Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr**HEMGENIX**MD

Étranacogène dézaparvovec

Thérapie génique basée sur le vecteur viral adéno-associé recombinant de sérotype 5

(rAAV5co-hFIX-Padua)

1 x 10^{13} copies du génome/ml; suspension pour perfusion intraveineuse

Code ATC : B02BD16

Antihémorragique

CSL Behring Canada Inc.

55, rue Metcalfe, bureau 350

Ottawa (Ontario) K1P 6L5

Date d'approbation :
2025-05-16

Numéro de contrôle de la présentation : 293637

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4 Posologie et administration, 4.4 Administration	2025-05

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4
1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4
2 Contre-indications 4
4 Posologie et administration 4
4.1 Considérations posologiques 4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5
4.4 Administration 7
4.5 Dose oubliée 13
5 Surdose 13
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 13
7 Mises en garde et précautions 14
Généralités 14
Conduite et utilisation de machines 14
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 15
Santé reproductive 16
Surveillance et examens de laboratoire 16
Système immunitaire 17
Système sanguin et lymphatique 17
7.1 Populations particulières 18
8 Effets indésirables 18
8.1 Aperçu des effets indésirables 18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 19

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 19
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 20
9 Interactions médicamenteuses 20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 20
9.3 Interactions médicament-comportement 20
9.4 Interactions médicament-médicament 20
9.5 Interactions médicament-aliment 20
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 20
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 20
10 Pharmacologie clinique 20
10.1 Mode d'action 20
10.2 Pharmacodynamie 21
10.3 Pharmacocinétique 23
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 24
12 Particularités de manipulation du produit 24
Partie 2 : Renseignements scientifiques 26
13 Renseignements pharmaceutiques 26
14 Études cliniques 26
14.1 Études cliniques par indication 26
Patients adultes atteints d'hémophilie B sans inhibiteurs du FIX 26
15 Microbiologie 28
16 Toxicologie non clinique 29
Renseignements destinés aux patient·e·s 30

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

HEMGENIX (étranacogène dézaparvovec) est indiqué pour le traitement des adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) qui ont besoin d'une prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.

L'expérience clinique avec HEMGENIX chez les patients atteints d'hémophilie B de forme légère ou modérée (taux de FIX > 2 %) est limitée.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) *:* Sur 54 patients au total, l'étude clinique de phase 3 portant sur HEMGENIX (CT-AMT-061-02) a inclus 6 patients âgés de plus de 65 ans au moment de l'inscription. Aucune différence n'a été observée quant à l'innocuité et à l'efficacité d'HEMGENIX chez ces patients comparativement aux patients plus jeunes, bien que les comparaisons soient limitées par de petits nombres.

2 Contre-indications

HEMGENIX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

HEMGENIX doit être prescrit et administré par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Sélection des patients

Pour la sélection des patients, des examens de référence sont requis. Ils comprennent les suivants :

- Titres préexistants d'anticorps neutralisants anti-AAV5 (voir la section 7 Mises en garde et précautions). Un échantillon de sang du patient est requis pour le dépistage des anticorps neutralisants anti-AAV5. Si un patient présente un taux d'anticorps neutralisants anti-AAV5 supérieur à un seuil prédéterminé, il ne sera pas admissible au traitement par HEMGENIX. Si un patient ne présente pas d'anticorps neutralisants anti-AAV5 détectables ou présente un taux d'anticorps neutralisants inférieur au seuil établi, il pourrait être admissible au traitement par HEMGENIX.

- Présence d'inhibiteurs du facteur IX. En cas de test positif pour les allo-anticorps contre le facteur IX, un nouveau test doit être effectué dans un délai d'environ 2 semaines. Si les résultats de l'analyse initiale et de la seconde analyse sont positifs, le patient ne peut pas recevoir HEMGENIX.
- Santé du foie, y compris :
  - Analyses enzymatiques (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [AST], phosphatase alcaline [PAL] et bilirubine totale). Il est recommandé de répéter le dosage de l'ALT au moins une fois avant l'administration d'HEMGENIX pour établir la valeur de référence de l'ALT du patient.
  - Échographie hépatique et élastographie.

En cas d'anomalies radiologiques du foie et/ou de hausses soutenues des enzymes hépatiques, il est recommandé d'envisager une consultation avec un hépatologue pour évaluer l'admissibilité à HEMGENIX, car les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'infections hépatiques actives ont été exclus des études cliniques portant sur HEMGENIX (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

HEMGENIX doit être administré par voie intraveineuse en une seule dose de 2×10^{13} copies du génome (cg) par kilogramme (kg) de poids corporel (pc) après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (solution saline normale) (voir la section 4.4 Administration).

La dose doit être calculée comme suit :

Dose d'HEMGENIX (en ml) = *La dose par kilogramme de 2×10^{13} cg/kg multipliée par le poids corporel (en kg) divisée par la concentration d'HEMGENIX à 1×10^{13} cg/ml.*

Nombre de fioles d'HEMGENIX nécessaire = dose d'HEMGENIX (en ml) divisée par 10 (arrondir au nombre de fioles supérieur suivant).

Le facteur de division « 10 » représente le volume extractible d'HEMGENIX de chaque fiole (10 ml).

Le volume total de la dose d'HEMGENIX à diluer pour le patient peut être inférieur au volume total de fioles nécessaires.

Tableau 1. Nombre de fioles d'HEMGENIX requis selon le poids corporel du patient

Nombre total de fioles	Poids corporel du patient (kg)	Volume total (ml)
10	46 à 50	100
11	51 à 55	110
12	56 à 60	120
13	61 à 65	130
14	66 à 70	140
15	71 à 75	150
16	76 à 80	160
17	81 à 85	170
18	86 à 90	180
19	91 à 95	190

Nombre total de fioles	Poids corporel du patient (kg)	Volume total (ml)
20	96 à 100	200
21	101 à 105	210
22	106 à 110	220
23	111 à 115	230
24	116 à 120	240
25	121 à 125	250
26	126 à 130	260
27	131 à 135	270
28	136 à 140	280
29	141 à 145	290
30	146 à 150	300
31	151 à 155	310
32	156 à 160	320
33	161 à 165	330
34	166 à 170	340
35	171 à 175	350
36	176 à 180	360
37	181 à 185	370
38	186 à 190	380
39	191 à 195	390
40	196 à 200	400
41	201 à 205	410
42	206 à 210	420
43	211 à 215	430
44	216 à 220	440
45	221 à 225	450
46	226 à 230	460
47	231 à 235	470
48	236 à 240	480

Populations particulières

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'HEMGENIX chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section 1.1 Pédiatrie).

Femmes

HEMGENIX n'est pas destiné à être administré aux femmes.

Personnes âgées

Les études cliniques sur HEMGENIX comprenaient 6 patients âgés atteints d'hémophilie B âgés de 68 à 75 ans au moment de l'inscription. Malgré un nombre de patients restreint, aucune différence significative n'a été observée quant à l'innocuité et à l'efficacité d'HEMGENIX chez ces patients comparativement aux patients âgés de 18 à 65 ans et aucune modification de la dose ne doit être envisagée.

Insuffisance rénale

Dans l'étude pivot de phase III, 8 des 54 patients inscrits présentaient une insuffisance rénale. Sept patients présentaient une insuffisance rénale légère et un patient présentait une insuffisance rénale modérée (voir la section 14 Études cliniques). Les 8 patients atteints d'insuffisance rénale ont tous répondu au traitement par HEMGENIX. Aucun ajustement de la dose ne doit être envisagé.

Les patients atteints d'insuffisance rénale grave et d'insuffisance rénale au stade terminal ont été exclus des études cliniques et l'innocuité et l'efficacité d'HEMGENIX chez ces patients n'ont pas été établies. (Voir la section 10.3 Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité d'HEMGENIX n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique avancée, y compris de cirrhose, de fibrose hépatique avancée (p. ex. maladie évoquant ou correspondant à un stade METAVIR [Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] 3 ou score d'élastographie hépatique [FibroScan] ≥ 9 kPa), ou d'hépatite B ou C non maîtrisée (voir 10.3 Pharmacocinétique). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients atteints de troubles hépatiques s'ils sont considérés comme admissibles à un traitement par HEMGENIX (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

4.4 Administration

- **HEMGENIX n'est administré qu'une seule fois.**
- Pour perfusion intraveineuse à dose unique seulement.

Consignes générales

- Suivre les précautions universelles en matière de biorisque lors de la manipulation. Pour obtenir des instructions sur la préparation, la manipulation et les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle au produit médicinal et pour son élimination, consulter la section 12 Particularités de manipulation du produit.
- HEMGENIX ne contient pas d'agent de conservation. Utiliser des techniques aseptiques pendant la préparation et l'administration d'HEMGENIX. Utiliser un nouvel adaptateur d'aiguille/de fiole et une nouvelle seringue pour chaque fiole d'HEMGENIX.
- NE PAS exposer HEMGENIX à la lumière d'une lampe de désinfection aux rayons ultraviolets.
- Confirmer que l'identité du patient correspond au numéro d'identification propre au patient sur l'emballage extérieur.

- Vérifier la dose requise d'HEMGENIX en fonction du poids corporel du patient. Le nombre total de fioles dans chaque emballage fini correspond aux exigences posologiques pour chaque patient en fonction de son poids corporel (voir le **Tableau 1**).
- Confirmer que la boîte contient suffisamment de fioles pour préparer la poche pour perfusion d'HEMGENIX dilué propre au patient.
- En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicinal ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux, à l'exception de la solution saline normale à 0,9 % utilisée dans la dilution d'HEMGENIX avant l'administration. La compatibilité d'HEMGENIX a été établie pour les tubulures de perfusion intraveineuse avec des cathéters à filtre intégrés de 0,2 µm fabriqués à partir de polyéthersulfone (PES).
- Après dilution, la solution HEMGENIX doit être limpide et incolore.

