

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hemgenix 1×10^{13} copies de génome/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Etranacogene dezaparvovec est un médicament de thérapie génique qui exprime le facteur IX de coagulation humain. Il s'agit d'un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) recombinant non répliquatif, contenant l'ADNc à codons optimisés codant pour le gène variant R338L du facteur IX de coagulation humain (FIX-Padua), sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie (LP1). Etranacogene dezaparvovec est produit dans des cellules d'insectes par la technologie de l'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque mL d'etranacogene dezaparvovec contient 1×10^{13} copies de génome du vecteur (cg).

Chaque flacon contient un volume extractible de 10 mL de solution à diluer pour perfusion, contenant 1×10^{14} copies de génome du vecteur au total.

Le nombre total de flacons dans chaque boîte correspond à la dose nécessaire pour le patient, en fonction de son poids corporel (voir rubriques 4.2 et 6.5).

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 35,2 mg de sodium par flacon (3,52 mg/mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hemgenix est indiqué dans le traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles hémorragiques. Ce médicament doit être administré dans un établissement de santé où le personnel et l'équipement nécessaires pour traiter les réactions liées à la perfusion sont immédiatement disponibles (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Hemgenix ne doit être administré qu'à des patients pour lesquels l'absence d'inhibiteurs du facteur IX a été démontrée. En cas de résultat positif au test de recherche d'inhibiteurs du facteur IX humain, un nouveau test doit être réalisé environ 2 semaines plus tard. Si les résultats de ces deux tests sont positifs, le patient ne doit pas recevoir Hemgenix.

En outre, un bilan hépatique de base et une évaluation du titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants doivent être effectués avant toute administration de Hemgenix ; voir rubrique 4.4.

Posologie

La dose recommandée de Hemgenix est une dose unique de 2×10^{13} cg/kg de poids corporel correspondant à 2 mL/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (voir rubrique 4.2 ci-dessous et rubrique 6.6).

Hemgenix ne peut être administré qu'une seule fois.

Arrêt de la prophylaxie par facteur IX humain exogène

L'effet du traitement par etranacogene dezaparvovec peut débiter plusieurs semaines après son administration (voir rubrique 5.1). Par conséquent, un traitement hémostatique par facteur IX humain exogène peut être nécessaire pendant les premières semaines suivant la perfusion d'etranacogene dezaparvovec afin d'assurer une couverture suffisante en facteur IX pendant les premiers jours après traitement. Une surveillance de l'activité du facteur IX (par ex. une fois par semaine pendant 3 mois) est recommandée après l'administration pour suivre la réponse du patient à etranacogene dezaparvovec.

Quand un dosage chronométrique en un temps basé sur l'analyse *in vitro* du temps de céphaline activé (TCA) est utilisé pour déterminer l'activité du facteur IX dans les échantillons de sang des patients, les résultats d'activité plasmatique du facteur IX peuvent être affectés à la fois par le type de réactif de TCA et par l'étalon de référence utilisé dans le dosage. Il est particulièrement important d'en tenir compte en particulier en cas de changement de laboratoire d'analyse et/ou de réactifs utilisés pour le dosage (voir rubrique 4.4). Il est donc recommandé d'utiliser le même test et les mêmes réactifs pour surveiller l'activité du facteur IX au fil du temps.

En cas d'absence d'augmentation des taux d'activité plasmatique du facteur IX ou en cas de diminution de ces taux, ou si les saignements ne sont pas contrôlés ou réapparaissent, après traitement, un test de recherche d'inhibiteurs du facteur IX est recommandé avec l'évaluation de l'activité du facteur IX.

Populations particulières

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés. Les données disponibles chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré.

La sécurité et l'efficacité d'etranacogene dezaparvovec chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance rénale terminale n'ont pas été étudiées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant des troubles hépatiques (voir rubriques 4.3 et 5.2).

La sécurité et l'efficacité d'etranacogene dezaparvovec chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiées. L'utilisation d'etranacogene dezaparvovec est contre-indiquée

chez les patients présentant des infections hépatiques aiguës ou chroniques non contrôlées ou chez ceux atteints d'une fibrose hépatique avancée ou d'une cirrhose connue (voir rubrique 4.3). L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'autres troubles hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients infectés par le VIH

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients VIH-positifs. Des données limitées sont disponibles chez les patients dont l'infection par le VIH est contrôlée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'etranacogene dezaparvovec chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Hemgenix est administré en perfusion intraveineuse unique après dilution de la dose requise avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Etranacogene dezaparvovec ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Débit de perfusion

Le produit dilué doit être administré à un débit de perfusion constant de 500 mL/heure (8 mL/min).

- En cas de réaction liée à la perfusion pendant l'administration, le débit de perfusion doit être ralenti ou arrêté pour assurer la bonne tolérance du patient. En cas d'arrêt de la perfusion, celle-ci peut être redémarrée à un débit plus faible une fois la réaction liée à la perfusion résolue (voir rubrique 4.4).
- Si le débit de perfusion doit être réduit ou si la perfusion doit être arrêtée puis reprise, la solution d'etranacogene dezaparvovec doit être perfusée en respectant la durée de conservation d'etranacogene dezaparvovec dilué, c'est-à-dire dans les 24 heures suivant la préparation de la dose (voir rubrique 6.3).

Pour les instructions détaillées concernant la préparation, la manipulation, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et l'élimination de Hemgenix, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infections actives, aiguës ou chroniques non contrôlées.
- Patients atteints d'une fibrose hépatique avancée ou d'une cirrhose connue (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Initiation du traitement par Hemgenix

Patients porteurs d'anticorps préexistants dirigés contre la capsid du vecteur de l'AAV5

Avant le traitement par Hemgenix, le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants doit être évalué chez les patients.

Des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants supérieurs à un titre de 1:898, selon le test d'anticorps neutralisants anti-AAV5 avec une fourchette de mesure étendue (équivalent à un titre de 1:678 selon le

précédent test utilisé lors du développement clinique) peuvent empêcher l'expression du transgène aux niveaux thérapeutiques souhaités et donc réduire l'efficacité du traitement par Hemgenix (voir rubrique 5.1).

Les données chez les patients présentant un titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 supérieur à 1:898 (équivalent à un titre de 1:678 selon le test utilisé lors du développement clinique) sont limitées. Lors du développement clinique d'etranacogene dezaparvovec, chez 1 patient qui présentait un titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants de 1:3 212 (testé à l'aide du test utilisé lors du développement clinique, équivalent à un titre de 1 :4 417 selon le test d'anticorps neutralisants anti-AAV5 avec une fourchette de mesure étendue), aucune expression du facteur IX n'a été observée et une reprise de la prophylaxie par facteur IX exogène a été nécessaire (voir rubrique 5.1).

Dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene dezaparvovec, pour le sous-groupe de patients présentant des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables jusqu'à un titre de 1:678 (testé à l'aide du test utilisé lors du développement clinique, équivalent à un titre de 1:898 selon le test d'anticorps neutralisants anti-AAV5 avec une fourchette de mesure étendue), les niveaux moyens d'activité du facteur IX étaient dans la même fourchette de valeurs mais étaient numériquement inférieurs à ceux du sous-groupe de patients sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables. Toutefois, les deux groupes de patients, avec et sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables, ont démontré une meilleure protection hémostatique par rapport à la prophylaxie standard par facteur IX après administration d'etranacogene dezaparvovec (voir rubrique 5.1).

Fonction hépatique de base

Avant le traitement par Hemgenix, les transaminases hépatiques du patient doivent être évaluées et une échographie et une élastographie hépatiques doivent être effectuées. Cela comprend :

- Une analyse des enzymes (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], phosphatase alcaline [PAL] et bilirubine totale). Le taux d'ALAT doit être obtenu au plus tard dans les 3 mois précédant le traitement et ce taux doit être mesuré à nouveau au moins une fois avant l'administration de Hemgenix afin d'établir la valeur d'ALAT de base du patient.
- Une évaluation par échographie et élastographie hépatiques réalisées au plus tard dans les 6 mois précédant l'administration de Hemgenix.

