- De oplossing voor infusie moet aan de patiënt worden toegediend over een periode van ongeveer 60 minuten.
- Als er tijdens de toediening een infusiereactie optreedt, moet de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

Onbedoelde blootstelling aan BEQVEZ moet vermeden worden. In geval van blootstelling van de huid moet het betreffende gebied grondig worden gereinigd met water en zeep volgens de lokale voorschriften. In geval van blootstelling van de ogen moet het betreffende gebied grondig worden gespoeld met water gedurende ten minste 15 minuten.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en wegwerpmateriaal dat mogelijk in contact is geweest met BEQVEZ (bijv. injectieflacons, alle materialen gebruikt voor injectie, waaronder naalden en al het ongebruikte product), moet worden afgevoerd overeenkomstig de lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

Al het gemorste BEQVEZ moet worden weggeveegd met een absorberend gaasje en het gebied waarop is gemorst moet worden ontsmet met een bleekoplossing, gevolgd door alcoholdoekjes. Al het schoonmaakmateriaal moet worden verpakt in dubbele zakken en worden afgevoerd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van farmaceutisch afval.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/24/1838/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park Road
Sanford NC 27330-9550
VS

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

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km. 23. Desvio Algete Km. 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Spanje

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 voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel 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 risicomanagementsysteem 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**

Voorafgaand aan de lancering van BEQVEZ in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en vorm van het voorlichtingsprogramma, waaronder de communicatiemiddelen, de distributiewijzen en alle andere aspecten van het programma.

Het doel van het voorlichtingsprogramma is het verstrekken van informatie over veilig gebruik van BEQVEZ en over belangrijke risico's van BEQVEZ.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar BEQVEZ in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die BEQVEZ naar verwachting zullen voorschrijven, gebruiken of toezien op de toediening ervan, toegang hebben tot het volgende voorlichtingspakket of het verstrekt krijgen. Deze documenten zullen in de landstaal worden vertaald om ervoor te zorgen dat artsen en patiënten de voorgestelde beperkende maatregelen begrijpen:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Informatiepakket voor patiënten

Het voorlichtingsmateriaal voor artsen bestaat uit:

- De samenvatting van de productkenmerken
- De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- De handleiding voor de patiënt
- De patiëntenkaart

De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Patiënten dienen te worden geselecteerd voor behandeling met BEQVEZ gebaseerd op de afwezigheid van vooraf bestaande antilichamen tegen AAVRh74var met behulp van een gevalideerde test en de gezondheidstoestand van de lever gebaseerd op laboratorium- en beeldvormingsgegevens.
- Om te informeren over de belangrijke vastgestelde risico's op hepatotoxiciteit en de belangrijke mogelijke risico's op het ontwikkelen van factor IX-remmers, trombo-embolische voorvallen, risico op maligniteit in verband met vectorintegratie in het DNA van lichaamscellen, overdracht naar derden (horizontale overdracht) en kiemlijntransmissie, en ontbrekende informatie over de langetermijnveiligheid en details over hoe deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt.
- Voordat een beslissing wordt genomen over de behandeling dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de risico's, voordelen en onzekerheden van BEQVEZ met de patiënt te bespreken wanneer BEQVEZ als behandelingsoptie wordt voorgesteld, waaronder:
 - Dat er geen voorspellende factoren voor geen of weinig respons zijn vastgesteld. Patiënten die geen respons hebben op de behandeling zijn nog steeds blootgesteld aan de langetermijnrisico's.

- Dat de behandelingseffecten op de lange termijn niet kunnen worden voorspeld.
- Dat er geen plannen zijn om het geneesmiddel opnieuw toe te dienen aan patiënten zonder respons of bij wie de respons is afgelopen.
- Patiënten herinneren aan het belang om zich in te schrijven in een register voor de follow-up van langetermijneffecten.
- Dat bij het gebruik van BEQVEZ in sommige gevallen gelijktijdige toediening van corticosteroïden vereist is ter behandeling van de leverschade die dit geneesmiddel mogelijk kan veroorzaken. Dit vereist adequate bewaking van de patiënt en een zorgvuldige overweging van andere gelijktijdige geneesmiddelen, kruidensupplementen en/of alcohol om het risico op hepatotoxiciteit en een mogelijk verminderd therapeutisch effect van BEQVEZ tot een minimum te beperken.
- Dat de patiënt na de behandeling met BEQVEZ routinematig dient te worden getest op de ontwikkeling van factor IX-remmers.
- Dat de patiënt de handleiding voor de patiënt en de patiëntenkaart van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg krijgt.