Pour obtenir des instructions sur la dilution du produit avant l'administration, voir ci-dessous (section *Préparation)*.

PRÉPARATION

Fournitures et matériel requis pour la préparation du produit (non compris dans l'emballage du produit)

- Poche(s) de solution saline normale pour perfusion de 500 ml (1 ou 2 selon le poids corporel du patient – voir *Étape 1 : Préparation du produit)*
- Étiquette(s)** pour la ou les poche(s) pour perfusion de 500 ml
- Tubulure de perfusion i.v./chambre compte-gouttes* amorcée avec une solution saline normale à 0,9 %
- Raccord(s) de poche pour perfusion
- Seringue(s) Luer Lock de 20 ml ou plus*
- Aiguilles de calibre 20* ou adaptateurs de fiole*
- Alcool isopropylique à 70 %
- Contenant pour objets pointus et tranchants

Le **Tableau *2*** présente les fournitures et le matériel compatibles avec HEMGENIX.

Tableau 2 : Fournitures et matériel compatibles avec HEMGENIX (préparation)

Constituant*	**Matériau de construction**
Poche pour perfusion de solution saline normale (solution saline normale à 0,9 %)	Copolymère PE/PP (sans PVC)
Tubulure de perfusion i.v./chambre compte-gouttes	PVC/TOTM, polypropylène/styrène-éthylène-butylène-styrène
Seringue Luer Lock	PP, silicone
Aiguille de calibre 20	Acier inoxydable
Adaptateur pour fiole	PP, silicone; PP, acier inoxydable; MABS, silicone acrylique; ABS

ABS = acrylonitrile butadiène styrène; MABS = méthacrylate de méthyle acrylonitrile butadiène styrène;
PE = polyéthylène; PP = polypropylène; PVC = polychlorure de vinyle; TOTM = tri-octyl-trimellitate

** Renseignements à inclure sur l'étiquette de la poche pour perfusion :

- Nom du produit : HEMGENIX dilué
- Identifiant du patient
- Date/heure de péremption (24 h à partir du retrait de la fiole du réfrigérateur)
- Conditions d'entreposage : À température ambiante (15 à 25 °C) à l'abri de la lumière
- Contient un vecteur viral recombinant
- Nombre de poches pour perfusion (par ex. 1 de 2 poches/2 de 2 poches ou 1 de 1 poche)

Étape A : Préparation de poches pour perfusion de solution saline normale à 0,9 %

1. HEMGENIX doit être dilué dans une solution saline normale à 0,9 % avant son administration
   a. Avant la dilution, perforer la ou les poche(s) pour perfusion de solution saline normale à 0,9 % avec un raccord adéquat.
   b. Raccorder une seringue Luer Lock au site de l'adaptateur de mélange du raccord adéquat.
   c. Prélever le volume de la dose calculée d'HEMGENIX (en ml) dans la ou les poche(s) pour perfusion de 500 ml avec une solution saline normale à 0,9 %. Le volume de solution saline normale à 0,9 % à retirer de la ou des poche(s) pour perfusion varie en fonction du poids du patient.

Tableau 3 : Nombre requis de poches pour perfusion et volume respectif

Poids corporel du patient	Nombre de poche(s) pour perfusion de solution saline normale à 0,9 % de 500 ml requis	Volume de solution saline normale à 0,9 % à prélever
Poids corporel inférieur à 120 kg	1	Égal à la dose totale d'HEMGENIX (en ml) d'une poche.
Poids corporel égal ou supérieur à 120 kg	2	Égal à la dose totale d'HEMGENIX (en ml). Retirer la moitié du volume équivalent à la dose de chacune des deux poches pour perfusion.

Étape B : Ajout d'HEMGENIX aux poches pour perfusion de solution saline normale à 0,9 %

Ne diluer HEMGENIX dans une solution saline normale à 0,9 % qu'avant l'administration.

2. Avant la dilution, inspecter chacune des fioles d'HEMGENIX à dose unique
   - **NE PAS UTILISER** la ou les fiole(s) si des particules, une opacité ou une décoloration sont visibles.
3. Agiter doucement les fioles 3 fois (soit pendant environ 10 secondes) pour homogénéiser la suspension d'HEMGENIX.
   - Pour éviter la formation de mousse, **NE PAS** secouer la ou les fiole(s) d'HEMGENIX.
4. Retirer la capsule amovible en plastique des fioles et désinfecter le bouchon en caoutchouc avec un agent de stérilisation (par exemple avec de l'alcool isopropylique à 70 %).
5. Prélever HEMGENIX de chaque fiole avec une aiguille de calibre 20/un adaptateur de fiole et une seringue.

- Utiliser la seringue Luer Lock recommandée de 20 ml ou plus adaptée pour mesurer les volumes ainsi qu'une aiguille.
- **NE PAS** utiliser d'aiguilles à filtre pendant la préparation d'HEMGENIX.
- Utiliser une nouvelle aiguille/un nouvel adaptateur de fiole et une nouvelle seringue pour chaque fiole d'HEMGENIX.
- Jeter l'aiguille et la seringue dans un contenant adéquat.

6. Utiliser la ou les seringue(s) pour ajouter lentement la dose d'HEMGENIX requise directement à la ou aux poche(s) pour perfusion contenant la solution saline normale à 0,9 % (selon l'étape 1c) afin de ramener le volume total de chaque poche pour perfusion à 500 ml.
   - **NE PAS** ajouter HEMGENIX dans le vide d'air de la poche pour éviter la formation de mousse lors de ce processus.
7. Reprenez les étapes 5 et 6 en utilisant des aiguilles/adaptateurs de fiole et des seringues supplémentaires afin d'injecter dans la ou les poche(s) pour perfusion le volume total calculé d'HEMGENIX requis pour la dose du patient.
   a. Retourner doucement la ou les poche(s) pour perfusion au moins 3 fois (soit pendant environ 10 secondes) pour mélanger la solution et assurer une distribution uniforme du produit dilué.
      - ➢ Pour éviter la formation de mousse, **NE PAS** secouer la ou les poche(s) pour perfusion d'HEMGENIX dilué.
   b. Étiquetez la ou les poche(s) pour perfusion.
   c. Raccordez la ou les poche(s) pour perfusion à une tubulure de perfusion préremplie de solution saline normale à 0,9 % pour réduire le risque de déversement et/ou de formation d'aérosol.
   d. Transporter la ou les poche(s) pour perfusion d'HEMGENIX dilué dans le contenant/la poche de transport à l'abri de la lumière au site d'administration, tout en évitant de le/la secouer ou de l'agiter excessivement.

ADMINISTRATION

Fournitures et matériel requis pour la perfusion (non compris dans l'emballage du produit)

- Ensemble d'aiguilles i.v. à ailettes* ou de cathéters*
- Pompe à perfusion
- Cathéter à filtre de 0,2 µm
- Préparations antiseptiques pour la peau
- Tampons imbibés d'alcool isopropylique à 70 %
- Gaze et ruban adhésif ou pansement transparent
- Contenant pour objets pointus et tranchants
- Agent virucide pour traiter tout déversement/trousse de déversement

Le **Tableau 4** résente les fournitures et les matériaux compatibles avec la perfusion d'HEMGENIX.

Tableau 4 : Fournitures et matériel compatibles avec la perfusion d'HEMGENIX (Administration)

Constituant*	**Matériau de construction**
Ensemble d'aiguilles i.v. à ailettes ou de cathéters	PVC/TOTM, MABS
Cathéter à filtre de 0,2 µm	PES
Cathéter	PVC/DEHT, acier inoxydable

DEHT = di(2-éthylhexyl)téréphtalate; MABS = méthacrylate de méthyle acrylonitrile butadiène styrène;
PES = polyéthersulfone; PVC = polychlorure de vinyle; TOTM = tri-octyl-trimellitate

Étape C : Perfusion d'HEMGENIX

8. HEMGENIX dilué doit être inspecté visuellement avant l'administration. La solution diluée d'HEMGENIX doit être limpide et incolore.
   - **NE PAS utiliser** HEMGENIX si des particules, une opacité ou une décoloration sont visibles dans la poche de perfusion.
9. Utiliser la solution diluée d'HEMGENIX dans les 24 heures suivant la préparation de la dose (Voir la section 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).
10. Utiliser un filtre intégré (cathéter) de 0,2 µm fabriqué à partir de polyéthersulfone (PES).
11. La solution diluée d'HEMGENIX doit être administrée dans une veine périphérique à l'aide d'une tubulure de perfusion intraveineuse distincte à travers un cathéter veineux périphérique.
    - **NE PAS** utiliser de cathéter central ni de port.
    - **NE PAS** perfuser la solution diluée d'HEMGENIX avec d'autres produits dans la même tubulure intraveineuse.
12. Ensuite, raccordez la tubulure de perfusion i.v./chambre compte-gouttes à la tubulure de perfusion intraveineuse principale qui a été amorcée avec une solution saline normale à 0,9 % stérile avant utilisation.

Débit de la perfusion

Le produit dilué doit être administré, à travers un cathéter veineux périphérique, à une vitesse de perfusion constante de 500 ml/h (8 ml/min).

HEMGENIX **NE DOIT PAS** être administré par voie intraveineuse rapide ou bolus intraveineux.

- En cas de réaction à la perfusion pendant l'administration, le débit de perfusion doit être ralenti ou interrompu pour veiller à ce que le patient tolère le traitement (voir la section 7 Mises en garde et précautions). Si la perfusion est arrêtée, elle peut être reprise à un débit plus lent lorsque la réaction à la perfusion est résolue et selon la tolérance du patient (p. ex. 250 ml/heure, ce qui devrait prendre environ 2 heures pour l'administration).
- Si le débit de perfusion doit être réduit ou interrompu puis repris, la solution d'HEMGENIX doit être perfusée avant que la durée de conservation maximale après dilution d'HEMGENIX soit atteinte, soit dans les 24 heures suivant la préparation de la dose.