En cas d'anomalies radiologiques hépatiques et/ou d'élévations prolongées des enzymes hépatiques, une consultation avec un hépatologue est recommandée afin d'évaluer l'éligibilité du patient à l'administration de Hemgenix (voir les informations sur la fonction hépatique et la surveillance du facteur IX ci-dessous).

Réactions liées à la perfusion – pendant ou rapidement après la perfusion de Hemgenix

Des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie, sont possibles (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter toute éventuelle réaction liée à la perfusion, pendant toute la durée de la perfusion et au moins pendant 3 heures après la fin de la perfusion.

Le débit de perfusion recommandé indiqué à la rubrique 4.2 doit être strictement respecté pour assurer la tolérance du patient.

La suspicion de réaction à la perfusion nécessite de diminuer ou d'arrêter la perfusion (voir rubrique 4.2). Selon l'avis du médecin, un traitement par corticostéroïde ou antihistaminique, par exemple, peut être envisagé pour la prise en charge d'une réaction liée à la perfusion.

Surveillance après traitement par Hemgenix

Hépatotoxicité

L'administration intraveineuse d'un vecteur AAV ciblant le foie peut potentiellement conduire à des élévations des transaminases hépatiques (transaminite). La transaminite est supposée être due à une atteinte immuno-médiée des hépatocytes transduits et peut réduire l'efficacité thérapeutique de la thérapie génique.

Dans les études cliniques conduites avec l'étranacogene dezaparvovec, des élévations transitoires, asymptomatiques et majoritairement légères des transaminases hépatiques ont été observées, le plus souvent au cours des 3 premiers mois suivant l'administration d'étranacogene dezaparvovec. Ces élévations des transaminases se sont normalisées soit spontanément soit sous corticothérapie (voir rubrique 4.8).

Pour réduire le risque d'hépatotoxicité potentielle, il convient d'évaluer les transaminases hépatiques du patient et de procéder à un examen hépatique par échographie et élastographie avant traitement (voir rubrique 4.2). Après l'administration de Hemgenix, les transaminases doivent être étroitement surveillées, par ex. une fois par semaine pendant au moins 3 mois. Une réduction progressive des doses de corticothérapie doit être envisagée en cas d'augmentation du taux d'ALAT au-dessus de la limite supérieure de la normale ou de doublement de ce taux par rapport à la valeur de base du patient, parallèlement à des examens de l'activité du facteur IX humain (voir rubrique 4.4 « Surveillance de la fonction hépatique et du facteur IX »). Chez tous les patients ayant présenté des élévations des enzymes hépatiques, un suivi régulier des transaminases est recommandé jusqu'à ce que les enzymes hépatiques reviennent à des valeurs au niveau basal.

La sécurité d'étranacogene dezaparvovec chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, y compris une cirrhose, une fibrose hépatique sévère (par ex. évoquant ou équivalant à une maladie de stade 3 selon la classification METAVIR [*Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis*] ou à un score d'élastographie hépatique [FibroScan] de ≥ 9 kPa) ou une hépatite B ou C non contrôlée, n'a pas été étudiée (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Dosages du facteur IX

Les résultats des tests d'activité du facteur IX sont plus faibles s'ils sont mesurés avec un dosage utilisant un substrat chromogénique (CS) par rapport à un dosage de coagulation chronométrique en un temps (OS).

Dans les études cliniques, l'activité du facteur IX mesurée, après traitement, avec la méthode CS a montré des valeurs plus faibles, avec un rapport moyen d'activité mesurée par la méthode CS/OS allant de 0,408 à 0,547 (voir rubrique 5.1).

Surveillance de la fonction hépatique et du facteur IX

Au cours des 3 premiers mois suivant l'administration de Hemgenix, l'objectif de la surveillance de la fonction hépatique et du facteur IX est de détecter les augmentations du taux d'ALAT, qui peuvent s'accompagner d'une diminution de l'activité du facteur IX et témoigner de la nécessité d'initier une corticothérapie (voir rubriques 4.2 et 4.8). Au-delà des 3 premiers mois suivant l'administration, la surveillance de la fonction hépatique et du facteur IX a pour but d'évaluer régulièrement l'état du foie et le risque de saignement, respectivement.

Une évaluation du bilan hépatique de base (comprenant des dosages de la fonction hépatique datant de moins de 3 mois et une évaluation récente de la fibrose, datant de moins de 6 mois, à l'aide d'une modalité d'imagerie telle que l'élastographie ultrasonore ou par des analyses biologiques) doit être obtenue avant l'administration de Hemgenix. Le taux d'ALAT de base du patient doit être établi par au moins deux mesures avant l'administration ou par la moyenne de précédentes mesures (par exemple dans les 4 mois précédents). Il est recommandé d'évaluer la fonction hépatique selon une approche pluridisciplinaire avec l'implication d'un hépatologue afin d'adapter au mieux la surveillance en fonction de l'état du patient.

Il est recommandé (si possible) de faire appel au même laboratoire pour les tests hépatiques de base et pour le suivi ultérieur, en particulier pendant la période de prise de décision concernant la corticothérapie, afin de limiter l'impact de la variabilité inter-laboratoire.

Après l'administration, le taux d'ALAT et le niveau d'activité du facteur IX doivent être surveillés comme indiqué dans le Tableau 1. Pour faciliter l'interprétation des résultats des taux d'ALAT, la surveillance des taux d'ALAT doit s'accompagner d'une surveillance des taux d'ASAT et de créatine phosphokinase (CPK) pour exclure les autres causes d'élévation du taux d'ALAT (telles que des agents ou médicaments potentiellement hépatotoxiques, la consommation d'alcool ou une activité physique

intense). En fonction de l'élévation du taux d'ALAT, une corticothérapie peut être indiquée (voir Corticothérapie). Une surveillance hebdomadaire est recommandée, et si elle est cliniquement indiquée, pendant la diminution progressive de la corticothérapie.

Les médecins traitants doivent s'assurer de la disponibilité du patient pour la surveillance fréquente des paramètres biologiques hépatiques et de l'activité du facteur IX après l'administration.

Tableau 1 : Surveillance de la fonction hépatique et de l'activité du facteur IX

	Mesures	Calendrier	Fréquence de la surveillance ^a
Avant l'administration	Bilan hépatique	Dans les 3 mois précédant la perfusion	Mesure de référence
	Evaluation récente d'une fibrose	Dans les 6 mois précédant la perfusion	
Après l'administration	Taux d'ALAT ^b et activité du facteur IX	3 premiers mois	Toutes les semaines
		Mois 4 à 12 (1 ^{ère} année)	Tous les 3 mois
		2 ^e année	- Tous les 6 mois pour les patients dont l'activité du facteur IX est > 5 UI/dL (voir Dosages du facteur IX) - Envisager une surveillance plus rapprochée chez les patients dont l'activité du facteur IX est ≤ 5 UI/dL en tenant compte de la stabilité des taux de facteur IX et de la présence d'un saignement.
		Après la 2 ^e année	- Tous les 12 mois pour les patients dont l'activité du facteur IX est > 5 UI/dL (voir Dosages du facteur IX) - Envisager une surveillance plus rapprochée chez les patients dont l'activité du facteur IX est ≤ 5 UI/dL en tenant compte de la stabilité des taux de facteur IX et de la présence d'un saignement.

^a Une surveillance hebdomadaire est recommandée, ou si elle est cliniquement indiquée, pendant la diminution progressive des corticostéroïdes. La fréquence de surveillance peut également être adaptée au cas par cas en fonction de la situation du patient.

^b La surveillance du taux d'ALAT doit s'accompagner d'une surveillance des taux d'ASAT et de CPK pour exclure d'autres causes d'élévation du taux d'ALAT (telles que des agents ou médicaments potentiellement hépatotoxiques, la consommation d'alcool ou une activité physique intense).

Si un patient revient à une utilisation prophylactique de concentrés de facteur IX/agents hémostatiques pour un contrôle de l'hémostase, la surveillance et la prise en charge de ces traitements doivent être conformes à leurs recommandations respectives. Un bilan de santé annuel doit inclure des tests de la fonction hépatique.