Het informatiepakket voor patiënten bestaat uit

- De bijsluiter voor de patiënt
- De handleiding voor de patiënt
- De patiëntenkaart

De handleiding voor de patiënt:

- Het belang van het volledig begrijpen van de voordelen en risico's van behandeling met BEQVEZ, wat er bekend is en wat er nog niet bekend is over de langetermijneffecten op het gebied van veiligheid en werkzaamheid.
- Daarom zal de arts, voordat er een beslissing over het starten van de behandeling wordt genomen, het volgende bespreken met de patiënt:
 - Dat BEQVEZ in sommige gevallen een gelijktijdige behandeling met corticosteroïden vereist ter behandeling van de leverschade die dit geneesmiddel mogelijk kan veroorzaken, en dat de arts zich ervan verzekert dat patiënten beschikbaar zijn voor regelmatig bloedonderzoek om de respons op BEQVEZ te controleren en de gezondheid van de lever te beoordelen. Patiënten dienen de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren over het huidige gebruik van corticosteroïden of andere immunosuppressiva. Indien de patiënt geen corticosteroïden mag nemen, kan de arts alternatieve geneesmiddelen aanbevelen om leverproblemen te behandelen.
 - Dat mogelijk niet alle patiënten voordeel hebben van een behandeling met BEQVEZ en dat de redenen hiervoor niet zijn vastgesteld. Patiënten die geen respons hebben op de behandeling zijn nog steeds blootgesteld aan de langetermijnsrisico's van BEQVEZ.
 - Details over hoe belangrijke mogelijke risico's op de ontwikkeling van factor IX-remmers, trombo-embolische voorvallen, risico op maligniteit in verband met vectorintegratie in het DNA van lichaamscellen, overdracht naar derden (horizontale overdracht) en kiemlijntransmissie kunnen worden herkend en tot een minimum kunnen worden beperkt door regelmatige controle, zoals geadviseerd door artsen.

- De patiënt dient onmiddellijk medisch advies in te winnen bij symptomen die op een trombo-embolisch voorval wijzen.
- Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners dienen een barrière-anticonceptie te gebruiken gedurende 6 maanden na toediening van BEQVEZ.
- Dat BEQVEZ een virale vectorcomponent heeft en dat dit in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op een maligne tumor. Regelmatige controle van de lever gedurende ten minste 5 jaar na behandeling met BEQVEZ is vereist bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hepatocellulair carcinoom.
- Patiënten mogen geen bloed, sperma, organen, weefsels en cellen voor transplantatie doneren.
- Dat de patiënt de patiëntenkaart altijd bij zich dient te dragen en te tonen aan iedere arts of verpleegkundige telkens wanneer de patiënt een medische afspraak heeft.
- Het belang om deel te nemen aan het patiëntenregister voor langdurige surveillance van 15 jaar.

De patiëntenkaart:

- Deze kaart dient om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren dat de patiënt BEQVEZ heeft gekregen voor hemofilie B.
- De patiënt dient bij elke afspraak de patiëntenkaart aan een arts of verpleegkundige te laten zien.
- De patiënt dient medisch advies in te winnen bij symptomen die op een trombo-embolisch voorval wijzen.
- Dat de patiënt regelmatig bloedonderzoek en onderzoeken dient te ondergaan, zoals voorgeschreven door de arts.
- De kaart dient beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te waarschuwen dat de patiënt mogelijk een behandeling met corticosteroïden ondergaat om het risico op hepatotoxiciteit door BEQVEZ tot een minimum te beperken.
- De patiënt mag geen bloed, sperma, organen, weefsels en cellen voor transplantatie doneren.
- Mannelijke patiënten dienen ervoor te zorgen dat ze een barrièreanticonceptiemethode gebruiken gedurende 6 maanden nadat ze BEQVEZ toegediend hebben gekregen.
- **Verplichtingen tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

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

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning: Om de werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn van BEQVEZ verder te bepalen bij volwassenen met ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) zonder een voorgeschiedenis van factor IX-remmers en zonder detecteerbare antilichamen tegen variant AAV serotype Rh74 moet de vergunninghouder registeronderzoek C0371007 uitvoeren en de eindresultaten ervan indienen volgens een overeengekomen protocol.	31 december 2045
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning: Om de werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn van BEQVEZ verder te bepalen bij volwassenen met ernstige en matig ernstige hemofilie B moet de vergunninghouder de eindresultaten van onderzoek C0371017 indienen, dat patiënten die met BEQVEZ zijn behandeld in alle door de vergunninghouder gesponsorde klinische onderzoeken omvat.	31 maart 2040

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:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van BEQVEZ te bevestigen bij volwassenen met ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) zonder een voorgeschiedenis van factor IX-remmers en zonder detecteerbare antilichamen tegen variant AAV serotype Rh74, moet de vergunninghouder de interimresultaten (6 jaar gegevens) indienen van hoofdonderzoek C0371002 met 45 proefpersonen die een dosis kregen welke berekend is met de daadwerkelijke batchconcentratie en ten minste 34-maands gegevens van patiënten die een dosis ontvingen gebaseerd op de nominale concentratiedosering.	31 december 2028
Om de werkzaamheid en veiligheid van BEQVEZ te bevestigen bij volwassenen met ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) zonder een voorgeschiedenis van factor IX-remmers en zonder detecteerbare antilichamen tegen variant AAV serotype Rh74, moet de vergunninghouder de eindresultaten (5 jaar gegevens) indienen van langetermijnfollow-uponderzoek C0371003 met 14 proefpersonen die 5×10^{11} vectorgenomen per kg (vg/kg) lichaamsgewicht kregen.	31 januari 2025

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen/ml concentraat voor oplossing voor infusie
fidanacogen elaparvovec.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen van fidanacogen elaparvovec in 1 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (E339), dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat (E339), natriumchloride, poloxameer 188 en water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

Zie daadwerkelijke concentratie en batchinformatieblad voor berekening van de dosis van de patiënt.