13. La solution d'HEMGENIX doit être perfusée de près en suivant le ou les débit(s) de perfusion fournis ci-dessus. L'administration doit être terminée dans les ≤ 24 heures suivant la préparation de la dose.

14. Après la perfusion de tout le contenu de la ou des poche(s) pour perfusion, la tubulure de perfusion doit être rincée au même débit de perfusion avec une solution saline normale à 0,9 % pour s'assurer que toute la solution d'HEMGENIX est administrée.
15. Traiter les déversements d'HEMGENIX avec un agent virucide dont l'activité contre les virus non enveloppés a été démontrée.
16. Éliminer tout produit inutilisé et tous les matériaux jetables qui auraient pu entrer en contact avec HEMGENIX conformément aux lignes directrices locales en matière de biosécurité s'appliquant à la manipulation et à l'élimination des déchets pharmaceutiques.

Surveillance après la perfusion

Après l'administration d'HEMGENIX, une surveillance régulière est nécessaire. Cela comprend les examens suivants :

- Enzymes hépatiques pour surveiller la hausse des enzymes hépatiques pouvant indiquer une hépatotoxicité à médiation immunitaire (voir la section 7 Mises en garde et précautions). Surveiller le taux d'ALT en effectuant une analyse hebdomadaire pendant au moins 3 mois après l'administration d'HEMGENIX. Après 3 mois, il est recommandé d'effectuer un dosage de l'ALT tous les 3 mois au cours de la première année suivant le traitement et tous les 6 mois au cours de la deuxième année suivant le traitement, avec des dosages annuels subséquents pendant au moins 5 ans pour évaluer régulièrement la fonction hépatique.
- Activité du facteur IX (p. ex., chaque semaine pendant au moins 3 mois).
    - Surveiller régulièrement les patients pour déceler l'activité du facteur IX (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire).
    - L'utilisation de concentrés de facteur IX exogène avant et après l'administration d'HEMGENIX peut affecter l'estimation précise de l'activité du facteur IX dérivé d'HEMGENIX.
- Effectuer régulièrement un dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) et une échographie abdominale (p. ex., annuellement) chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire (voir la section 7 Mises en garde et précautions).
- Surveiller les patients pour déceler la présence d'inhibiteurs du facteur IX humain. Il faut effectuer des analyses après l'administration de la dose si les taux d'activité plasmatique du facteur IX ne sont pas atteints, s'ils diminuent ou si l'hémorragie n'est pas maîtrisée ou si elle réapparaît.

Traitement par corticostéroïdes

Une réponse immunitaire aux protéines de capside de l'AAV5 se produira après l'administration d'HEMGENIX (voir la section 8 Effets indésirables). Cela peut entraîner une hausse des transaminases hépatiques (transaminite) (voir la section 7 Mises en garde et précautions et la section 8 Effets indésirables). En cas de taux élevés d'ALT au-dessus des limites normales ou si la valeur de référence du patient a doublé dans les 3 premiers mois suivant l'administration de la dose, un traitement par corticostéroïdes doit être envisagé pour atténuer la réponse immunitaire, p. ex., en commençant par 60 mg/jour de prednisolone ou de prednisone par voie orale (voir le **Tableau 5**). On doit procéder à une

réduction graduelle de la dose de corticostéroïdes une fois que les taux d'ALT passent sous la limite supérieure des taux normaux.

Tableau 5 : Traitement par prednisolone recommandé, appliqué dans le cadre d'études cliniques sur HEMGENIX

Calendrier	**$Prednisolone en dose orale (mg/jour)**
Semaine 1	60
Semaine 2	40
Semaine 3	30
Semaine 4	30
Dose d'entretien jusqu'à ce que le taux d'ALT revienne au niveau de référence	20
Réduire graduellement la dose une fois le niveau de référence atteint	Réduire la dose quotidienne de 5 mg/semaine

$ Des médicaments équivalents à la prednisolone peuvent également être utilisés. Un schéma immunosuppresseur combiné ou l'utilisation d'autres produits peuvent également être envisagés en cas d'échec du traitement par prednisolone ou de contre-indication à celui-ci.

Arrêt des soins continus à titre prophylactique par le facteur IX humain exogène

Il peut s'écouler plusieurs semaines avant que l'amélioration de la maîtrise hémostatique devienne apparente après la perfusion d'HEMGENIX (voir la section 10.3 Pharmacocinétique). Par conséquent, un soutien hémostatique continu par le facteur IX humain exogène peut être nécessaire pendant les premières semaines suivant l'administration d'HEMGENIX pour fournir un apport suffisant de facteur IX pendant les premiers jours suivant le traitement. Il est recommandé de surveiller l'activité du facteur IX (p. ex., chaque semaine pendant au moins 3 mois) après l'administration de la dose pour suivre la réponse du patient à HEMGENIX.

4.5 Dose oubliée

HEMGENIX n'est administré qu'une seule fois.

5 Surdose

Il n'existe aucune donnée d'étude clinique concernant le surdosage d'HEMGENIX.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 6. Formes posologiques, teneurs, et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneurs /composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	1 x 10^{13} copies du génome (cg)/ml; suspension pour perfusion intraveineuse	Acide chlorhydrique (*pour ajuster le pH*), chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour injection, phosphate disodique, polysorbate 20, saccharose

- HEMGENIX est une solution limpide et incolore conservée dans une fiole de verre.
- Après dilution avec une solution saline normale à 0,9 % stérile, la solution HEMGENIX doit être limpide et incolore.
- Chaque ml d'HEMGENIX contient une concentration nominale de 1 × 10^{13} copies du génome (cg).
- Chaque fiole contient un volume extractible d'au moins 10 ml de suspension pour perfusion intraveineuse.
- Le nombre total de fioles de chaque emballage correspond aux exigences posologiques du patient particulier, selon son poids corporel, et est fourni sur l'emballage (consulter le **Tableau 1**).

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Excrétion

L'ADN du vecteur HEMGENIX sera excrété dans le sang, les selles et le sperme des patients recevant HEMGENIX. Étant donné que l'ADN viral/transgénique est détectable dans le sperme de certains patients entre 1 et 2 ans après l'administration d'HEMGENIX, une méthode de contraception barrière est recommandée pendant 2 ans pour les hommes et leurs partenaires de sexe féminin pouvant avoir des enfants (voir la section Santé reproductive).

Don de sang, d'organes et de tissus

Les patients traités par HEMGENIX ne doivent pas faire de don de sang, ni d'organes, de tissus ou de cellules destinés aux greffes afin de minimiser le risque d'exposition à des personnes non ciblées. Les soignants doivent être avisés de la bonne manipulation des déchets produits par les fournitures médicinales contaminées lors de l'utilisation d'HEMGENIX (voir la section 12 Particularités de manipulation du produit).

Conduite et utilisation de machines

Les patients traités par HEMGENIX peuvent éprouver des étourdissements, de la fatigue, des céphalées, une oppression thoracique et des douleurs abdominales peu après l'administration d'HEMGENIX, ce qui peut affecter leur capacité à conduire et à utiliser des machines. Les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines avant que les symptômes aient disparu.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

Les patients atteints d'hémophilie B présentant un taux d'ALT, d'AST, de bilirubine totale et de PAL > 2X la limite supérieure de la normale (LSN), une fibrose du foie avancée (maladie évoquant ou correspondant à un stade METAVIR [Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] 3 ou score d'élastographie hépatique [FibroScan] ≥ 9 kPa) ou d'une hépatite B ou C non maîtrisée ont été exclus des études cliniques portant sur HEMGENIX. Il convient d'examiner attentivement la situation avant d'administrer HEMGENIX à ces patients.

L'administration intraveineuse d'un vecteur AAV ciblant le foie pourrait entraîner une hausse des transaminases hépatiques (transaminite). La transaminite, particulièrement lorsqu'elle est observée dans les 3 premiers mois suivant l'administration d'HEMGENIX, est présumée survenir en raison d'une lésion à médiation immunitaire des hépatocytes transduits et peut réduire l'efficacité thérapeutique du vecteur de thérapie génique dérivé d'un AAV.

Dans les études cliniques sur HEMGENIX, des hausses transitoires, asymptomatiques et principalement légères des transaminases hépatiques ont été observées, le plus souvent dans les 3 premiers mois suivant l'administration d'HEMGENIX. Certaines élévations des transaminases se sont résorbées spontanément, tandis que d'autres ont nécessité l'administration d'un corticostéroïde pour revenir à des niveaux normaux après une période pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines. Chez les patients ayant besoin d'un traitement par des corticostéroïdes après l'administration d'HEMGENIX, l'activité du FIX transgénique était numériquement inférieure à celle des patients qui n'étaient pas traités par des corticostéroïdes (voir la section 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).

Pour atténuer le risque d'hépatotoxicité potentielle, les transaminases doivent être surveillées de près au moins une fois par semaine pendant au moins 3 mois après l'administration d'HEMGENIX. Une réduction graduelle de la dose de corticostéroïdes doit être envisagée en cas d'augmentation de l'ALT faisant passer les taux au-dessus de la limite supérieure de la normale ou doublant les taux initiaux du patient, ainsi que des examens de l'activité du facteur IX humain (voir la section 4.4 Administration).

Une surveillance de suivi des transaminases chez tous les patients qui ont présenté une hausse des enzymes hépatiques est recommandée sur une base régulière jusqu'à ce que les enzymes hépatiques reviennent aux valeurs initiales.

Il est recommandé de conseiller aux patients traités par HEMGENIX d'éviter, si possible, l'utilisation concomitante de médicaments hépatotoxiques ou d'agents hépatotoxiques potentiels (y compris les produits à base de plantes potentiellement hépatotoxiques, les suppléments nutritionnels et l'alcool) en raison du risque de perte ou de diminution potentielle de l'efficacité et de réactions hépatiques plus graves.