Corticothérapie

Une réponse immunitaire à la protéine de la capsid de l'AAV5 se produira après l'administration d'etranacogene dezaparvovec. Dans certains cas, cela peut entraîner une élévation des transaminases hépatiques (transaminite) (voir ci-dessus et rubrique 4.8). En cas d'augmentation du taux d'ALAT au-dessus de la limite supérieure de la normale ou de doublement de ce taux par rapport à la valeur de base du patient dans les 3 premiers mois après traitement, une corticothérapie doit être envisagée pour atténuer la réponse immunitaire, par ex. en commençant par l'administration de 60 mg/jour de prednisolone ou de prednisonne par voie orale (voir Tableau 2).

Il est également recommandé d'évaluer les autres causes possibles d'élévation du taux d'ALAT, notamment l'administration d'agents ou de médicaments potentiellement hépatotoxiques, la consommation d'alcool ou une activité physique intense. Il convient d'envisager de répéter les dosages du taux d'ALAT dans les 24 à 48 heures et, si cela est cliniquement indiqué, d'effectuer des tests supplémentaires pour exclure d'autres étiologies.

Tableau 2. Schéma thérapeutique recommandé en prednisolone à utiliser en réponse à des augmentations du taux d'ALAT :

Calendrier	Dose orale de prednisolone (mg/jour)*
Semaine 1	60
Semaine 2	40
Semaine 3	30
Semaine 4	30
Dose d'entretien jusqu'au retour du taux d'ALAT au niveau basal	20
Diminuer progressivement la dose une fois atteint le niveau basal	Diminuer la dose quotidienne de 5 mg/semaine

*Des médicaments équivalents à la prednisolone peuvent également être utilisés. Il peut également être envisagé d'utiliser un schéma immunosuppresseur combiné ou un autre traitement immunosuppresseur en cas d'échec de la prednisolone ou de contre-indication à ce médicament (voir rubrique 4.5). Il est également recommandé de mettre en place une consultation pluridisciplinaire impliquant un hépatologue, afin d'adapter au mieux l'alternative aux corticostéroïdes et la surveillance à l'état du patient.

Risque d'événements thromboemboliques

Les patients atteints d'hémophilie B ont, comparativement à la population générale, moins de risques de présenter des événements thromboemboliques (par ex. embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) en raison de leur déficit congénital au niveau de la cascade de la coagulation. L'allègement des symptômes de l'hémophilie B en restaurant l'activité du facteur IX peut exposer les patients à un risque potentiel de thromboembolie, tel que celui observé dans la population générale non hémophile.

Chez les patients atteints d'hémophilie B présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thromboemboliques, tels que des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cardiométabolique, une artériosclérose, une hypertension artérielle, un diabète ou un âge avancé, le risque potentiel de thrombogénicité peut être plus élevé.

Dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene dezaparvovec, aucun événement thromboembolique lié au traitement n'a été rapporté (voir rubrique 5.1). En outre, aucun niveau d'activité supraphysiologique du facteur IX n'a été observé.

Mesures contraceptives en rapport avec l'excrétion de l'ADN du transgène dans le sperme

Il convient d'informer les patients de sexe masculin qu'il est nécessaire qu'eux-mêmes ou leurs partenaires de sexe féminin en âge de procréer aient recours à des mesures contraceptives (voir rubrique 4.6).

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Hemgenix ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus, ni de cellules à des fins de greffe. Ces informations figurent sur la carte patient qui doit leur être remise après le traitement.

Patients immunodéprimés

Aucun patient immunodéprimé, y compris des patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur dans les 30 jours précédant la perfusion d'etranacogene dezaparvovec, n'a été inclus dans les études cliniques conduites avec ce médicament. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez ces patients n'ont pas été établies. L'utilisation chez les patients immunodéprimés repose sur le jugement du professionnel de santé, en tenant compte de l'état de santé général du patient et de la possibilité de recourir à une corticothérapie après le traitement par etranacogene dezaparvovec.

Patients VIH-positifs

Les données cliniques disponibles sont limitées chez les patients dont l'infection par le VIH est contrôlée et traités par etranacogene dezaparvovec (voir rubriques 4.2 et 5.1).

La sécurité et l'efficacité chez les patients dont l'infection par le VIH n'est pas contrôlée par un traitement antiviral, avec des taux de $CD4+ \leq 200/\mu L$, n'ont pas été établies dans les études cliniques conduites avec etranacogene dezaparvovec (voir rubrique 4.3).

Patients présentant des infections aiguës ou chroniques non contrôlées

On ne dispose d'aucune expérience clinique de l'administration d'etranacogene dezaparvovec chez des patients présentant des infections aiguës (telles que des infections respiratoires aiguës ou une hépatite aiguë) ou chroniques non contrôlées (telles que l'hépatite B chronique active). Il est possible que de telles infections aiguës ou non contrôlées affectent la réponse à Hemgenix et réduisent son efficacité et/ou provoquent des effets indésirables. Chez les patients présentant de telles infections, le traitement par Hemgenix est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

En présence de signes ou de symptômes d'infections actives aiguës ou chroniques non contrôlées, le traitement par Hemgenix doit être différé jusqu'à ce que l'infection soit résolue ou contrôlée.

Patients ayant des inhibiteurs du facteur IX, surveillance du développement d'inhibiteurs du facteur IX

On ne dispose d'aucune expérience clinique de l'administration d'etranacogene dezaparvovec chez des patients qui ont ou ont développé des inhibiteurs du facteur IX. On ignore si, ou dans quelle mesure, de tels inhibiteurs du facteur IX préexistants peuvent affecter la sécurité ou l'efficacité de Hemgenix. Chez les patients ayant des antécédents d'inhibiteurs du facteur IX, le traitement par Hemgenix n'est pas indiqué (voir rubrique 4.1).

Dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene dezaparvovec, les patients n'avaient pas d'inhibiteurs du facteur IX détectables à l'inclusion, et aucun développement d'inhibiteurs du facteur IX suite à l'administration d'etranacogene dezaparvovec n'a été observé après traitement (voir rubrique 5.1).

Après administration de Hemgenix, les patients doivent être surveillés par un suivi clinique et des tests de laboratoire appropriés afin de déceler le développement éventuel d'inhibiteurs du facteur IX.

Utilisation de concentrés de facteur IX ou d'agents hémostatiques après le traitement par etranacogene dezaparvovec

Après administration d'etranacogene dezaparvovec :

- Des concentrés de facteur IX/agents hémostatiques peuvent être utilisés en cas de gestes invasifs, d'interventions chirurgicales, de traumatismes ou de saignements, conformément aux recommandations thérapeutiques actuelles de prise en charge de l'hémophilie et en fonction du niveau de l'activité du facteur IX du patient à ce moment-là.
- Si le niveau d'activité du facteur IX du patient est constamment inférieur à 5 UI/dL et si le patient a présenté des épisodes de saignements spontanés récurrents, les médecins doivent envisager l'utilisation de concentrés de facteur IX pour limiter de tels épisodes, conformément aux recommandations thérapeutiques actuelles de prise en charge de l'hémophilie. Les articulations cibles doivent être traitées conformément aux recommandations thérapeutiques pertinentes.

Traitement répété et impact sur d'autres thérapies médicamenteuses par un AAV

On ignore encore si, ou dans quelles conditions, le traitement par Hemgenix peut être répété, et dans quelle mesure les anticorps endogènes préexistants pourraient interagir par réaction croisée avec les capsides des vecteurs AAV utilisés dans d'autres thérapies géniques et potentiellement affecter leur efficacité (voir rubrique 4.4 ci-dessus).

Risque de malignité suite à l'intégration du vecteur

Une analyse des sites d'intégration a été réalisée sur des échantillons hépatiques d'un patient traité par Hemgenix dans des études cliniques. Les échantillons ont été prélevés un an après administration. L'intégration du vecteur dans l'ADN génomique humain a été observée dans tous les échantillons. La pertinence clinique des événements d'intégration individuels n'est pas connue à ce jour, mais il est reconnu qu'une intégration individuelle dans le génome humain pourrait potentiellement contribuer à un risque de malignité.

Dans les études cliniques, aucun cas de malignité n'a été rapporté en lien avec le traitement par etranacogene dezaparvovec (voir rubriques 5.1 et 5.3). En cas de survenue d'une malignité, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être contacté par le médecin traitant afin d'obtenir des instructions sur la collecte d'échantillons du patient pour l'examen de l'intégration potentielle du vecteur et l'analyse des sites d'intégration.