Daadwerkelijke concentratie vg/ml

Aantal injectieflacons injectieflacons. Elke injectieflacon bevat 1 ml toedienbaar volume.

Patiëntspecifieke verpakking die een voldoende hoeveelheid injectieflacons bevat om elke patiënt te behandelen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren bij –90°C tot –60°C en transporteren bij –100°C tot –60°C.

Rechttop bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na ontdooiing niet opnieuw invriezen. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie over de bewaring.

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

Dit geneesmiddel bevat genetisch gewijzigde organismen.

Verwijderen overeenkomstig de lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/24/1838/001

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BINNENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen/ml concentraat voor oplossing voor infusie
fidanacogen elaparvovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen van fidanacogen elaparvovec in 1 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (E339), dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat (E339), natriumchloride, poloxameer 188 en water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

Zie daadwerkelijke concentratie en batchinformatieblad voor berekening van de dosis van de patiënt.

Daadwerkelijke concentratie vg/ml

Aantal injectieflacons injectieflacons. Elke injectieflacon bevat 1 ml toedienbaar volume.

Patiëntspecifieke verpakking die een voldoende hoeveelheid injectieflacons bevat om elke patiënt te behandelen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren bij –90°C tot –60°C en transporteren bij –100°C tot –60°C.

Rechtop bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na ontdooiing niet opnieuw invriezen. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie over de bewaring.

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

Dit geneesmiddel bevat genetisch gewijzigde organismen.

Verwijderen overeenkomstig de lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/24/1838/001

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON (CONCENTRAAT)

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

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen/ml steriel concentraat
fidanacogen elaparvovec
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP HET BIJ IEDERE ZENDING VOOR ÉÉN PATIËNT GEVOEGDE BATCHINFORMATIEBLAD (LIS) MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen/ml concentraat voor oplossing voor infusie
fidanacogen elaparovvec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen van fidanacogen elaparovvec in 1 ml.

Om de dosis van de patiënt te berekenen dient de hieronder vermelde daadwerkelijke concentratie te worden gebruikt.

3. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID, EN DOSIS VAN HET GENEESMIDDEL

BEREKENING VAN DE DOSIS VAN DE PATIËNT

Elke injectieflacon bevat 1 ml toedienbaar volume.

De aanbevolen dosis BEQVEZ is een enkelvoudige dosis van 5×10^{11} vectorgenomen per kg (vg/kg) lichaamsgewicht, toegediend als intraveneuze infusie na verdunning

Gewicht patiënt (kg): _____ Lengte (m): _____ BMI (kg/m²): _____

Om de dosis voor de patiënt te bepalen, zijn de volgende berekeningsstappen nodig:

1. Berekening van het dosisgewicht van de patiënt

De toediening van BEQVEZ wordt gebaseerd op de *body mass index* (BMI) van de patiënt in kg/m².

Aanpassing van het doseringsgewicht van de patiënt volgens de BMI

BMI van de patiënt	Aanpassing van dosering op basis van gewicht van de patiënt
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Doseringsgewicht = daadwerkelijk lichaamsgewicht
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Bepalen met behulp van de volgende berekening: Doseringsgewicht (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{lengte (m)}]^2$

Opmerking:

- De tussenliggende berekening van de lengte (m²) dient NIET te worden afgerond.
- Het doseringsgewicht dient te worden afgerond tot op 1 decimaal.

2. Berekening van het dosisvolume van de patiënt in milliliter (ml)

Doseringsgewicht van de patiënt in kg $\times$ dosis per kilogram (5×10^{11} vg/kg) = toe te dienen dosis in vg

_____ kg $\times 5 \times 10^{11}$ vg/kg = _____ vg

Toe te dienen dosis in $\text{vg} \div \text{daadwerkelijke concentratie (vg/ml)} = \text{dosisvolume van de patiënt in ml}$

_____ $\text{vg} \div$ _____ $(\text{vg/ml}) =$ _____ ml

4. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

5. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Bewaar dit document en houd het bij de hand tijdens de voorbereiding van de toediening van BEQVEZ.

6. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM EN ANDERE PARTIJSPECIFIEKE INFORMATIE

INFORMATIE OVER GELEVERD LOT

Het volgende lot werd geproduceerd en opgenomen in deze verzending:

Lotnummer

Aantal injectieflacons

Daadwerkelijke concentratie (vectorgenomen/ml)

Uiterste gebruiksdatum

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

Dit geneesmiddel bevat genetisch gewijzigde organismen.

Verwijderen overeenkomstig de lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

9. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/24/1838/001

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BEQVEZ 0,79 - 1,21 × 10¹³ vectorgenomen/ml concentraat voor oplossing voor infusie fidanacogen elaparvovec

▼ 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 patiëntenkaart geven. Lees deze zorgvuldig en volg de instructies op.