Cancérogénicité hépatocellulaire

HEMGENIX est composé d'un vecteur AAV5 non répliquant dont l'ADN demeure en grande partie sous forme épisomale, bien que des événements d'intégration de l'ADN aient été signalés dans le cadre d'études non cliniques (voir la section 16 Toxicologie non clinique) et cliniques. L'intégration du vecteur dans le génome humain, qui devrait se produire à une faible fréquence, peut potentiellement entraîner une mutagénèse insertionnelle qui pourrait contribuer au développement de tumeurs malignes.

Aucune expansion clonale ou cancérogénicité associée à HEMGENIX n'a été observée dans les études précliniques ou cliniques. Un patient présentant des facteurs de risque préexistants de développer un cancer du foie a développé un carcinome hépatocellulaire à la suite d'un traitement par HEMGENIX, qui a été jugé comme non probablement lié à la thérapie génique selon les analyses du site d'intégration du vecteur et le séquençage du génome entier (où l'ADN du vecteur a été estimé à < 0,03 % des cellules tumorales).

Il est recommandé que les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire (comme la cirrhose hépatique, la fibrose hépatique avancée, l'hépatite C ou B, la stéatose hépatique non alcoolique) fassent régulièrement l'objet d'échographies de l'abdomen et soient régulièrement surveillés (p. ex., annuellement) pour détecter toute hausse de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) dans les 5 ans suivant l'administration du traitement (voir la section 4.4 Administration).

Santé reproductive

- **Fertilité**

  Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer les effets d'HEMGENIX sur l'altération de la fertilité humaine. Chez certains patients atteints d'hémophilie B, l'ADN du vecteur a été détecté jusqu'à 2 ans après la perfusion d'HEMGENIX; la signification clinique est inconnue. Il est recommandé que les patients atteints d'hémophilie B de sexe masculin et leurs partenaires de sexe féminin pouvant avoir des enfants utilisent une méthode de contraception barrière pendant 2 ans après la perfusion d'HEMGENIX.

Surveillance et examens de laboratoire

Après l'administration d'HEMGENIX, l'activité du facteur IX d'un patient doit être surveillée régulièrement.

Le test de coagulation en une étape (*one-stage clotting assay*, OSA) basé sur le temps de céphaline activée (TCA) peut produire des résultats variables entre les laboratoires pour déterminer l'activité du facteur IX et cela peut être affecté par le type de réactif utilisé pour le TCA, de laboratoire, d'équipement et l'étalon de référence utilisé pour le test. Cela est important lorsque vous envisagez de changer de laboratoire, d'équipement et/ou de réactifs utilisés pour le test. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser le même test, le même laboratoire, le même équipement et les mêmes réactifs pour surveiller l'activité du facteur IX de chaque patient au fil du temps.

Les résultats des analyses de l'activité du facteur IX sont plus faibles s'ils sont mesurés par le dosage du substrat chromogène (*chromogenic substrate assay*, CSA) en deux étapes que par le test du TCA en une étape. Dans l'étude clinique sur l'efficacité d'HEMGENIX, l'activité du facteur IX après l'administration de la dose mesurée avec le CSA a donné des résultats qui étaient environ 50 % plus faibles (le rapport d'activité moyen du facteur IX du CSA au TCA en une étape allant de 0,41 à 0,55).

Surveiller les patients au moyen d'observations cliniques et d'analyses de laboratoire appropriées pour déceler le développement d'inhibiteurs du facteur IX après l'administration d'HEMGENIX. Effectuer une analyse qui détecte les inhibiteurs du facteur IX si le saignement n'est pas maîtrisé ou si les niveaux d'activité du facteur IX plasmatique diminuent. Si l'activité du facteur IX diminue en l'absence d'inhibiteurs du FIX, il faut alors soupçonner une perte d'expression du transgène dans le foie.

Système immunitaire

Neutralisation à médiation immunitaire contre la capside du vecteur AAV5

Dans les vecteurs de thérapie génique dérivés d'un AAV, les anticorps neutralisants anti-AAV préexistants peuvent entraver l'expression transgénique aux niveaux thérapeutiques souhaités.

Dans les études cliniques sur HEMGENIX, les patients n'ont pas été exclus sur la base d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants et le sous-groupe de patients présentant des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables présentait une activité moyenne du facteur IX inférieure à celle du sous-groupe de patients sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables. Cependant, 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 le facteur IX, à l'exception d'un patient présentant un titre préexistant très élevé d'AAV5 neutralisant sans activité transgénique du facteur IX et qui a dû reprendre un traitement prophylactique par le facteur IX exogène. D'après les renseignements obtenus dans le cadre de l'étude clinique de phase 3 CT-AMT-061-02, un seuil pour un titre neutralisant acceptable de l'AAV5 a été établi afin de déterminer l'admissibilité des patients à recevoir HEMGENIX (voir section 4 Posologie et administration).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions graves liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité et une anaphylaxie, peuvent survenir pendant et immédiatement après l'administration d'HEMGENIX. Les symptômes peuvent comprendre une oppression thoracique, des céphalées, des douleurs abdominales, des étourdissements, des symptômes pseudogrippaux, des frissons, des bouffées vasomotrices, une éruption cutanée et une hypertension. Les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe ou symptôme de réaction à la perfusion tout au long de l'administration et pendant au moins 3 heures après la fin de celle-ci. En cas de réaction à la perfusion pendant l'administration, la perfusion peut être ralentie ou arrêtée. Si la perfusion est interrompue, la redémarrer à un débit plus lent lorsque la réaction à la perfusion aura disparu. Pour la prise en charge d'une réaction à la perfusion, envisager un traitement par un corticostéroïde ou un antihistaminique.

Dans le cadre d'études cliniques sur HEMGENIX menées auprès de patients adultes, trois personnes ont interrompu temporairement leurs perfusions et les ont repris à un débit de perfusion plus lent. Une personne dont la perfusion a été interrompue en raison d'une réaction d'hypersensibilité grave n'a pas repris le traitement et n'a pas présenté de réponse mesurable au traitement.

Système sanguin et lymphatique

Risque d'événements thromboemboliques

Dans le cadre d'études cliniques sur HEMGENIX, aucun événement thromboembolique lié au traitement n'a été signalé et aucune activité supraphysiologique du FIX n'a été observée chez les patients.

La restauration de l'activité du facteur IX après l'administration d'HEMGENIX, qui code pour une variante hyperactive du facteur IX (Padua), peut entraîner un risque potentiel d'événements thromboemboliques. Ce risque potentiel est accru chez les patients atteints d'hémophilie B présentant

des facteurs de risque préexistants d'événements thromboemboliques comme des antécédents de maladie cardiovasculaire, d'artériosclérose, d'hypertension, de diabète et les patients d'âge avancé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

HEMGENIX n'est pas destiné à être administré aux femmes et aucune femme n'a été inscrite à des études cliniques portant sur HEMGENIX.

7.1.2 Allaitement

HEMGENIX n'est pas destiné à être administré aux femmes et aucune femme n'a été inscrite à des études cliniques portant sur HEMGENIX.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Voir la section 1.2 Gériatrie.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'HEMGENIX a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques (la première étude comptait 3 patients et l'étude de phase 3 CT-AMT-061-02 comptait 54 patients). Les deux études incluaient des patients adultes de sexe masculin atteints d'hémophilie B modérément sévère ou sévère (N = 57), qui ont reçu une dose intraveineuse unique de 2×10^{13} cg/kg de poids corporel d'HEMGENIX.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans le cadre des études cliniques sur HEMGENIX étaient les suivants : hausses du taux d'ALT (10/57 patients [17,5 %]), céphalées (9/57 patients [15,8 %]), maladie pseudogrippale (8/57 patients [14 %]) et hausses du taux d'AST (5/57 patients [8,8 %]). Pour tous les événements indésirables apparus pendant le traitement (EIAT), consulter le **Tableau *7***.

- Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des réactions liées à la perfusion [19/57 patients (33 %)], y compris des événements graves (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Tableau 7 : Effets indésirables apparus pendant le traitement chez ≥ 5 % des patients après le traitement par HEMGENIX

Classification par classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC) Événements indésirables apparus pendant le traitement	**HEMGENIX** N = 57 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	6 (10,5 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue	14 (24,5 %)
Syndrome pseudo-grippal	8 (14,0 %)
Malaise	5 (8,8 %)
Investigations	
Augmentation de l'alanine aminotransférase	12 (21,0 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	9 (15,8 %)
Augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang	9 (15,80 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Réactions liées à la perfusion[a]	19 (33,0 %)
Troubles du système nerveux	
Céphalées	18 (31,6 %)

[a] Réaction liée à la perfusion : chez 7 patients, des symptômes sont survenus pendant la perfusion, chez 12 patients après la perfusion. Les symptômes survenant chez ≥ 5 % des patients étaient les suivants : étourdissements, symptômes pseudogrippaux et céphalées. Les symptômes survenant chez < 5 % des patients étaient les suivants : douleurs abdominales, malaise abdominal, gêne thoracique, frissons, prurit oculaire, fièvre (pyrexie), bouffées vasomotrices, urticaire, réaction au point de perfusion et tachycardie. Onze patients se sont rétablis le jour de la perfusion ou le lendemain. Huit patients se sont rétablis dans les 8 jours suivant la perfusion.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

- Investigations : augmentation de la bilirubine sanguine : [(1/57, 1,8 %)]
- Affections du système nerveux : Étourdissements : [(2/57 patients, 3,5 %)]

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le **Tableau 8** décrit les anomalies hépatiques biochimiques après l'administration d'HEMGENIX. Les augmentations de l'ALT sont davantage caractérisées, car elles peuvent être accompagnées d'une diminution de l'activité du facteur IX et peuvent indiquer la nécessité d'instaurer un traitement par corticostéroïdes.