Il est recommandé que les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire (notamment fibrose hépatique, hépatite B ou C, stéatose hépatique non alcoolique) fassent l'objet d'examens réguliers de dépistage par échographie hépatique et d'une surveillance régulière des élévations des taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) (par ex. tous les ans) pendant au moins 5 ans après l'administration de Hemgenix (voir également rubrique 4.3).

Suivi à long terme

Il est attendu que les patients soient inclus dans une étude de suivi des patients hémophiles pendant 15 ans, afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de la thérapie génique Hemgenix.

Teneur en sodium et en potassium

Ce médicament contient 35,2 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Avant l'administration d'etranacogene dezaparvovec, les médicaments pris par le patient doivent être passés en revue afin de déterminer s'ils doivent être modifiés pour prévenir les interactions prévues décrites dans cette rubrique.

Les médicaments concomitants du patient doivent être surveillés après administration d'etranacogene dezaparvovec, en particulier au cours de la première année, et la nécessité de modifier les médicaments concomitants en fonction du bilan hépatique et du risque pour le patient doit être évaluée. Lorsqu'un nouveau médicament est instauré, une surveillance étroite des taux d'ALAT et de facteur IX (toutes les semaines à toutes les 2 semaines le premier mois, par ex.) est recommandée pour évaluer ses effets potentiels sur ces deux taux.

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée.

Médicaments ou substances hépatotoxiques

L'expérience de l'utilisation de ce médicament chez des patients recevant des médicaments hépatotoxiques ou utilisant des substances hépatotoxiques est limitée. La sécurité et l'efficacité d'etranacogene dezaparvovec n'ont pas été établies dans ces circonstances (voir rubrique 4.4).

Avant d'administrer etranacogene dezaparvovec à des patients recevant des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou utilisant d'autres agents hépatotoxiques (y compris alcool, produits à base de plantes et compléments alimentaires potentiellement hépatotoxiques) et pour décider de l'acceptabilité de tels agents après un traitement par etranacogene dezaparvovec, les médecins doivent tenir compte du fait qu'ils peuvent réduire l'efficacité d'etranacogene dezaparvovec et augmenter le risque de réactions hépatiques plus graves, en particulier dans l'année qui suit l'administration d'etranacogene dezaparvovec (voir rubrique 4.4).

Interactions avec des agents pouvant réduire ou augmenter les concentrations plasmatiques des corticostéroïdes

Les agents qui peuvent réduire ou augmenter la concentration plasmatique des corticostéroïdes (par ex. agents inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4) peuvent diminuer l'efficacité de la corticothérapie ou augmenter ses effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Vaccinations

Avant la perfusion d'etranacogene dezaparvovec, s'assurer que les vaccinations du patient sont à jour. Il peut être nécessaire d'ajuster le calendrier de vaccination du patient en fonction du traitement immunomodulateur concomitant (voir rubrique 4.4). Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients sous traitement immunomodulateur.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Aucune étude embryofœtale/de fertilité dédiée n'a été conduite chez l'animal afin d'établir si l'utilisation chez les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse pourrait être délétère pour le nouveau-né (risque théorique d'intégration du vecteur viral dans les cellules du fœtus par transmission verticale). Aucune donnée n'est disponible pour recommander une durée spécifique de prise des mesures contraceptives chez les femmes en âge de procréer. Par conséquent, Hemgenix n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Contraception après administration chez l'homme

Dans les études cliniques, après administration d'etranacogene dezaparvovec, l'ADN du transgène était temporairement détectable dans le sperme (voir rubrique 5.2).

Pendant les 12 mois qui suivent l'administration d'etranacogene dezaparvovec, les patients traités en âge de procréer et leurs partenaires de sexe féminin en âge de procréer doivent éviter ou différer toute grossesse en utilisant une contraception mécanique.

Les hommes traités par Hemgenix ne doivent pas donner leur sperme afin de limiter le risque potentiel de transmission germinale paternelle (voir rubrique 4.4).

Grossesse

On ne dispose pas d'expérience en ce qui concerne l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec Hemgenix. On ignore si ce médicament peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Hemgenix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si etranacogene dezaparvovec est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Hemgenix ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets sur la fertilité masculine ont été évalués dans des études chez la souris. Aucun impact négatif sur la fertilité n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La perfusion d'etranacogene dezaparvovec peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables potentiels transitoires tels que sensations vertigineuses, fatigue et céphalées étant survenus peu après l'administration d'etranacogene dezaparvovec, il convient de conseiller aux patients d'user de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines tant qu'ils ne sont pas certains que ce médicament ne peut pas leur nuire (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques conduites avec etranacogene dezaparvovec étaient les suivants : céphalées (très fréquent ; 31,6 % des patients), augmentations du taux d'ALAT (très fréquent ; 22,8 % des patients), augmentations du taux d'ASAT (très fréquent ; 17,5% des patients) et syndrome grippal (très fréquent ; 14 % des patients).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 3 présente les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques conduits avec l'etranacogene dezaparvovec chez 57 patients. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA et la fréquence. Les effets indésirables sont présentés selon la convention suivante relative aux catégories de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 3. Effets indésirables rapportés dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene dezaparvovec

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable (Terme préférentiel)	Fréquence par patient
	Céphalées	Très fréquent

Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome grippal	Très fréquent
	Fatigue, malaise	Fréquent
Investigations	Augmentation de l'Alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de protéine C-réactive	Très fréquent
	Augmentation du taux sanguin de Phosphokinase, augmentation de la bilirubinémie	Fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réaction liée à la perfusion (hypersensibilité, réaction au site de perfusion, sensations vertigineuses, prurit de l'œil, bouffées vasomotrices, douleur abdominale haute, urticaire, gêne thoracique, fièvre)	Très fréquent*

*La fréquence est basée sur la combinaison des réactions liées à la perfusion relevant d'un contexte médical similaire. Des réactions à la perfusion individuelles sont survenues chez 1 à 2 patients de manière fréquente (incidence de 1,8 à 3,5 %).

Anomalies des tests biologiques hépatiques

Le tableau 4 décrit les anomalies des tests biologiques hépatiques après administration de Hemgenix. Les augmentations du taux d'ALAT sont davantage caractérisées, car elles peuvent s'accompagner d'une diminution de l'activité du facteur IX et témoigner de la nécessité d'instaurer une corticothérapie (voir rubrique 4.4).

Tableau 4 : Anomalies des tests biologiques hépatiques chez les patients ayant reçu 2 x 10¹³ cg/kg de poids corporel d'etranacogene dezaparvovec dans les études cliniques

Augmentation des paramètres biologiques ^a	Nombre de patients (%) N = 57
Augmentations du taux d'ALAT > LSN^b	23 (40,4%)
> LSN – 3,0 x LSN ^c	17 (29,8%)
> 3,0 – 5,0 x LSN ^d	1 (1,8%)
> 5,0 – 20,0 x LSN ^e	1 (1,8%)
Augmentations du taux d'ASAT > LSN^b	24 (42,1%)
> LSN – 3,0 x LSN ^c	19 (33,3%)
> 3,0 – 5,0 x LSN ^d	4 (7,0%)
Augmentations du taux de bilirubine > LSN^b	14 (24,6%)
> LSN – 1,5 x LSN ^c	12(21,1%)

Abbréviations : LSN = limite supérieure de la norme ; CTCAE = « Common Terminology Criteria for Adverse Events »

^a Présentation des valeurs des grades CTCAE les plus élevés, après traitement,

^b Tous les patients présentant une anomalie de laboratoire >ULN n'ont pas atteint le grade CTCAE 1 en raison de niveaux de base élevés.

^c Grade 1 CTCAE

^d Grade 2

^e Grade 3 CTCAE

Description d'effets indésirables particuliers

Réactions liées à la perfusion

Dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene dezaparvovec, des réactions liées à la perfusion, d'intensité légère à modérée ont été observées chez 7/57 (12,3 %) des patients. La perfusion a été interrompue temporairement chez 3 patients et reprise à un débit plus faible après un traitement par

antihistaminiques et/ou corticostéroïdes. Chez 1 patient, la perfusion a été arrêtée et n'a pas été reprise (voir rubrique 5.1).