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

BEQVEZ is een product voor gentherapie dat de werkzame stof fidanacogen elaparvovec bevat. Een product voor gentherapie levert een gen af in het lichaam om een genetisch defect te verhelpen.

BEQVEZ wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige en matig ernstige hemofilie B (een aangeboren tekort aan factor IX) bij volwassenen. U heeft nu of in het verleden geen remmers van factor IX en u heeft geen antilichamen tegen de virusvector AAV serotype Rh74var.

Personen met hemofilie B zijn geboren met een gewijzigde vorm van een gen dat nodig is voor de aanmaak van factor IX. Dat is een essentieel eiwit om het bloed te laten stollen en het bloeden te stelpen. Personen met hemofilie B hebben onvoldoende factor IX en zijn vatbaar voor inwendige of uitwendige bloedingen.

Hoe werkt **BEQVEZ**?

De werkzame stof in **BEQVEZ** is fidanacogen elaparvovec. Dit brengt een werkende versie van het factor IX-gen in het lichaam om het genetische defect dat bloedingsproblemen veroorzaakt te herstellen. Het gen is opgenomen in een virus dat is gewijzigd zodat het zich niet in het lichaam kan verspreiden. Het kan wel een kopie van het factor IX-gen in uw levercellen brengen. Daardoor kan de lever het factor IX-eiwit aanmaken en stijgen de concentraties van werkend factor IX in het bloed. Dit helpt het bloed om beter te stollen en voorkomt of vermindert bloedingen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

- U heeft een actieve infectie die acuut (kortdurend) of chronisch (langdurig) is en die niet onder controle is met geneesmiddelen (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- U heeft gevorderde leverfibrose (littekenvorming en verdikking van leverweefsel) of gevorderde levercirrose (littekenvorming als gevolg van langdurige leverbeschadiging) (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, of als u dit niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts voordat u BEQVEZ toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts zal enkele testen uitvoeren voordat u met BEQVEZ behandeld wordt.

Bloedtesten naar antilichamen

Uw arts zal vooraf een bloedtest uitvoeren om na te gaan of u antilichamen (eiwitten) heeft die gericht zijn tegen het type virus dat is gebruikt om dit geneesmiddel te maken. Deze antilichamen kunnen ervoor zorgen dat het geneesmiddel niet goed werkt.

Testen om de gezondheid van de lever te controleren

Factor IX wordt aangemaakt in levercellen na de behandeling met BEQVEZ. Neem contact op met uw arts als u leverproblemen heeft of heeft gehad.

Dit geneesmiddel kan leiden tot een stijging van de concentratie van bepaalde enzymen (eiwitten die in het lichaam aanwezig zijn) die de lever normaal gesproken aanmaakt wanneer deze beschadigd is.

Om te beslissen of dit geneesmiddel geschikt is voor u, zal uw arts testen uitvoeren om de gezondheid van uw lever te controleren voordat u met de behandeling begint. Deze testen bestaan uit:

- Bloedtesten om uw concentratie van leverenzymen en bilirubine (een afbraakproduct van rode bloedcellen) te controleren,
- Testen om te controleren op fibrose (littekenvorming en verdikking van weefsel) in uw lever.

Neem contact op met uw arts wat u kunt doen om de gezondheid van uw lever te verbeteren en in stand te houden. Het is bijvoorbeeld belangrijk dat u weet hoe andere geneesmiddelen die u misschien gebruikt de lever kunnen beïnvloeden (zie rubriek 2 “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Na behandeling met BEQVEZ

Infusiegerelateerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde bijwerkingen waaronder overgevoeligheidsreacties (allergische reacties) kunnen optreden tijdens of kort nadat u de BEQVEZ-infusie (druppelinfuus) heeft gekregen. Uw arts zal u tijdens en ten minste 3 uur nadat u de infusie heeft gekregen controleren.

Symptomen van infusiegerelateerde bijwerkingen zijn bijvoorbeeld een lage bloeddruk, koorts, hartkloppingen, misselijkheid, overgeven, koude rillingen of hoofdpijn. Vertel het uw arts **onmiddellijk** als u tijdens of kort na de infusie een van deze of andere symptomen krijgt.

Afhankelijk van uw symptomen kan uw infusie worden vertraagd of onderbroken. Als de infusie wordt onderbroken, kan deze worden hervat met een lagere snelheid als de infusiereactie is verdwenen. Uw arts kan ook overwegen of u geneesmiddelen moet krijgen om de reactie op de infusie te helpen behandelen.

Regelmatige bloedtesten

Na de behandeling met BEQVEZ zal uw arts uw gezondheid blijven controleren. Het is belangrijk dat u het schema voor deze bloedtesten met uw arts bespreekt, zodat ze kunnen worden uitgevoerd zoals nodig is. Gedurende het eerste jaar zal uw arts de leverenzym- en factor IX-testen herhalen. In de eerste 12 weken na de behandeling zal dit eenmaal of tweemaal per week zijn, daarna wekelijks van week 13 tot 18, en in week 24, 32, 42 en 52. Vanaf jaar 2 zullen de testen tot het einde van jaar 3 om de drie maanden worden uitgevoerd, vanaf jaar 4 tot het einde van jaar 6 tweemaal per jaar, en jaarlijks na jaar 6.