Tableau 8 : Anomalies des analyses de laboratoire hépatiques chez les patients ayant reçu 2 x 10^{13} cg/kg de poids corporel d'HEMGENIX dans le cadre d'études cliniques

Augmentations des paramètres de laboratoire[a]	**HEMGENIX N = 57** **n (%)**
Augmentation de l'ALT > 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 %)
Augmentation de l'AST > LSN[b]	**24 (42,1 %)**
> LSN – 3,0 x LSN[c]	19 (33,3 %)
> 3,0 – 5,0 x LSN[d]	4 (7,0 %)
Augmentation de la bilirubine > LSN[b]	**14 (24,6 %)**
> LSN – 1,5 x LSN[c]	12 (21,1 %)

Abréviations : LSN = limite supérieure de la normale; CTCAE = critères communs de terminologie pour les événements indésirables

[a] Les grades de valeurs CTCAE après l'administration de la dose les plus élevés sont présentés.

[b] Les patients présentant une anomalie dans les analyses de laboratoire > LSN n'ont pas tous atteint le grade 1 de l'échelle CTCAE en raison de taux initiaux élevés.

[c] Grade 1 de l'échelle CTCAE.

[d] Grade 2 de l'échelle CTCAE.

[e] Grade 3 de l'échelle CTCAE.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse n'a été établie.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de HEMGENIX avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

HEMGENIX est une thérapie génique conçue pour introduire une copie du gène du facteur IX humain dans les hépatocytes afin de traiter la cause profonde de l'hémophilie B. HEMGENIX est composé d'une

séquence d'ADN à codon optimisé codant pour le variant Padua avec gain de fonction du facteur IX humain (hFIXco-Padua), sous contrôle du promoteur LP1 spécifique des cellules hépatiques, encapsulé dans un vecteur viral adéno-associé recombinant de sérotype 5 (AAV5) non répliquant.

Après une seule perfusion intraveineuse, HEMGENIX pénètre dans les cellules de l'organisme, où l'ADN du vecteur se trouve presque exclusivement sous forme épisomale. Après la transduction, HEMGENIX dirige l'expression hépatique de la protéine du facteur IX-Padua à l'aide d'un promoteur hépatique spécifique (LP1). Par conséquent, HEMGENIX contribue à restaurer l'activité procoagulante du facteur IX circulant chez les patients atteints d'hémophilie B et leur potentiel hémostatique, ce qui limite les épisodes hémorragiques et la nécessité d'un traitement par facteur IX exogène.

10.2 Pharmacodynamie

Activité du facteur IX

Les niveaux d'activité moyens du facteur IX au fil du temps, mesurés à l'aide d'un test en une étape du temps de céphaline activée (TCA), sont résumés dans le **Tableau 9**. Les patients ont atteint un niveau d'activité moyen (± É.-T.) non contaminé (c.-à-d. excluant les mesures dans les cinq demi-vies du traitement de substitution du facteur IX) du facteur IX de 39 % (± 18,7), 41,5 % (± 21,7), 36,9 % (± 21,4) et 36,7 (± 19,0) de la normale, respectivement, aux mois 6, 12, 18 et 24. Le délai avant l'apparition de l'expression de la protéine du facteur IX après l'administration de la dose a été détectable par la première mesure non contaminée à la semaine 3 dans l'étude d'efficacité clinique (N = 54).

Tableau 9. Résumé de l'activité du facteur IX non contaminée au fil du temps après l'administration de 2 x 10^{13} cg/kg d'HEMGENIX [EAI; test en une étape (basé sur le TCA)]

Activité du facteur IX en % (en une étape)			
	Nombre de patients (*n)	**Médiane (min; max)**	**Moyenne (É.-T.)**
Semaine 3	43	23,7 (4,9; 56,7)	26,8 (12,7)
Mois 3	51	33,8 (7,6; 91,0)	36,8 (18,2)
Mois 6	51	37,3 (8,2; 97,1)	39,0 (18,7)
Mois 12	50	39,9 (5,9; 113,0)	41,5 (21,7)
Mois 18	50	33,6 (4,5; 122,9)	36,9 (21,4)
Mois 24	50	33,9 (4,7; 99,2)	36,7 (19,0)

Étude : Essai Hope B
Abréviations : EAI = ensemble d'analyse intégral comprenant l'ensemble des 54 patients ayant reçu la dose; É.-T. = écart-type; max = maximum; min = minimum. Les valeurs de l'activité du facteur IX non contaminées excluent les mesures comprises durant les 5 demi-vies du traitement de substitution du facteur IX. * Les valeurs contaminées et manquantes ne sont pas indiquées ici. Plus précisément, le nombre de patients exclus en raison de la contamination par le traitement de substitution du facteur IX à la semaine 3, au mois 3, au mois 6, au mois 12, au mois 18 et au mois 24, était de 10, 3, 3, 3, 3 et 2, respectivement.

Les patients atteints d'hémophilie B traités par HEMGENIX et qui ont reçu des corticostéroïdes en raison d'élévations des enzymes hépatiques présentaient une activité numériquement inférieure du facteur IX comparativement aux patients atteints d'hémophilie B traités par HEMGENIX et qui n'ont pas eu besoin de corticostéroïdes (voir la section 7 Mises en garde et précautions, *Hépatotoxicité).* L'activité du facteur IX chez ces patients au mois 6 après la perfusion d'HEMGENIX est indiquée (**Tableau *10***).

Tableau 10 : Activité du facteur IX non contaminée au mois 6 chez les patients atteints d'hémophilie B traités avec et sans corticostéroïdes

Statistiques	Activité du facteur IX en % (test TCA en une étape)	
	Sans corticostéroïdes	Avec corticostéroïdes
n	46	9
Moyenne (É.-T.)	42,8 (17,4)	18,7 (11,1)
Médiane (Q1, Q3)	37,7 (32,7; 51,4)	15,9 (10,0, 25,1)

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

  HEMGENIX n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

- **Personnes âgées**

  Les données limitées (N = 7) du sous-groupe de 60 à 75 ans ont montré que les niveaux d'activité moyens du facteur IX étaient environ 2 fois plus élevés dans ce sous-groupe que dans le sous-groupe de 18 à < 40 ans (N = 31), mais comparables à ceux du sous-groupe de 40 à < 60 ans (N = 15).

- **Insuffisance hépatique**

  Dans l'étude de phase III, on a comparé les patients présentant un degré variable de stéatose hépatique au début de l'étude, en particulier le degré de stéatose hépatique ayant un score CAP (*Controlled Attenuation Parameter*, Paramètre d'atténuation contrôlé) ≥ S2 (≥ 260 décibels/m) par rapport à < S2 (< 260 décibels/m). Les patients ayant des scores (CAP) ≥ S2 (≥ 260 décibels/m; n = 12; plage : 262 à 400), < S2 (< 260 décibels/m; n = 28; plage : 100 à 259) et un score manquant (n = 14) n'ont montré aucune différence cliniquement pertinente dans les niveaux d'activité du facteur IX entre les groupes après l'administration d'HEMGENIX.

  Les patients atteints d'insuffisance hépatique avancée et de fibrose avancée (p. ex., élastographie de ≥ 9 kPA ou évoquant ou correspondant à la classification METAVIR de stade 3) ont été exclus des études cliniques.

- **Insuffisance rénale**

  Dans l'étude de phase III, on a observé les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLcr] = 60 à 89 ml/min, définie par l'équation de Cockcroft-Gault, n = 7) qui présentaient une activité du facteur IX numériquement plus élevée (jusqu'à 37 % de différence relative) par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale (CLcr ≥ 90 ml/min; n = 45) à différents moments après l'administration d'HEMGENIX. Dans cette étude, un patient atteint

d'insuffisance rénale modérée (CLcr = 30 à 59 ml/min) présentait une activité du facteur IX similaire à celle des patients dont la fonction rénale était normale.

HEMGENIX n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (CLcr = 15 à 29 ml/min) ou d'insuffisance rénale terminale (CLcr < 15 ml/min).

10.3 Pharmacocinétique

Excrétion de l'ADN du vecteur HEMGENIX

Une excrétion temporaire d'ADN du vecteur HEMGENIX s'est produite dans le sang et le sperme des patients recevant HEMGENIX. Bien que l'ADN du vecteur demeure principalement épisomique, l'intégration de l'ADN viral dans des études non cliniques et cliniques a été signalée et les risques d'effets indésirables pour la santé humaine, bien que faibles, sont possibles (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

La pharmacocinétique de l'excrétion de l'ADN du vecteur dans le sang et le sperme après l'administration d'HEMGENIX a été caractérisée lors d'études cliniques menées auprès de 57 patients atteints d'hémophilie B.

La pharmacocinétique de l'excrétion après l'administration d'HEMGENIX a été caractérisée à l'aide d'un test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour détecter les séquences d'ADN du vecteur dans les échantillons de sang et de sperme. Ce test est sensible à l'ADN transgénique, y compris les fragments d'ADN dégradé. Il n'indique pas si l'ADN est présent dans la capside du vecteur, dans les cellules ou dans la phase liquide de la matrice (p. ex., plasma sanguin, liquide séminal) ou si le vecteur intact est présent.

Dans l'étude de phase IIb (N = 3), la clairance de l'ADN du vecteur dans le sperme et le sang, telle que confirmée par 3 mesures consécutives sous la limite de détection (LD), a été obtenue chez 2/3 patients 3 ans après l'administration de la dose. L'un des 3 patients a obtenu des résultats positifs aux analyses sanguines 30 mois après l'administration de la dose et n'a pas renvoyé le nombre requis d'échantillons de sperme pour évaluer le statut d'excrétion conformément à la définition de 3 mesures consécutives en dessous de la limite de quantification.