Transaminite à médiation immunitaire

Dans les études cliniques, des effets indésirables liés au traitement de type augmentation du taux d'ALAT sont survenus chez 13/57 (22,8 %) des patients. Les élévations du taux d'ALAT sont apparues du jour 22 au jour 787 après traitement. Neuf des 13 patients ayant présenté des élévations du taux d'ALAT ont reçu une corticothérapie à doses dégressives. Chez ces patients, la durée moyenne de la corticothérapie était de 81,4 jours. Neuf des 13 patients ayant développé des élévations du taux d'ALAT ont également développé des élévations du taux d'ASAT. Tous les événements indésirables liés au traitement de type élévation du taux d'ALAT étaient non graves et se sont résolus dans les 3 à 127 jours.

Immunogénicité

Dans les études cliniques conduites avec l'étranacogene dezaparvovec, aucun développement d'inhibiteurs du facteur IX n'a été observé.

Une réponse immunitaire humorale prolongée attendue à la capside de l'AAV5 perfusé a été observée chez tous les patients traités par etranacogene dezaparvovec. Les taux d'anticorps anti-AAV5 ont dépassé la limite supérieure de quantification selon le test utilisé lors du développement clinique, à la 3^e semaine après traitement et sont restés au-dessus de la limite supérieure de quantification, d'après la mesure effectuée au 24^e mois après traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données issues des études cliniques concernant le surdosage avec l'étranacogene dezaparvovec.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :facteurs de coagulation du sang, Code ATC : B02BD16

Mécanisme d'action

Etranacogene dezaparvovec est un produit de thérapie génique conçu pour introduire une copie de la séquence d'ADN codant pour le facteur IX humain dans les hépatocytes pour traiter la cause première de l'hémophilie B. Etranacogene dezaparvovec est composé d'une séquence d'ADN à codons optimisés

codant pour le variant gain de fonction Padua du facteur IX humain (hFIXco-Padua), sous le contrôle du promoteur spécifique du foie LP1, encapsidée dans un vecteur viral adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) recombinant non répliquatif (voir rubrique 2.1).

Après une perfusion intraveineuse unique, etranacogene dezaparvovec cible préférentiellement les cellules hépatiques, où l'ADN du vecteur demeure presque exclusivement sous forme épisomale (voir rubrique 5.3 ci-dessous). Après la transduction, etranacogene dezaparvovec induit une expression à long terme et spécifique au foie de la protéine FIX-Padua. Par conséquent, etranacogene dezaparvovec améliore de façon partielle ou complète le déficit quant à l'activité procoagulante du facteur IX circulant chez les patients atteints d'hémophilie B.

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité d'etranacogene dezaparvovec ont été évaluées dans 2 études prospectives, en ouvert, à un seul bras consistant en l'administration unique du produit, une étude de phase IIb conduite aux États-Unis et une étude multinationale de phase III conduite aux États-Unis, au Royaume-Uni et dans l'Union européenne. Les deux études incluaient des patients adultes de sexe masculin (poids min-max : 58-169 kg) atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère (activité du facteur IX $\leq 2\%$; N = 3 pour l'étude de phase IIb et N = 54 pour l'étude de phase III), qui ont reçu une dose intraveineuse unique de 2×10^{13} cg/kg de poids corporel d'etranacogene dezaparvovec et ont bénéficié d'une période de suivi de 5 ans.

Dans l'étude pivot de phase III, N = 54 patients de sexe masculin, âgés de 19 à 75 ans à l'inclusion (n = 47 ≥ 18 et < 65 ans ; n = 7 ≥ 65 ans) atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère ont suivi une phase observationnelle initiale de ≥ 6 mois où ils ont bénéficié d'une prophylaxie de routine par facteur IX avant de recevoir une dose intraveineuse unique d'etranacogene dezaparvovec. Des visites de suivi après traitement se sont tenues régulièrement et 53/54 patients sont parvenus au terme d'au moins 18 mois de suivi. Un patient, âgé de 75 ans lors de la sélection, est décédé d'un choc cardiogénique au 15^{ème} mois après traitement, événement confirmé comme n'étant pas lié au traitement. Les autres patients (53/54) poursuivent le suivi pour un total de 5 ans après le traitement. L'un de ces patients a reçu une dose partielle (10 %) d'etranacogene dezaparvovec en raison d'une réaction à la perfusion pendant l'administration du produit. Tous les patients étaient sous traitement prophylactique substitutif par facteur IX avant l'administration d'etranacogene dezaparvovec. Des anticorps neutralisants anti-AAV5 étaient déjà présents chez 21/54 (38,9 %) patients à l'inclusion.

L'objectif d'efficacité principal pour l'étude de phase III était d'évaluer la réduction du taux de saignements annualisés (TSA) entre les mois 7 et 18 après traitement, c'est-à-dire après l'établissement d'une expression stable de facteur IX au 6^{ème} mois après traitement, en comparaison à la période observationnelle initiale. À cette fin, tous les épisodes de saignement, indépendamment de l'évaluation de l'investigateur, ont été pris en compte. Les résultats d'efficacité ont montré la supériorité d'etranacogene dezaparvovec par rapport à la prophylaxie de routine continue par facteur IX (voir Tableau 5).

Tableau 5. Événements hémorragiques et taux de saignements annualisés

Nombre	Période initiale de ≥ 6 mois Population FAS (N = 54)	7-18 mois après traitement Population FAS (N = 54)	Période initiale de ≥ 6 mois (N = 53)***	7-18 mois après traitement (N = 53)***
Nombre de patients ayant présenté des saignements	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Nombre de patients n'ayant présenté aucun saignement	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Nombre de saignements, quels qu'ils soient	136	54	136	49
Nombre de personnes-années pour les événements hémorragiques	33,12	49,78		
TSA** ajusté*	4,19	1,51	3,89	1,07

(IC 95 %) pour les saignements, quels qu'ils soient	(3,22 ; 5,45)	(0,81 ; 2,82)	(2,93 ; 5,16)	(0,63 ; 1,82)
Réduction du TSA (de la période initiale à la période après traitement) IC de Wald à 95 % bilatéral Valeur de p en situation unilatérale****	-	64 % (36 % ; 80 %) 0,0002		72 % (57 % ; 83 %) p < 0,0001
Nombre de patients ayant présenté des saignements sévères	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Nombre de patients ayant présenté des saignements très sévères	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
TSA ajusté pour les saignements spontanés Valeur de p en situation unilatérale	1,52	0,44 p = 0,0034	-	-
TSA ajusté pour les saignements intra-articulaires Valeur de p en situation unilatérale	2,35	0,51 p < 0,0001	-	-
TSAH ajusté pour les saignements traumatiques Valeur de p en situation unilatérale	2,09	0,62 p < 0,0001	-	-

Abréviations : TSA = taux de saignements annualisés ; FAS = *Full Analysis Set*, population d'analyse complète comprenant les 54 patients traités ; IC = intervalle de confiance

*TSA ajusté : Le TSA ajusté et la comparaison des TSA entre la période initiale et la période après traitement ont été estimés à partir d'une modélisation statistique (à savoir un modèle de régression binomiale négative par la méthode des équations d'estimation généralisées pour mesures répétées tenant compte de la conception appariée de l'étude avec un paramètre de décalage pour tenir compte des périodes de recueil différentielles. La période de traitement a été incluse comme covariable catégorielle.)

**Le TSA a été mesuré du mois 7 au mois 18 après la perfusion d'etranacogene dezaparvovec, pour garantir que cette période représente l'expression du facteur IX à l'état d'équilibre après l'administration du transgène.

***Les données de cette population incluent tous les patients traités à l'exception de celui qui présentait un titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants de 1:3 212 (selon le test utilisé lors du développement clinique, équivalent à un titre de 1:4 417 selon le test d'anticorps neutralisants anti-AAV5 avec une fourchette de mesure étendue) qui n'a pas répondu au traitement, c'est-à-dire qu'il n'a pas montré d'expression ni d'activité du facteur IX après traitement.

****Une valeur de p en situation unilatérale $\leq 0,025$ pour un ratio période après le traitement/période initiale < 1 était considérée comme statistiquement significative.