Leverenzymen

BEQVEZ zal een reactie van uw immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) opwekken. Dit kan leiden tot een verhoogde concentratie in uw bloed van bepaalde leverenzymen, transaminasen genoemd. Uw arts zal de waarden van uw leverenzymen regelmatig controleren om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel werkt zoals het hoort:

- Als de concentratie van uw leverenzymen stijgt, is het mogelijk dat u vaker bloedtesten moet ondergaan om de waarden van uw leverenzymen te controleren, tot ze weer normaal zijn.
- Indien nodig kan uw arts ook extra testen uitvoeren om andere oorzaken voor een stijging van leverenzymen uit te sluiten, in samenspraak met een specialist in leverziekten.
- Extra geneesmiddel: Het is mogelijk dat u na de start van de behandeling 2 maanden of langer een ander geneesmiddel (corticosteroïden, geneesmiddelen die ontstekingen en allergische reacties minder erg maken) moet innemen. Dit kan nodig zijn om stijgingen van de transaminasen of een afname van de factor IX-activiteit, zoals opgemerkt in laboratoriumtesten, te behandelen. Uw arts kan de dosissen van dit geneesmiddel aanpassen, afhankelijk van de resultaten en reactie van uw bloedtesten.

Factor IX-concentraties

Uw arts zal uw factor IX-concentraties regelmatig controleren om na te gaan of de behandeling met BEQVEZ is aangeslagen. Als uw leverenzymen stijgen of als u een ander geneesmiddel (bijvoorbeeld corticosteroïden) moet gebruiken, zult u vaker bloedtesten krijgen om uw factor IX-concentraties te controleren, tot de waarden van uw leverenzymen weer normaal zijn of u met het andere geneesmiddel stopt.

Neutraliserende antilichamen tegen factor IX-eiwitten (factor IX-remmers)

Nadat BEQVEZ bij u is toegediend, is er een risico dat uw lichaam neutraliserende antilichamen tegen factor IX aanmaakt, waardoor factor IX niet goed meer kan werken. Als uw bloedingen niet onder controle te krijgen zijn, zal uw arts uw bloed op deze antilichamen controleren.

Risico op kwaadaardige ziekte die mogelijk verband houdt met BEQVEZ

Behandeling met BEQVEZ brengt nieuw DNA in uw levercellen. Hoewel er uit de klinische onderzoeken met BEQVEZ geen bewijs voor is, kan dit DNA, in theorie, in het DNA van levercellen of het DNA van andere lichaamscellen worden opgenomen op zo'n manier dat het kan bijdragen aan het risico op kanker, zoals leverkanker (hepatocellulair carcinoom). U moet dit dus met uw arts bespreken.

Na de behandeling met BEQVEZ moet u 15 jaar meedoen aan een vervolgonderzoek om het langetermijneffect van de behandeling te onderzoeken. In dit onderzoek wordt gekeken hoe goed het geneesmiddel blijft werken en of er bijwerkingen zijn die met de behandeling te maken kunnen hebben. Als u kanker krijgt, zal uw arts een monster van uw kanker (biopt) nemen om te controleren of BEQVEZ in het DNA van de cel terecht is gekomen.

Heeft u vooraf bestaande risicofactoren voor leverkanker (hepatocellulair carcinoom)? Bijvoorbeeld leverfibrose, of hepatitis B, hepatitis C of leververvetting (niet-alcoholische leververvetting)? Dan zal uw arts elk jaar de gezondheid van uw lever controleren, gedurende ten minste 5 jaar nadat u BEQVEZ toegediend heeft gekregen. De volgende testen zullen worden uitgevoerd:

- Jaarlijkse echografie van de lever en
- Jaarlijkse bloedtest om te controleren op stijgingen in alfa-fetoproteïne.

Risico op abnormale bloedstolsels

Factor IX is het eiwit dat nodig is om stabiele stolsels in uw bloed te vormen. Na de behandeling met BEQVEZ zou de concentratie van uw factor IX-eiwit moeten stijgen. Bij sommige patiënten kan dat een tijd lang ook tot boven de normale waarden stijgen.

Ongewoon hoge factor IX-concentraties kunnen ervoor zorgen dat uw bloed niet op de normale manier stolt. Daardoor kan het risico op bloedstolsels toenemen, zoals in de longen (pulmonale trombo-embolie) of in een bloedvat van de benen (veneuze of arteriële trombose). U heeft een kans op abnormale bloedstolling als u vooraf bestaande problemen met uw hart en bloedvaten heeft, bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van een hartziekte (cardiovasculaire ziekte), verkalking van uw slagaderen (arteriosclerose), een hoge bloeddruk (hypertensie) of als u suikerziekte heeft of ouder dan 50 jaar bent.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tekenen van een abnormale bloedstolling opmerkt, zoals plotselinge pijn op de borst, kortademigheid, plotseling ontstaan van spierzwakte, verlies van gevoel en/of evenwicht, verminderde waakzaamheid, moeite met spreken, of zwelling in een of beide benen.