Dans l'étude de phase III, le temps d'observation des concentrations maximales d'ADN du vecteur variait entre 4 et 7 heures dans le sang et entre les semaines 5 et 27 dans le sperme après l'administration d'HEMGENIX (N = 54 patients). La première absence d'ADN du vecteur dans le sang (c.-à-d. confirmée par 3 mesures consécutives sous la LD de l'ADN du vecteur) a été observée à la semaine 17 (1/54; 1,9 % des patients). Au total, 56 % (30/54) des patients ont atteint l'absence d'ADN du vecteur dans le sang au mois 24. La première absence d'ADN du vecteur dans le sperme a été observée à la semaine 6 (1/54; 1,9 % des patients). Au total, 69 % (37/54) des patients ont atteint l'absence d'ADN du vecteur dans le sperme au mois 24. Plusieurs patients n'ont pas renvoyé le nombre requis d'échantillons de sang et de sperme pour évaluer l'excrétion selon la définition. Compte tenu des résultats d'excrétion obtenus à partir des 2 derniers échantillons consécutifs disponibles, un total de 40/54 (74 %) et 47/54 (87 %) patients ont été considérés comme ayant atteint l'absence d'ADN du vecteur dans le sang et le sperme, respectivement, 24 mois après l'administration de la dose. Le délai médian avant l'absence d'ADN du vecteur était de 52,3 semaines dans le sang et de 45,8 semaines dans le sperme 24 mois après l'administration de la dose.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

- HEMGENIX est expédié entre +2 °C et +8 °C.
- Dès réception, conserver les fioles d'HEMGENIX au réfrigérateur entre +2 °C et +8 °C.
- NE PAS CONGELER.
- Conserver HEMGENIX dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière, jusqu'au moment de la dilution et de l'administration.
- La durée de conservation d'HEMGENIX est de 24 mois à compter de la date de fabrication.

Stabilité après dilution

Une fois dilué dans une solution saline normale à 0,9 % (voir la section 4.4 Administration), HEMGENIX peut être conservé à une température comprise entre +15 et +25 °C dans la poche pour perfusion, à l'abri de la lumière. Cependant, l'administration de la dose d'HEMGENIX au patient doit être terminée dans les 24 heures suivant la préparation de la dose.

La stabilité après dilution a été établie pour le copolymère polyéthylène/polypropylène (PE/PP), les poches pour perfusion sans polychlorure de vinyle (PVC) avec une solution saline normale à 0,9 %.

Élimination

HEMGENIX est un virus adéno-associé recombinant. Les produits médicinaux inutilisés et toutes les matières (déchets solides et liquides) qui ont été en contact avec le vecteur viral recombinant doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux dans un contenant dédié aux matières présentant un risque biologique, stérilisés à l'autoclave et détruits conformément aux directives locales en matière de biosécurité.

Le matériel non jetable doit être nettoyé avec un désinfectant à l'activité virucide prouvée pour les virus non enveloppés, p. ex., un désinfectant dégageant du chlore tel que l'hypochlorite contenant 0,1 % de chlore disponible (1 000 ppm) après utilisation, puis stérilisé à l'autoclave, si possible. Les surfaces de contact doivent être désinfectées avec un désinfectant semblable.

12 Particularités de manipulation du produit

L'équipement de protection individuelle, y compris les gants, les lunettes de sécurité, les vêtements de protection et les masques, doit être porté pendant la manipulation et l'administration d'HEMGENIX.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

L'exposition accidentelle à HEMGENIX doit être évitée.

Les directives locales sur la manipulation du matériel qui a été en contact avec le vecteur viral recombinant doivent être suivies en cas d'exposition accidentelle. Il faut décontaminer les surfaces de travail et le matériel qui pourraient avoir été en contact avec HEMGENIX avec un désinfectant approprié.

- En cas d'exposition accidentelle des yeux, rincer immédiatement les yeux avec de l'eau pendant au moins 15 minutes. **NE PAS** utiliser de solution d'alcool.
- En cas d'exposition accidentelle par piqûre d'aiguille, encouragez le saignement de la plaie et lavez bien la zone d'injection avec de l'eau et du savon.
- En cas d'exposition accidentelle de la peau, la zone touchée doit être soigneusement nettoyée avec de l'eau et du savon pendant au moins 15 minutes. **NE PAS** utiliser de solution d'alcool.
- En cas d'inhalation accidentelle, transporter la personne à l'extérieur.
- En cas d'exposition orale accidentelle, rincez abondamment la bouche avec de l'eau.
- Dans chaque cas, obtenir des soins médicaux par la suite.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

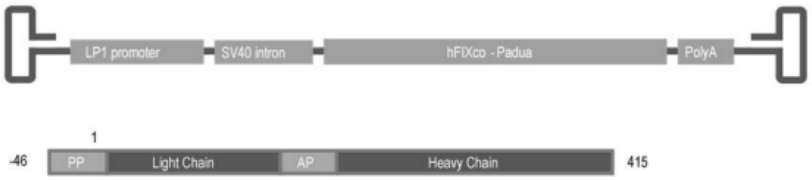
13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : Étranacogène dézaparvovec

Nom chimique : AAV5-hFIXco-Padua

Structure :



FIX = facteur IX; hFIXco = facteur IX humain optimisé pour les codons; kb = kilobases; LP1 = promoteur spécifique du foie-1; PA = peptide d'activation; polyA = polyadénylation; PP = pré-propeptide; SV40 = virus simien 40.

Propriétés physicochimiques : solution limpide et incolore.

Caractéristiques du produit :

HEMGENIX est un produit médicinal de thérapie génique qui utilise un vecteur viral adéno-associé recombinant de sérotype 5 (AAV5) non répliquant contenant une séquence d'ADN optimisé pour les codons codant pour le variant R338L du facteur IX de coagulation humain (hFIXco-Padua) sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie (LP1).

HEMGENIX est produit à l'aide de la technologie du baculovirus recombinant.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Patients adultes atteints d'hémophilie B sans inhibiteurs du FIX

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients pour les essais cliniques sur l'hémophilie B

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude (n)	Âge moyen au moment de l'inscription (tranche)	Sexe
Phase III (CT-AMT-061-02)	Étude ouverte, à dose unique, à un seul groupe	Dose IV unique de 2×10^{13} cg/kg de pc	54	37.0 (19 à 75)	Hommes

L'innocuité et l'efficacité d'HEMGENIX ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale prospective, ouverte, à dose unique et à groupe unique (CT-AMT-061-02). Dans l'étude en cours, cinquante-quatre patients atteints d'hémophilie B, âgés de 19 à 75 ans au moment de l'inclusion et présentant une maladie modérément grave ou grave ont terminé une période d'observation préliminaire de ≥ 6 mois comprenant les soins habituels normaux à titre prophylactique par le facteur IX, après lesquels les patients ont reçu une dose intraveineuse unique d'HEMGENIX. Les visites de suivi post-traitement ont eu lieu régulièrement, 53 patients sur 54 ayant terminé au moins 18 mois de suivi. Un patient, présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire et urologique, âgé de 75 ans au moment de la sélection, est décédé d'une urosepsie et d'un choc cardiogénique au mois 15 après l'administration de la dose (à l'âge de 77 ans); il a été confirmé que cet événement n'était pas lié au traitement. Les 53/54 patients restants poursuivront le suivi pendant un total de 5 ans. Parmi ceux-ci, un patient a reçu une dose partielle (10 %) d'HEMGENIX en raison d'une réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion.

Les patients étaient exclus de l'étude s'ils étaient âgés de moins de 18 ans, présentaient des inhibiteurs du FIX, un dysfonctionnement hépatique ou rénal (taux > 2 x LSN pour l'ALT, l'AST, la bilirubine totale, la PAL ou la créatinine), un VIH non maîtrisé par un traitement antiviral, une infection par l'hépatite B ou C, une thrombocytopénie (plaquettes < 50 x 10^9/l), une infection active ou une affection médicale susceptible d'interférer avec la transduction hépatique du vecteur (c.-à-d. coagulation intravasculaire disséminée, fibrinolyse accélérée ou fibrose hépatique avancée).

Résultats de l'étude

L'objectif principal était d'établir la non-infériorité d'HEMGENIX en comparant les taux annualisés d'hémorragies (TAH) des patients au cours des mois 7 à 18 suivant le traitement par HEMGENIX (après l'établissement d'une expression stable du facteur IX au mois 6 après la perfusion d'HEMGENIX) au TAH rapporté pendant la période d'observation préliminaire de ≥ 6 mois traité par le facteur IX prophylactique. À cette fin, tous les épisodes hémorragiques ont été pris en compte, quelle que soit l'évaluation du chercheur. Les résultats pour l'ensemble des événements hémorragiques sont présentés dans le **Tableau 12**. La non-infériorité du traitement par HEMGENIX a été démontrée, car la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport TAH (post-traitement par HEMGENIX/traitement prophylactique préliminaire) est inférieure à la marge de non-infériorité prédéterminée de 1,8. Pour les épisodes hémorragiques nécessitant un traitement par le facteur IX pendant la période de traitement par HEMGENIX, des taux de saignement inférieurs ont été démontrés par rapport au traitement prophylactique par le facteur IX, y compris concernant les saignements articulaires et spontanés traités, et les résultats sont présentés dans le **Tableau 13**.

Tableau 12 : Événements hémorragiques totaux et TAH

Nombre	**Période préliminaire de ≥ 6 mois (N = 54)**	**7 à 18 mois Post-HEMGENIX (N = 54)**
Patients présentant des saignements	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)
Patients n'ayant aucun saignement	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)
Tous les saignements	136	54
Moyenne ajustée[a, b] TAH[c]	4,13	1,73

(IC à 95 %)	(2,95 à 5,22)	(0,64; 4,02)
Rapport du TAH[c] (post-dose/période préliminaire) IC à 95 % bilatéral	0,42 (0,18, 0,97)	

Abréviations : IC = intervalle de confiance; TAH = taux annualisé d'hémorragies.
[a] Ajusté : le TAH ajusté et la comparaison de non-infériorité du TAH entre la période préliminaire et la période post-traitement ont été estimés à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative utilisant des mesures répétées et des équations d'estimation généralisées et considérant le plan d'étude avec échantillons appariés qui inclut un paramètre de compensation tenant compte des diverses périodes de recueil. La période de traitement a été incluse comme covariable catégorique.
[b] Deux patients ont contribué à une période de temps individuel (TI) après le traitement, car ils n'ont pas été en mesure d'interrompre la prophylaxie de routine après le traitement par HEMGENIX pendant les mois 7 à 18. Pour tenir compte des TAH individuels instables (en raison d'un TI à risque très court sous traitement) chez ces 2 patients, les hémorragies post-traitement ont été multipliées en utilisant une distribution binomiale négative selon l'hypothèse prudente d'un TAH moyen de 20 (équivalent à des hémorragies pendant le traitement à la demande) avec un paramètre de dispersion plus important de 0,74 pour refléter une variabilité plus élevée des hémorragies sous traitement à la demande.
[c] Le TAH a été mesuré du mois 7 au mois 18 après la perfusion d'HEMGENIX, en s'assurant que cette période représentait l'expression du facteur IX à l'état d'équilibre du transgène.