Après une dose unique d'etranacogene dezaparvovec, des augmentations cliniquement pertinentes de l'activité du facteur IX ont été observées, d'après les mesures réalisées avec le dosage chronométrique en un temps (basé sur le TCA) (voir Tableau 6). L'activité du facteur IX a également été mesurée avec un dosage chromogénique et les résultats étaient inférieurs à ceux obtenus avec le dosage chronométrique en un temps (basé sur le TCA), le ratio de l'activité moyenne mesurée par la méthode chromogénique/chronométrique en un temps allant de 0,408 à 0,547 du mois 6 au mois 24 après traitement.

Tableau 6. Activité du facteur IX non contaminée² à 6, 12, 18 et 24 mois (population FAS ; dosage chronométrique en un temps [basé sur le TCA])

	Inclusion ¹	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
--	------------------------	--------	---------	---------	---------

	(N = 54) ²	après traitement (N = 51) ²	après traitement (N = 50) ^{2#}	après traitement (N = 50) ²	après traitement ⁵ (N = 50) ²
Moyenne % (écart type)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Médiane % (min ; max)	1,0 (1,0 ; 2,0)	37,30 (8,2 ; 97,1)	39,90 (5,9 ; 113,0)	33,55 (4,5 ; 122,9)	33,85 (4,7 ; 99,2)
Variation par rapport à l'inclusion Moyenne (erreur type) des MC ³ IC 95 % Valeur de p en situation unilatérale ⁴	s.o.	36,18 (2,432) 31,41 ; 40,95 p < 0,0001	38,81 (2,442) 34,01 ; 43,60 p < 0,0001	34,31 (2,444) 29,52 ; 39,11 p < 0,0001	34,13 (2,325) 29,57 ; 38,69 p < 0,0001

Abréviations : TCA = temps de céphaline activé ; IC = intervalle de confiance ; FAS = *Full Analysis Set*, population d'analyse complète comprenant les 54 patients traités ; MC = moindres carrés ; max = maximum ; min = minimum ; s.o. = sans objet.

¹Inclusion : l'activité du facteur IX à l'inclusion a été imputée sur la base de la sévérité historique de l'hémophilie B du patient, documentée dans le cahier d'observation. Si le patient avait un déficit en facteur IX documenté sévère (taux plasmatique de facteur IX < 1 %), son niveau d'activité du facteur IX à l'inclusion était imputé comme 1 %. Si le patient avait un déficit en facteur IX documenté modérément sévère (taux plasmatique de facteur IX ≥ 1 % et ≤ 2 %), son niveau d'activité du facteur IX à l'inclusion était imputé comme 2 %.

²Non contaminée : les échantillons de sang prélevés dans les 5 demi-vies suivant l'utilisation de facteur IX exogène étaient exclus. La date et l'heure de l'utilisation de facteur IX exogène et du prélèvement sanguin ont été prises en compte dans la détermination de la contamination. Chez les patients ne disposant pas de valeurs après le traitement non contaminées déterminées par le laboratoire central, la variation par rapport à l'inclusion a été établie à zéro pour cette analyse, et les valeurs post-inclusion ont été considérées comme égales à la valeur d'inclusion. L'activité du facteur IX à l'inclusion a été imputée sur la base de la sévérité historique de l'hémophilie B du patient, documentée dans le cahier d'observation. La population FAS incluait 1 patient ayant reçu seulement 10 % de la dose prévue, 1 patient décédé au 15^{ème} mois après traitement en raison d'une maladie concomitante non liée au traitement, 1 patient qui présentait un titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants de 1:3 212 (selon le test utilisé lors du développement clinique, équivalent à un titre de 1 :4 417 selon le test d'anticorps neutralisants anti-AAV5 avec une fourchette de mesure étendue) qui n'a pas répondu au traitement, et 1 patient qui présentait une contamination par facteur IX exogène. Par conséquent, les données de cette population incluaient 54 à 50 patients avec un prélèvement non contaminé.

³Moyenne (erreur type) des moindres carrés : moyenne issue d'un modèle mixte linéaire pour mesures répétées avec la visite comme covariable catégorielle.

⁴Une valeur de p en situation unilatérale ≤ 0,025 pour une valeur après traitement supérieure à la valeur d'inclusion était considérée comme statistiquement significative.

⁵Pour le mois 24, les données étaient basées sur une analyse ad hoc et la valeur de p n'a pas été ajustée pour prendre en compte la multiplicité.

L'apparition d'une expression de la protéine facteur IX après traitement a été détectable dès la première mesure non contaminée à la semaine 3. En général, bien que plus variable, le profil cinétique de la protéine facteur IX pendant la période après traitement a suivi une tendance similaire à l'activité du facteur IX.

L'analyse de durabilité de l'activité du facteur IX a montré des taux de facteur IX stables de 6 mois jusqu'à 24 mois. L'analyse de durabilité a montré une tendance similaire de l'activité du facteur IX après traitement avec etranacogene dezaparvovec et son prédécesseur, la thérapie génique rAAV5-hFIX codant pour le facteur IX humain de type sauvage, qui a montré dans une étude clinique précédente une activité du facteur IX après traitement stable de 6 mois jusqu'à 5 ans (voir rubrique 5.3).

Même si, globalement, une activité moyenne du facteur IX numériquement plus faible a été observée chez les patients présentant des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants, aucune corrélation cliniquement significative n'a été identifiée entre le titre d'anticorps anti-AAV5 préexistants des patients et leur activité du facteur IX à 18 mois après traitement (voir Tableau 7). Chez 1 patient qui présentait un titre d'anticorps anti-AAV5 préexistants de 1:3 212 lors de la sélection (selon le test utilisé lors du développement clinique, équivalent à un titre de 1 :4 417 selon le test d'anticorps neutralisants anti-

AAV5 avec une fourchette de mesure étendue), aucune réponse au traitement par etranacogene dezaparvovec n'a été observée, sans aucune expression ni activité du facteur IX.

Tableau 7. Niveaux d'activité du facteur IX endogène après traitement chez les patients avec et sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants (population FAS ; dosage chromométrique en un temps [basé sur le TCA])

				Variation par rapport à l'inclusion		
	Nombre de patients	Activité moyenne du facteur IX (%) (écart type)	Activité médiane du facteur IX (%) (min ; max)	Moyenne (erreur type) des MC [†]	IC 95 %	Valeur de p en situation unilatérale
Avec anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants						
Valeur initiale	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0 ; 2,0)	s.o.	s.o.	s.o.
Mois 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2 ; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26 ; 38,32	< 0,0001
Mois 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5 ; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02 ; 39,16	< 0,0001
Mois 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3 ; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24 ; 34,41	< 0,0001
Mois 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1 ; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62 ; 36,08	< 0,0001
Sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants						
Inclusion	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0 ; 2,0)	s.o.	s.o.	s.o.
Mois 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4 ; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23 ; 45,69	< 0,0001
Mois 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9 ; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83 ; 49,31	< 0,0001
Mois 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5 ; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49 ; 44,95	< 0,0001
Mois 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7 ; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64 ; 43,16	< 0,0001

Abréviations : FAS = *Full Analysis Set*, population d'analyse complète comprenant les 54 patients traités ; TCA = temps de céphaline activé ; IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés ; max = maximum ; min = minimum ; s.o. = sans objet.

[†]Moyenne (erreur type) des moindres carrés : issue d'un modèle mixte linéaire pour mesures répétées avec la visite comme covariable catégorielle.

L'étude a également démontré la supériorité d'etranacogene dezaparvovec à 18 mois après traitement par rapport à la prophylaxie de routine par facteur IX exogène pendant la période initiale (voir Tableau 8). Le TSA pour les épisodes de saignements traités par facteur IX pendant la période allant du mois 7 au mois 18 après le traitement a été réduit de 77 % (voir Tableau 5).