Patiënten met een verstoorde afweer of patiënten met een HIV- of andere infectie

Heeft u een verstoorde afweer (uw afweersysteem is bijvoorbeeld verzwakt, wat leidt tot een afgenomen vermogen om infecties te bestrijden), ondergaat u een behandeling of zult u een behandeling ondergaan die uw afweersysteem onderdrukt, heeft u een hiv-infectie of een andere nieuwe of recente infectie? In dat geval zal uw arts beslissen of u BEQVEZ mag krijgen. BEQVEZ mag niet worden toegediend aan patiënten met actieve infecties die of acuut (kortdurend) zijn of chronisch (langdurig) en niet onder controle door middel van geneesmiddelen (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).

Gebruik van andere behandelingen voor hemofilie

Bespreek na het gebruik van BEQVEZ met uw arts of en wanneer u met andere behandelingen voor hemofilie moet stoppen. Stel met uw arts een behandelplan op waarin staat wat er moet worden gedaan bij een operatie, een trauma, bloedingen of ingrepen die het risico op bloedingen kunnen verhogen. Het is heel belangrijk uw controles en bezoeken aan uw arts voort te zetten om na te gaan of u andere behandelingen nodig heeft om uw hemofilie onder controle te houden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts bij terugkerende of ongecontroleerde bloedingen.

Opnieuw gentherapie krijgen in de toekomst

Nadat u BEQVEZ gekregen heeft, zal uw afweersysteem antilichamen aanmaken tegen de eiwitten die aanwezig zijn op het omhulsel van het adeno-geassocieerde virus (AAV) in BEQVEZ. Het is nog niet bekend of en onder welke omstandigheden de behandeling met BEQVEZ herhaald kan worden. Als uw lichaam een tweede keer aan het geneesmiddel wordt blootgesteld, is het niet bekend of deze antilichamen het virus zullen herkennen en de werking van het geneesmiddel zullen tegengaan. Het is ook nog niet bekend of en onder welke omstandigheden een volgend gebruik van een andere AAV-gentherapie mogelijk zal zijn.

Vermijden van bloeddonoraties en donaties voor transplantaties

De werkzame stof in BEQVEZ kan tijdelijk uitgescheiden worden via uw bloed, sperma of afvalstoffen van het lichaam, een proces dat ‘shedding’ wordt genoemd (zie ook rubriek 2 “Gebruik van anticonceptie”).

Om ervoor te zorgen dat personen zonder hemofilie B niet blootgesteld worden aan het DNA van BEQVEZ, mag u na uw behandeling met BEQVEZ geen bloed, sperma, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

BEQVEZ mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar omdat het in deze populatie nog niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BEQVEZ nog andere geneesmiddelen en/of kruidensupplementen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen en/of kruidensupplementen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts omdat ze de juiste werking van dit geneesmiddel kunnen beïnvloeden.

Sommige geneesmiddelen, kruidensupplementen of alcohol hebben een effect op de lever, waardoor ze de reactie op dit geneesmiddel kunnen beïnvloeden en het risico op leverschade kunnen verhogen. U moet uw arts informeren over het gebruik van nieuwe geneesmiddelen na de behandeling omdat deze geneesmiddelen uw lever kunnen beïnvloeden.

Na behandeling met BEQVEZ heeft u mogelijk een behandeling met corticosteroïden nodig (zie rubriek 2, “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Omdat corticosteroïden een effect op het afweersysteem van het lichaam kunnen hebben, werken vaccinaties misschien niet goed. Het is belangrijk dat u uw vaccinaties heeft gekregen voordat u BEQVEZ toegediend krijgt. Het is mogelijk dat uw arts de tijdstippen van vaccinaties aanpast en aanbeveelt bepaalde vaccinaties niet te laten uitvoeren terwijl u met corticosteroïden wordt behandeld. Behandeling met corticosteroïden kan ook worden beïnvloed door andere geneesmiddelen. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend.

- BEQVEZ wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger kunnen worden of zwanger zijn. Het is niet bekend of BEQVEZ veilig gebruikt kan worden bij deze patiënten, want de effecten op de zwangerschap en het ongeboren kind zijn niet bekend.
- BEQVEZ wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of dit geneesmiddel schade aan uw ongeboren baby kan toebrengen wanneer het tijdens uw zwangerschap aan u wordt toegediend.
- BEQVEZ mag niet worden gebruikt als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Gebruik van anticonceptie

Mannelijke patiënten moeten ervoor zorgen dat ze een voorbehoedsmiddel met barrièremethode (zoals condoom) gebruiken gedurende 6 maanden nadat ze met BEQVEZ zijn behandeld. Hun partners moeten contact met sperma vermijden gedurende deze periode. Mannelijke patiënten mogen na het krijgen van de behandeling ook geen sperma doneren.