Tableau 13 : TAH traités et incidences globales des saignements articulaires et spontanés

	≥ 6 mois Période de traitement préliminaire (N = 54)	**7 à 18 mois Post-HEMGENIX (N = 54)**
Moyenne ajustée[a, b] TAH (IC à 95 %) selon les saignements traités par le facteur IX	3,57 (2,60, 4,54)	1,27 (0,33, 2,98)
Rapport du TAH[c] (post-dose/période préliminaire) IC à 95 % bilatéral pour les hémorragies traitées par le facteur IX	0,36 (0,11, 0,82)	
Nombre de saignement articulaire observé (% du total des saignements)	77 (57 %)	19 (35 %)
Saignement spontané observé (% du total des saignements)	50 (37 %)	14 (26 %)

Abréviations : IC = intervalle de confiance; TAH = taux annualisé d'hémorragies.
[a] Ajusté : le TAH ajusté et la comparaison de non-infériorité du TAH entre la période préliminaire et la période post-traitement ont été estimés à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative utilisant des mesures répétées et des équations d'estimation généralisées et considérant le plan d'étude avec échantillons appariés qui inclut un paramètre de compensation tenant compte des diverses périodes de recueil. La période de traitement a été incluse comme covariable catégorique.
[b] Deux patients ont contribué à une période de temps individuel (TI) après le traitement, car ils n'ont pas été en mesure d'interrompre la prophylaxie de routine après le traitement par HEMGENIX pendant les mois 7 à 18. Pour tenir compte des TAH individuels instables (en raison d'un TI à risque très court sous traitement) chez ces deux patients, les hémorragies post-traitement ont été multipliées en utilisant une distribution binomiale négative selon l'hypothèse prudente d'un TAH moyen de 20 (équivalent à des hémorragies pendant le traitement à la demande) avec un paramètre de dispersion plus important de 0,26 pour refléter une variabilité plus élevée des hémorragies sous traitement à la demande.
[c] Le TAH a été mesuré du mois 7 au mois 18 après la perfusion d'HEMGENIX, en s'assurant que cette période représentait l'expression du facteur IX à l'état d'équilibre du transgène.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : des études précliniques ont été amorcées avec un produit de thérapie génique utilisant le virus adéno-associé recombinant de sérotype 5 (rAAV5) exprimant le facteur IX de coagulation humain de type sauvage (rAAV5-hFIX). HEMGENIX (rAAV5co-hFIX-Padua) a ensuite été développé à partir du rAAV5-hFIX par l'introduction d'un changement de 2 nucléotides dans le transgène du facteur IX humain, générant ainsi la variante Padua du facteur IX, qui existe à l'état naturel et qui présente une activité significativement augmentée.

HEMGENIX et son prédécesseur ont été administrés par voie intraveineuse à des souris et à des primates non humains (PNH) afin de déterminer la biodistribution et le potentiel de toxicité. Une distribution préférentielle proportionnelle à la dose dans le foie a été confirmée pour les deux vecteurs et leur expression transgénique. Les deux produits ont été bien tolérés et n'ont pas été associés à des effets indésirables pendant une période de suivi de 3 ou 6 mois, respectivement. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie à la dose la plus élevée testée chez les PNH de 9×10^{13} cg/kg de pc, ce qui est environ 5 fois supérieur à la dose recommandée d'HEMGENIX chez l'humain de 2×10^{13} cg/kg de pc.

Une souris en bonne santé sur 10 ayant reçu 5×10^{13} cg/kg d'HEMGENIX et le prédécesseur d'HEMGENIX a développé un thrombus pulmonaire 13 semaines après l'administration. Ce niveau de dose est 2,5 fois plus élevé que le niveau de dose recommandé pour HEMGENIX. Dans une étude de suivi chez des primates non humains (HPN), aucun événement thrombotique pulmonaire n'a été observé à une dose de 9×10^{13} cg/kg, ce qui est 4,5 fois supérieur à la dose recommandée pour HEMGENIX. Cependant, comparativement aux témoins concomitants, un temps de prothrombine prolongé, une diminution du temps de céphaline activée et une diminution de la fréquence cardiaque ont été observés chez les PNH ayant reçu 9×10^{13}cg/kg d'HEMGENIX au cours de l'étude de 26 semaines.

Génotoxicité : les risques génotoxiques et liés à la reproduction ont été évalués avec le rAAV5-hFIX. L'analyse du site d'intégration dans l'ADN génomique de l'hôte a été effectuée sur des tissus hépatiques de souris et de PNH ayant reçu des injections de rAAV5-hFIX à une dose pouvant atteindre $2{,}3 \times 10^{14}$ cg/kg de pc, correspondant à environ 10 fois la dose clinique chez l'humain. Un faible niveau d'ADN de rAAV5-hFIX intégré a été distribué dans le génome hôte sans intégration privilégiée dans les gènes associés à la médiation de la transformation maligne chez l'humain.

Carcinogenèse et mutagenèse : aucune étude de cancérogénicité ou de mutagénicité n'a été menée avec HEMGENIX.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : le risque de transmission germinale après l'administration de $2{,}3 \times 10^{14}$ cg/kg de pc de rAAV5-hFIX, c.-à-d. une dose environ 10 fois plus élevée que celle recommandée chez l'humain, a été évalué chez la souris. L'administration de rAAV5-hFIX a entraîné la présence d'ADN du vecteur détectable dans les organes reproducteurs et le sperme des animaux mâles. Cependant, après l'accouplement de ces souris avec des femelles n'ayant jamais été traitées, 6 jours après l'administration, l'ADN du vecteur rAAV5-hFIX n'a pas été détecté dans les tissus reproducteurs femelles ni dans les fœtus qui en étaient issus, ce qui indique un faible risque de transmission germinale paternelle.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

HEMGENIX[MD]

Étranacogène dézaparvovec

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prend **HEMGENIX**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des question au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **HEMGENIX**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert HEMGENIX :

Les personnes atteintes d'hémophilie B naissent avec une anomalie dans un gène et ne produisent pas assez d'une protéine connue sous le nom de facteur IX. Cette protéine est importante pour que le sang coagule et arrête tout saignement. Sans traitement, les personnes atteintes d'hémophilie B tomberont malades en raison de saignements. HEMGENIX est administré pour aider les patients atteints d'hémophilie B à fabriquer suffisamment de la protéine du facteur IX fonctionnelle pour arrêter les saignements.

Comment fonctionne HEMGENIX :

La substance active d'HEMGENIX est dérivée d'un virus qui ne cause pas de maladie chez l'humain. Ce virus ne peut pas se propager dans le corps, mais peut distribuer une copie du gène du facteur IX dans les cellules de l'organisme. Cela permet à l'organisme de produire la protéine du facteur IX et d'augmenter les taux de facteur IX fonctionnel dans le sang. Ce traitement est connu sous le nom de thérapie génique et la protéine du facteur IX produite aidera le sang à coaguler plus normalement et contribuera à prévenir ou réduire les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.

Les ingrédients de HEMGENIX sont :

Ingrédient médicinal : étranacogène dézaparvovec.

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour injection, phosphate disodique, polysorbate 20, saccharose.

Ce médicament contient des vecteurs viraux adéno-associés recombinants.

HEMGENIX se présente sous la ou les formes posologiques suivantes :

Chaque fiole d'HEMGENIX contient 1×10^{13} copies du génome (cg)/ml d'étranacogène dézaparvovec.

HEMGENIX est une suspension pour perfusion intraveineuse.

HEMGENIX est une solution limpide et incolore. Après dilution, la solution HEMGENIX est limpide et incolore.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules, une opacité ou une décoloration.

N'utilisez pas HEMGENIX dans les cas suivants :

Vous êtes allergique à l'étranacogène dézaparvovec ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament. Si ce qui précède s'applique à vous ou si vous n'êtes pas certain de ce qui précède, veuillez en discuter avec votre professionnel de la santé avant de recevoir HEMGENIX.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir HEMGENIX, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, y compris si vous :

- avez une infection;
- avez ou avez eu des problèmes de foie ou de rein;
- prévoyez d'avoir des enfants.

Pour votre sécurité personnelle, le traitement par HEMGENIX sera administré sous la supervision de votre professionnel de la santé dans un contexte clinique.

Avant le traitement par HEMGENIX

Votre professionnel de la santé effectuera plusieurs analyses **avant** que vous receviez le traitement par HEMGENIX.

- Tests sanguins de dépistage des anticorps : votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour vérifier la présence de certains anticorps (protéines) avant le traitement par HEMGENIX, notamment :
  - Des analyses de sang pour vérifier la quantité d'anticorps dans votre sang dirigés contre le type de virus utilisé pour fabriquer HEMGENIX. Si vous avez trop de ces anticorps, vous ne recevrez pas HEMGENIX.
  - Des analyses de sang pour vérifier la présence d'anticorps dans votre sang dirigés contre la protéine du facteur IX humain (inhibiteurs du facteur IX). Si vous obtenez un résultat positif au test de dépistage de ces anticorps, un autre test sera effectué environ deux semaines plus tard. Si les résultats de l'analyse initiale et de la seconde analyse sont positifs, vous ne recevrez pas HEMGENIX.
- Santé du foie : si votre santé hépatique est mauvaise, vous pourriez ne pas recevoir HEMGENIX. Votre professionnel de la santé vérifiera l'état de santé de votre foie avant de commencer le traitement par HEMGENIX et procédera aux examens suivants :
  - Analyses de sang pour vérifier le taux d'enzymes du foie dans le sang;
  - Échographie du foie;
  - Des examens pour vérifier la présence de lésions cicatricielles ou d'un épaississement du foie (examen d'élastographie).