Tableau 8. Taux de saignements annualisés pour les épisodes de saignements traités par facteur IX

	Période initiale de ≥ 6 mois Population FAS (N = 54)	7-18 mois après traitement Population FAS (N = 54)
Nombre de patients ayant présenté des saignements traités par facteur IX	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)

Nombre de saignements traités par facteur IX	118	30
TSA ajusté (IC 95 %) pour les saignements traités par facteur IX	3,65 (2,82 ; 4,74)	0,84 (0,41 ; 1,73)
Ratio des TSA pour les saignements traités par facteur IX (période après traitement/période initiale) IC de Wald à 95 % bilatéral Valeur de p en situation unilatérale	-	0,23 (0,12 ; 0,46) p < 0,0001
TSA ajusté (IC 95 %) pour les saignements spontanés traités par facteur IX	1,34 (0,87 ; 2,06)	0,45 (0,15 ; 1,39)
Ratio des TSA pour les saignements spontanés traités par facteur IX (après traitement/période initiale) IC de Wald à 95 % bilatéral Valeur de p en situation unilatérale	-	0,34 (0,11 ; 1,00) p = 0,0254
TSA ajusté (IC 95 %) pour les saignements intra-articulaires traités par facteur IX	2,13 (1,58 ; 2,88)	0,44 (0,19 ; 1,00)
Ratio des TSA pour les saignements intra-articulaires traités par facteur IX (période après traitement/période initiale) IC de Wald à 95 % bilatéral Valeur de p en situation unilatérale	-	0,20 (0,09 ; 0,45) p < 0,0001

Abréviations : TSA = taux de saignements annualisés ; FAS = *Full Analysis Set*, population d'analyse complète comprenant les 54 patients traités ; IC = intervalle de confiance

La consommation moyenne de traitement substitutif par facteur IX a significativement diminué, de 248 825,0 UI/an/patient (98,42 % ; valeur de p en situation unilatérale < 0,0001) entre les mois 7 et 18 et de 248 392,6 UI/an/patient (96,52 % ; valeur de p en situation unilatérale < 0,0001) entre les mois 7 et 24 après traitement par etranacogene dezaparvovec par rapport à la prophylaxie de routine par facteur IX standard pendant la période initiale. À partir du jour 21 jusqu'aux mois 7 à 24, 52 des 54 (96,3 %) patients traités n'ont pas reçu de prophylaxie de routine continue par facteur IX.

Globalement, des résultats similaires ont été observés à 24 mois après traitement dans l'étude de phase III. Il convient de noter qu'aucun des patients n'a présenté d'anticorps neutralisants dirigés contre le facteur IX dérivé d'etranacogene dezaparvovec pendant 2 ans après traitement. De même, aucun des 3 patients inclus dans l'étude de phase IIb n'a présenté d'anticorps neutralisants sur la période de 3 ans après traitement. Les 3 patients ont démontré des augmentations cliniquement pertinentes de l'activité du facteur IX et ont arrêté leur prophylaxie substitutive de routine par facteur IX sur la période de 3 ans après le traitement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Hemgenix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hémophilie B (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution, biotransformation et élimination

La protéine du facteur IX dérivée d'etranacogene dezaparvovec produite dans le foie devrait suivre une distribution et des voies cataboliques similaires à celles de la protéine endogène native du facteur IX chez les personnes sans déficit en facteur IX (voir rubrique 5.1).

Pharmacocinétique clinique de l'excrétion

La pharmacocinétique de l'excrétion a été caractérisée après l'administration d'etranacogene dezaparvovec par amplification en chaîne par polymérase (*polymerase chain reaction*, PCR) sensible afin de détecter les séquences d'ADN du vecteur dans des échantillons de sang et de sperme, respectivement. Ce test est sensible à l'ADN du transgène, y compris aux fragments d'ADN dégradé. Il n'indique pas si de l'ADN est présent dans la capsid du vecteur, dans les cellules ou dans la phase liquide de la matrice (par ex. le plasma sanguin, le liquide séminal) ou si le vecteur intact est présent.

Dans l'étude de phase III, de l'ADN du vecteur détectable avec des concentrations maximales, après traitement, a été observé dans le sang (n = 53/54) et le sperme (n = 42/54) à un temps médian (T_{max}) de 4 heures et 42 jours, respectivement. Les concentrations maximales moyennes étaient de $2,2 \times 10^{10}$ copies/mL et $3,8 \times 10^5$ copies/mL dans le sang et le sperme, respectivement. Après avoir atteint le maximum dans une matrice, la concentration d'ADN du transgène diminue régulièrement. Le statut négatif de l'excrétion a été défini par l'existence de 3 échantillons consécutifs à une concentration d'ADN du vecteur inférieure au seuil de détection (< SD). Avec cette définition, 56 % (30/54) des patients ont atteint l'absence d'ADN du vecteur dans le sang et 69 % (37/54) dans le sperme au mois 24. Le délai médian avant absence d'excrétion était de 52,3 semaines dans le sang et de 45,8 semaines dans le sperme à 24 mois après traitement. Plusieurs patients n'ont pas remis le nombre requis d'échantillons de sang et de sperme pour évaluer le statut en matière d'excrétion conformément à la définition. Si l'on considère les résultats d'excrétion obtenus avec les 2 derniers échantillons consécutifs disponibles, 40/54 (74 %) et 47/54 (87 %) patients ont été identifiés comme ayant atteint l'absence d'ADN du vecteur dans le sang et le sperme, respectivement, 24 mois après traitement.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Patients insuffisants rénaux

Dans l'étude de phase III, la majorité (n = 45) des patients présentaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [CLCr] = ≥ 90 mL/min d'après l'équation de Cockcroft-Gault), 7 patients présentaient une insuffisance rénale légère (CLCr = 60 à 89 mL/min) et 1 patient présentait une insuffisance rénale modérée (CLCr = 30 à 59 mL/min).

Aucune différence cliniquement pertinente en termes d'activité du facteur IX n'a été observée entre ces patients.

L'etranacogene dezaparvovec n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr = 15 à 29 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale (CLCr <15 mL/min).

Patients insuffisants hépatiques

Dans l'étude de phase III, les patients présentant divers degrés de stéatose hépatique à l'inclusion n'ont montré aucune différence cliniquement pertinente en termes de niveau d'activité du facteur IX.

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et une fibrose avancée n'ont pas été étudiés (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Des études précliniques ont été initiées avec un produit de thérapie génique utilisant le virus adéno-associé de sérotype 5 recombinant (rAAV5) exprimant le facteur IX de coagulation humain de type sauvage (rAAV5-hFIX). Etranacogene dezaparvovec (rAAV5-hFIX-Padua) a ensuite été développé à partir du rAAV5-hFIX par l'introduction d'un changement de 2 nucléotides dans le transgène pour le

facteur IX humain, générant ainsi le variant Padua naturel du facteur IX, qui présente une activité significativement augmentée (voir rubrique 5.1).

La dose sans effet toxique observable (*No Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL) a été observée à 9×10^{13} cg/kg de poids corporel chez des primates non humains, ce qui correspond à environ 5 fois la dose d'etranacogene dezaparvovec utilisée chez l'être humain de 2×10^{13} cg/kg de poids corporel.

La biodistribution d'etranacogene dezaparvovec et de son prédécesseur, la thérapie génique par facteur IX humain de type sauvage, a été évaluée chez des souris et des primates non humains après administration intraveineuse. Une distribution dose-dépendante préférentielle au niveau du foie a été confirmée pour les deux vecteurs et l'expression de leur transgène.

Génotoxicité

La génotoxicité et les risques pour la reproduction ont été évalués avec le rAAV5-hFIX. L'analyse des sites d'intégration du vecteur dans l'ADN génomique hôte du tissu hépatique a été effectuée chez des souris et primates non humains avec une injection de rAAV5-hFIX à une dose de $2,3 \times 10^{14}$ cg/kg de poids corporel, correspondant à environ 10 fois la dose clinique utilisée chez l'être humain. Les séquences d'ADN du vecteur rAAV5-hFIX retrouvées représentaient presque exclusivement des formes épisomales qui n'étaient donc pas intégrées dans l'ADN hôte. Le faible taux restant d'ADN de rAAV5-hFIX intégré était distribué dans l'ensemble du génome hôte sans intégration préférentielle dans les gènes associés à la médiation de la transformation maligne chez l'être humain ayant reçu une injection de rAAV5-hFIX à une dose de $2,3 \times 10^{14}$ cg/kg de poids corporel, correspondant à environ 10 fois la dose clinique utilisée chez l'être humain (voir rubrique 4.4 Risque de malignité suite à l'intégration du vecteur).