Dit moet het theoretische risico voorkomen dat het factor IX-gen van een vader die met BEQVEZ is behandeld, wordt overgedragen op een kind of de seksuele partner van de patiënt, met onbekende gevolgen. Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Mensen aan wie BEQVEZ is toegediend hebben bijwerkingen gehad, zoals tijdelijke hoofdpijn en duizeligheid, die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid of het gebruik van machines. Als u dergelijke bijwerkingen krijgt, moet u voorzichtig zijn totdat u zeker weet dat deze uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen niet negatief beïnvloeden. Neem bij vragen contact op met uw arts.

BEQVEZ bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling wordt in een ziekenhuis of hemofiliebehandelingscentrum toegediend door een arts met ervaring met de behandeling van bloedstollingsstoornissen.

De arts zal de hoeveelheid van de behandeling die u krijgt berekenen aan de hand van uw gewicht (5×10^{11} vectorgenomen/kg). De behandeling met BEQVEZ bestaat uit een eenmalige infusie (druppelinfusie) in een ader. De infusie zal worden gegeven over een periode van 1 uur. Uw infusie kan vertraagd worden als u een infusiereactie heeft (zie rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?").

Andere geneesmiddelen die u nodig heeft

Uw arts kan u een ander geneesmiddel (corticosteroïden) geven om de afweerreactie van het lichaam op het virus te wijzigen. Neem dit geneesmiddel in volgens de instructies van de arts. Uw arts kan u vóór uw infusie ook een bepaalde factor IX-behandeling geven.

Stopzetting van de behandeling met lichaamsvreemd factor IX

Na de infusie van BEQVEZ kan het enkele weken duren voordat uw bloedingen beter onder controle zijn.

Uw arts zal de factor IX-activiteit in uw bloed regelmatig controleren, dat wil zeggen eenmaal of tweemaal per week gedurende de eerste 12 weken en daarna met regelmatige tussenpozen. Uw arts zal beslissen of en wanneer u uw behandeling met lichaamsvreemd factor IX moet krijgen, verminderen of stopzetten (zie rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?").

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

Is er te veel van dit middel aan u toegediend?

Het is onwaarschijnlijk dat u te veel van dit geneesmiddel krijgt toegediend, omdat de dosis wordt toegediend in het ziekenhuis. Als u echter te veel BEQVEZ toegediend heeft gekregen, moet uw arts misschien meer bloedtesten doen en u, indien nodig, behandelen.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Gestegen concentraties van transaminasen (leverenzymen), waargenomen in bloedtesten.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Hoofdpijn
- Buikpijn
- Duizeligheid

- Misselijkheid
- Koorts
- U bent erg moe en heeft weinig energie
- Gestegen concentraties creatinine (een afbraakproduct van de spieren), waargenomen in bloedtesten
- Gestegen concentraties lactaatdehydrogenase (een teken van weefselschade), waargenomen in bloedtesten

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u andere bijwerkingen krijgt.

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 bewaart u dit middel?

De volgende informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die dit geneesmiddel zullen bereiden en toedienen.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

BEQVEZ moet rechtop en in de oorspronkelijke verpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.

Bewaren bij -90°C tot -60°C en transporteren bij -100°C tot -60°C . Verpakkingen die uit hun bevroren bewaarplaats (-90°C tot -60°C) zijn gehaald, kunnen worden bewaard op kamertemperatuur (maximaal 30°C) gedurende maximaal 5 minuten voor het overbrengen tussen omgevingen met ultralage temperaturen.

Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Bevroren injectieflacons in de binnenverpakking ontdooien in maximaal 1 uur op kamertemperatuur (maximaal 30°C). De totale tijd op kamertemperatuur tussen het verwijderen van de injectieflacons uit de bevroren bewaarplaats tot de aanvang van het bereiden van de dosis mag niet langer dan 3 uur zijn.

Na het ontdooien mag het geneesmiddel niet opnieuw worden ingevroren en kan het in de binnenverpakking gedurende 24 uur gekoeld worden bewaard bij 2°C tot 8°C . De houdbaarheid na verdunning is 24 uur.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fidanacogen elaparovect. Elke injectieflacon van 1 ml bevat een concentratie van ongeveer $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ vectorgenomen/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumdiwaterstoffsfaatmonohydraat (E339), dinatriumwaterstoffsfaatheptahydraat (E339), natriumchloride, poloxameer 188 en water voor injecties (zie rubriek 2 “BEQVEZ bevat natrium”).

Dit geneesmiddel bevat genetisch aangepaste organismen.

Hoe ziet BEQVEZ eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BEQVEZ is een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

BEQVEZ wordt geleverd in een plastic injectieflacon van 2 ml met een extraheerbaar volume van 1 ml.

Na het ontgooien is BEQVEZ een heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine oplossing.

BEQVEZ wordt geleverd in een doos die het aantal injectieflacons bevat dat nodig is voor de dosis van één patiënt.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km. 23. Desvio Algete Km. 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Spanje

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

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

Belangrijk: Lees vóór het gebruik de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC).