Pendant ou peu de temps après la perfusion d'HEMGENIX

Votre professionnel de la santé vous surveillera **pendant ou peu de temps après** la perfusion d'HEMGENIX.

- Réactions liées à la perfusion : des effets secondaires liés à la perfusion peuvent survenir pendant ou peu de temps après l'administration de la perfusion d'HEMGENIX (goutte à goutte). Votre

professionnel de la santé vous surveillera pendant la perfusion d'HEMGENIX et pendant au moins 3 heures après l'administration d'HEMGENIX.
- Les symptômes de tels effets secondaires sont énumérés à la section intitulée « Effets secondaires possibles de l'utilisation d'HEMGENIX ». Informez immédiatement votre professionnel de la santé ou un membre du personnel infirmier si vous présentez ces symptômes ou tout autre symptôme pendant la perfusion ou peu de temps après celle-ci.
- Selon vos symptômes, votre perfusion pourrait être ralentie ou interrompue. Si la perfusion est interrompue, elle pourra être redémarrée à un débit plus lent lorsque la réaction à la perfusion aura disparu. Votre professionnel de la santé pourrait également envisager de vous administrer un autre médicament (corticostéroïdes) pour prendre en charge la réaction à la perfusion.

Après le traitement par HEMGENIX

Après le traitement par HEMGENIX, votre professionnel de la santé continuera de surveiller votre état de santé. Il est **important** que vous **discutiez du calendrier de ces analyses de sang** avec votre professionnel de la santé afin de pouvoir les effectuer au besoin.

- Enzymes du foie : HEMGENIX déclenchera une réponse au sein de votre système immunitaire qui pourrait entraîner une augmentation du taux de certains enzymes du foie dans le sang appelés transaminases (transaminite). Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement vos taux d'enzymes du foie pour s'assurer que le médicament fonctionne comme il le devrait :
  - Au cours des 3 premiers mois, vous ferez l'objet d'analyses de sang une fois par semaine pour surveiller vos taux d'enzymes du foie.
    - Si vous présentez une augmentation des enzymes du foie, vous pourriez devoir vous prêter à des analyses de sang plus fréquentes pour en vérifier les taux jusqu'à ce qu'ils reviennent à la normale. Vous pourriez également devoir prendre un autre médicament (corticostéroïdes) pour prendre en charge ces effets secondaires.
    - Votre professionnel de la santé pourrait également effectuer d'autres analyses pour exclure d'autres causes d'augmentation des enzymes du foie, au besoin, en consultation avec un professionnel de la santé expérimenté dans les maladies du foie (hépatologue).
  - Votre professionnel de la santé répétera les analyses des enzymes du foie tous les trois mois à partir du mois 4 jusqu'à un an après l'administration d'HEMGENIX pour continuer à surveiller la santé de votre foie. Au cours de la deuxième année suivant l'administration d'HEMGENIX, votre professionnel de la santé effectuera un suivi de vos enzymes du foie tous les 6 mois. Après la deuxième année, votre professionnel de la santé vérifiera vos enzymes du foie chaque année pendant au moins 5 ans après l'administration d'HEMGENIX.

- Taux de facteur IX : votre professionnel de la santé vérifiera régulièrement les taux de facteur IX pour déterminer si le traitement par HEMGENIX a réussi.
  - Au cours des 3 premiers mois, au moins, après l'administration d'HEMGENIX, vous ferez l'objet d'analyses de sang une fois par semaine pour surveiller les taux de facteur IX.

Arrêt d'autres traitements contre l'hémophilie B
Après l'utilisation d'HEMGENIX, consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devriez arrêter vos autres traitements contre l'hémophilie B, ou quand les arrêter, puis élaborez un plan de traitement décrivant ce qu'il faut faire en cas d'intervention chirurgicale, de traumatisme, de

saignement ou pour toute intervention qui augmenterait votre risque d'hémorragie. Il est important de continuer à surveiller votre état de santé et de **respecter vos** visites chez le professionnel de la santé. Discutez de la nécessité de prendre d'autres médicaments pour prendre en charge votre hémophilie B ou de tout effet secondaire du traitement que vous pourriez présenter.

Risque de cancer du foie (carcinogénicité hépatocellulaire)

- HEMGENIX s'insérera dans les cellules de votre organisme et pourrait éventuellement s'insérer dans votre ADN. Cela pourrait contribuer à un risque de cancer, comme le cancer du foie. Bien que cela n'ait pas encore été signalé, cela demeure possible en raison de la nature du médicament. Vous devriez donc en discuter avec votre médecin.
- Si vous êtes un patient présentant des facteurs de risque de cancer du foie (vous présentez une cirrhose du foie, des lésions cicatricielles et un épaississement du foie, une hépatite B, une hépatite C ou une stéatose hépatique), votre professionnel de la santé surveillera votre santé hépatique chaque année pendant au moins 5 ans après l'administration d'HEMGENIX et procédera aux examens suivants :
  - échographie du foie;
  - analyses de sang annuelles pour vérifier l'augmentation des protéines (alpha-fœtoprotéine).

Éviter les dons de sang et les dons d'organes destinés aux greffes
Afin de s'assurer que l'ADN d'HEMGENIX n'est pas transféré de vous à une autre personne, vous ne pourrez pas faire don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules après avoir été traité par HEMGENIX.

Autres mises en garde à connaître :
- Enfants et adolescents : HEMGENIX n'est pas recommandé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans.
- Grossesse, allaitement et fertilité : HEMGENIX n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes et il n'existe aucune donnée concernant HEMGENIX chez les femmes enceintes ou qui allaitent.
- Conduite de véhicules et utilisation de machines : certains effets secondaires d'HEMGENIX peuvent affecter votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Vous devez attendre que les effets secondaires disparaissent avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.
- Excrétion et contraception :
  - la substance active d'HEMGENIX peut être excrétée par le sang, le sperme et d'autres déchets organiques, un processus appelé « excrétion ».
  - Il est recommandé que vous et votre partenaire de sexe féminin utilisiez une méthode de contraception barrière appropriée pendant 2 ans à compter du traitement afin d'empêcher le transfert de l'ADN d'HEMGENIX à la descendance.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

- Les interactions entre HEMGENIX et d'autres médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine alternative n'ont pas été établies.

Comment utiliser HEMGENIX :

- HEMGENIX vous sera administré à l'hôpital sous la direction d'un professionnel de la santé expérimenté et formé dans le traitement de l'hémophilie.
- HEMGENIX vous sera administré **une seule fois** par perfusion lente (goutte à goutte) dans une veine après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (solution saline normale).
- Aucun ajustement **posologique ne** sera permis pour les affections médicales.
- Si vous avez des questions sur l'utilisation d'HEMGENIX, posez-les à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient, en fonction de votre poids corporel.

La dose est de 2×10^{13} copies du génome par kg de poids corporel, l'unité par laquelle on mesure la dose d'HEMGENIX.

Surdose :

Il n'existe aucune donnée d'étude clinique concernant le surdosage d'HEMGENIX.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'HEMGENIX, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional, ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

HEMGENIX n'est administré qu'une seule fois.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'HEMGENIX :

Comme tout médicament, le présent médicament peut causer des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tout le monde.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez HEMGENIX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été observés dans le cadre d'études cliniques sur HEMGENIX :

Très courants (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10)

- Manque d'énergie (fatigue)
- Céphalées
- Maladie pseudogrippale (maladie semblable à la grippe)
- Augmentation des taux d'enzymes du foie dans le sang (alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase)

- Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, un enzyme (protéine) qui se trouve principalement dans le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques

Courants (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100)

- Étourdissements
- Maux de cœur (nausées)
- Sensation de malaise généralisé (malaise)
- Augmentation des taux sanguins de bilirubine (une substance de dégradation jaune des globules rouges qui n'est pas bien éliminée par le foie)

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Très fréquent			
Réactions liées à la perfusion (hypersensibilité, fièvre (pyrexie), réaction au site de perfusion, faible pression artérielle, frissons, battements de cœur rapides, difficulté à respirer, céphalées, étourdissements, prurit oculaire, rougeur de la peau (bouffées vasomotrices), douleur abdominale supérieure, urticaire, gêne thoracique)		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :

AdverseReporting@CSLBehring.com

Conservation :

Comme ce médicament sera administré dans un environnement clinique, le personnel clinique est responsable de l'entreposage adéquat du médicament avant et pendant son utilisation, ainsi que de son élimination appropriée. Les renseignements suivants sont destinés aux professionnels de la santé seulement.

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.
- Conserver les fioles dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière.
- Une fois dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection, HEMGENIX peut être conservé à une température comprise entre 15 °C et 25 °C dans la poche pour perfusion à l'abri de la lumière pendant une période maximale de 24 heures après la préparation de la dose.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette de la fiole et sur l'emballage après la mention « EXP ».

Contenu de l'emballage

HEMGENIX est disponible en fioles contenant 10 ml d'étranacogène dézaparvovec.

Le nombre total de fioles par emballage correspond aux exigences posologiques pour chaque patient, selon son poids corporel, et est indiqué sur l'emballage.

Pour en savoir plus sur HEMGENIX :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site

Web de Santé Canada : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html; le site Web du fabricant : https://www.cslbehring.ca/, ou en téléphonant au 1-866-773-7721.

Le présent feuillet a été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

Date d'approbation : 2025-05-16