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité dédiée n'a été menée avec l'etranacogene dezaparvovec.

Bien qu'il n'existe pas de modèle animal totalement adapté pour évaluer le potentiel tumorigène et carcinogène d'etranacogene dezaparvovec chez l'être humain, les données toxicologiques ne suggèrent pas d'inquiétude concernant la tumorigénicité.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucune étude dédiée de toxicité sur la reproduction et le développement, y compris aucune évaluation embryofœtale et de la fertilité, n'a été menée avec l'etranacogene dezaparvovec, car les individus de sexe masculin constituent la majorité des patients susceptibles d'être traités par Hemgenix. Le risque de transmission germinale après l'administration de $2,3 \times 10^{14}$ cg/kg de poids corporel de rAAV5-hFIX, à savoir une dose environ 10 fois supérieure à celle recommandée chez l'être humain, a été évalué chez la souris. L'administration de rAAV5-hFIX s'est traduite par la présence d'ADN de vecteur détectable dans les organes génitaux et le sperme des animaux mâles. Cependant, après accouplement de ces animaux avec des femelles naïves 6 jours après l'administration, on n'a pas détecté d'ADN du vecteur rAAV5-hFIX dans les tissus génitaux des femelles ni chez les petits, ce qui indique une absence de transmission germinale paternelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Polysorbate 20
Chlorure de potassium
Phosphate de potassium
Chlorure de sodium
Phosphate de sodium
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

24 mois

Après dilution

Une fois dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (voir rubrique 6.6), Hemgenix peut être conservé à une température comprise entre 15 °C et 25 °C dans la poche de perfusion, à l'abri de la lumière. Cependant, l'administration de la dose d'etranacogene dezaparvovec au patient doit être terminée dans les 24 heures suivant sa préparation.

La stabilité après dilution a été établie pour des poches de perfusion en copolymère polyéthylène/polypropylène (PE/PP) sans polychlorure de vinyle (PVC), avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Diluer avant utilisation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 mL de solution dans un flacon en verre de type I avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et un opercule en aluminium avec une capsule amovible.

Hemgenix est fourni dans un flacon contenant 10 mL.

Le nombre total de flacons dans chaque boîte, correspondant à la dose nécessaire pour le patient en fonction de son poids corporel, est indiqué sur l'emballage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Un équipement de protection individuelle (gants, lunettes de sécurité, blouse et masque) doit être porté lors de la préparation et de l'administration d'etranacogene dezaparvovec.

Préparation d'etranacogene dezaparvovec avant administration

1. Il convient d'utiliser des techniques aseptiques pendant la préparation et l'administration d'etranacogene dezaparvovec.
2. Le(s) flacon(s) d'etranacogene dezaparvovec ne doit(vent) être utilisé(s) qu'une seule fois (flacon[s] à usage unique).

3. Vérifier la dose requise d'etranacogene dezaparvovec en fonction du poids du patient. Le nombre total de flacons dans chaque boîte correspond à la dose nécessaire pour le patient en fonction de son poids corporel.
4. Etranacogene dezaparvovec doit être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant l'administration.
 - Prélever le volume correspondant à la dose calculée de Hemgenix (en mL) dans la (les) poche(s) de perfusion de 500 mL contenant la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Le volume à prélever variera en fonction du poids du patient.
 - o Pour les patients pesant < 120 kg, prélever le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) correspondant à la dose totale de Hemgenix (en mL) dans une poche de perfusion de 500 mL.
 - o Pour les patients pesant ≥ 120 kg, prélever le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) correspondant à la dose totale de Hemgenix (en mL) dans deux poches de perfusion de 500 mL, en prélevant la moitié du volume dans chacune des deux poches.
 - Ajouter ensuite la dose requise d'etranacogene dezaparvovec dans la (les) poche(s) de perfusion pour ramener le volume total dans chaque poche à 500 mL.
5. Ajouter la dose de Hemgenix directement dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Ne pas ajouter la dose de Hemgenix dans l'air se trouvant dans la poche de perfusion pendant la dilution.
6. Retourner délicatement la (les) poche(s) de perfusion au moins 3 fois pour mélanger la solution et garantir une répartition homogène du produit dilué.
7. Pour éviter la formation de mousse :
 - Ne pas agiter le(s) flacon(s) d'etranacogene dezaparvovec ni la (les) poche(s) de perfusion préparée(s).
 - Ne pas utiliser d'aiguille-filtre pendant la préparation d'etranacogene dezaparvovec.
8. Pour réduire le risque de déversement et/ou de formation d'aérosols, la (les) poche(s) de perfusion doi(ven)t avoir été raccordée(s) à une tubulure de perfusion préremplie de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
9. La tubulure de perfusion préremplie de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) doit être raccordée à la ligne de perfusion intraveineuse principale également amorcée avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant utilisation.
10. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) car la stabilité d'etranacogene dezaparvovec n'a pas été déterminée avec d'autres solutions et diluants.
11. Ne pas perfuser la solution diluée d'etranacogene dezaparvovec dans la même ligne de perfusion que d'autres produits.
12. Ne pas utiliser de voie centrale.

Administration

13. La solution diluée d'etranacogene dezaparvovec doit être inspectée visuellement avant administration. La solution diluée d'etranacogene dezaparvovec doit être limpide et incolore. Si la solution contenue dans la poche de perfusion contient des particules, est trouble ou présente une coloration anormale, ne pas utiliser etranacogene dezaparvovec.
14. Utiliser le produit dès que possible après dilution. Vous ne devez pas dépasser la durée de conservation du produit dilué indiquée à la rubrique 6.3.
15. Utiliser un filtre intégré (en ligne) de 0,2 µm en polyéthersulfone (PES).
16. La solution diluée d'etranacogene dezaparvovec doit être administrée dans une veine périphérique par une ligne de perfusion intraveineuse séparée au moyen d'un cathéter veineux périphérique.
17. La solution d'etranacogene dezaparvovec doit être perfusée en respectant scrupuleusement le(s) débit(s) de perfusion indiqué(s) à la rubrique 4.2. L'administration doit être terminée dans les 24 heures suivant la préparation de la dose (voir rubrique 4.2).
18. Une fois que l'intégralité du contenu de la (des) poche(s) de perfusion a été perfusée, la ligne de perfusion doit être rincée au même débit avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour s'assurer que tout l'etranacogene dezaparvovec a été administré.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, se conformer aux directives locales en vigueur en matière de déchets pharmaceutiques.

- En cas d'exposition accidentelle des yeux, les rincer immédiatement à l'eau pendant au moins 15 minutes. Ne pas utiliser de solution alcoolique.
- En cas de piqûre accidentelle avec l'aiguille, favoriser le saignement de la plaie et bien nettoyer la zone d'injection avec de l'eau et du savon.
- En cas d'exposition accidentelle de la peau, nettoyer minutieusement la zone affectée à l'eau et au savon pendant au moins 15 minutes. Ne pas utiliser de solution alcoolique.
- En cas d'inhalation accidentelle, mettre la personne à l'air libre.
- En cas d'exposition orale accidentelle, rincer abondamment la bouche à l'eau.
- Dans chaque cas, consulter ensuite un médecin.

Les surfaces de travail et les matériels susceptibles d'avoir été en contact avec l'etranacogene dezaparovavec doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié ayant une activité virucide (par ex. un désinfectant libérant du chlore comme de l'hypochlorite contenant 0,1 % de chlore disponible [1 000 ppm]) après utilisation.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé et tout matériel jetable susceptible d'avoir été en contact avec Hemgenix (déchets solides et liquides) doivent être éliminés conformément aux directives locales en vigueur en matière de déchets pharmaceutiques.

Les personnels soignants doivent être conseillés concernant la manipulation appropriée des déchets générés par les accessoires médicaux contaminés pendant l'utilisation de Hemgenix.

Les surfaces de travail et les matériels susceptibles d'avoir été en contact avec l'etranacogene dezaparovavec doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié ayant une activité virucide (par ex. un désinfectant libérant du chlore comme de l'hypochlorite contenant 0,1 % de chlore disponible [1 000 ppm]) après utilisation puis autoclavés, si possible.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1715/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 Février 2023

Date du premier renouvellement : 07 Décembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.