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

BEQVEZ moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

Dit geneesmiddel bevat genetisch aangepaste organismen.

BEQVEZ moet aseptisch onder steriele omstandigheden worden gehanteerd.

Tijdens de hantering of toediening van BEQVEZ dienen persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas met mouwen) te worden gedragen.

Ontdooien

- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht.
- BEQVEZ rechtop bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
- Haal de binnenverpakking uit de buitenverpakking.
- Ontdooi de injectieflacons met BEQVEZ rechtopstaand in de binnenverpakking gedurende 1 uur op kamertemperatuur (15°C tot 30°C).
- De injectieflacons mogen voorzichtig worden gezwenkt, maar niet geschud of omgekeerd.
- De totale tijd op kamertemperatuur tussen het verwijderen uit de bevroren bewaarplaats tot de aanvang van het bereiden van de dosis mag niet langer dan 3 uur zijn.
- Inspecteer de injectieflacons vóór gebruik visueel op deeltjes en verkleuring. Controleer of er geen zichtbare ijskristallen in de oplossing aanwezig zijn. Gebruik geen injectieflacons die zichtbare deeltjes bevatten. De ontdooide oplossing in de injectieflacon moet er helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot lichtbruin uitzien.
- Injectieflacons dienen niet opnieuw ingevroren te worden.

Voorbereiding voorafgaand aan toediening

Dit geneesmiddel wordt bereid voor intraveneuze toediening door het te verdunnen met een 0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie met 0,25% humaan serumalbumine (HSA).

Bereiding van de verdunde oplossing (0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie met 0,25%-HSA)

- HSA dat wordt gebruikt voor de bereiding van dit geneesmiddel moet in de handel verkrijgbaar zijn. Ofwel 20% w/v ofwel 25% w/v HSA wordt aanbevolen.
- Bereken het volume van HSA dat nodig is om een eindconcentratie van 0,25% w/v HSA in een eindvolume voor infusie van 200 ml te verkrijgen.
- Bereken het volume van het geneesmiddel dat vereist is voor de patiëntspecifieke behandeling.
 - Zie het begeleidende batchinformatieblad (LIS) voor informatie over de concentratie van vectorgenomen per injectieflacon en voor de stappen voor het berekenen van het geneesmiddel.
 - Opmerking: de vectorgenomenconcentratie op het LIS is de daadwerkelijke concentratie van elke injectieflacon die moet worden gebruikt voor berekeningen van de dosisbereiding.
- Bereken het volume van de 0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie dat nodig is om een eindvolume voor de infusie van 200 ml te verkrijgen wanneer het wordt gecombineerd met het geneesmiddel en HSA.

- Combineer het berekende volume van HSA met het berekende volume van de 0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie in een daarvoor geschikte intraveneuze infusiecontainer.
- Meng de verdunde oplossing voorzichtig. Niet schudden. Incubeer de verdunde oplossing in de infusiecontainer op kamertemperatuur (15°C tot 30°C) gedurende ten minste 10 minuten alvorens BEQVEZ toe te voegen.

Bereiding van de oplossing voor infusie

- Inspecteer het ontdooide product voorafgaand aan de toediening op deeltjes. Gebruik geen injectieflacons die zichtbare deeltjes bevatten.
- Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
- Extraheer het berekende volume van BEQVEZ uit de injectieflacons met een aseptische techniek en steriele instrumenten.
- Combineer het geëxtraheerde volume van BEQVEZ met de verdunde oplossing (0,9% natriumchloride met 0,25%-HSA) voor een totaal infusievolume van 200 ml.
- Meng de oplossing voor infusie voorzichtig. Niet schudden.
- De oplossing voor infusie dient vóór de toediening aan de patiënt op kamertemperatuur te worden gebracht.

Toediening van de oplossing voor infusie

- Voor intraveneus gebruik.
- Niet infunderen als intraveneuze push of bolus.
- Voor de toediening kan een intraveneuze in-line filter van 0,2 µm worden gebruikt.
- De oplossing voor infusie moet aan de patiënt worden toegediend over een periode van ongeveer 60 minuten.
- Als er tijdens de toediening een infusiereactie optreedt, moet de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

Onbedoelde blootstelling aan BEQVEZ moet vermeden worden. In geval van blootstelling van de huid moet het betreffende gebied grondig worden gereinigd met water en zeep volgens de lokale voorschriften. In geval van blootstelling van de ogen moet het betreffende gebied grondig worden gespoeld met water gedurende ten minste 15 minuten.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en wegwerpmateriaal dat mogelijk in contact is geweest met BEQVEZ (bijv. injectieflacons, alle materialen gebruikt voor injectie, waaronder naalden en al het ongebruikte product) moet worden afgevoerd overeenkomstig de lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

Al het gemorste BEQVEZ moet worden weggeveegd met een absorberend gaasje en het gebied waarop is gemorst moet worden ontsmet met een bleekoplossing, gevolgd door alcoholdoekjes. Al het schoonmaakmateriaal moet worden verpakt in dubbele zakken en worden afgevoerd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van farmaceutisch afval.