

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).

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 35,2 mg de sodium par flacon (3,52 mg/mL) et 2,20 mg de polysorbate 20 par flacon (0,22 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 débuter 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 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 (voir rubrique 4.4).
- 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 capside 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, ainsi que des tests de laboratoire pour rechercher une infection active d'hépatite B et C. 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). Chez les patients atteints d'une infection active par le virus de l'hépatite B ou C, le traitement par etranacogene dezaparvovec doit être différé jusqu'à ce que l'infection ne soit plus active (voir rubrique 4.3).

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'etranacogene 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'etranacogene 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'etranacogene 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 chromométrique 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 ou hépatite C 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 détecter 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.

Excipients à effet notoire

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 ».

Polysorbate 20

Ce médicament contient 2,20 mg de polysorbate 20 par flacon (0.22 mg/mL). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Avant l'administration d'etranacogene dezaparavec, 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 dezaparavec, 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 dezaparavec n'ont pas été établies dans ces circonstances (voir rubrique 4.4).

Avant d'administrer etranacogene dezaparavec 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 dezaparavec, les médecins doivent tenir compte du fait qu'ils peuvent réduire l'efficacité d'etranacogene dezaparavec et augmenter le risque de réactions hépatiques plus graves, en particulier dans l'année qui suit l'administration d'etranacogene dezaparavec (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 dezaparavec, 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

La sécurité d'etranacogene dezaparavec a été évaluée dans les études cliniques menées chez 57 patients adultes ayant reçu une dose unique d'etranacogene dezaparavec par voie intraveineuse et suivis pendant une période de 5 ans (voir rubrique 5.1). Le Tableau 3 présente les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques conduits avec l'etranacogene dezaparavec. 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 dezaparavec

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable (Terme préférentiel)	Fréquence par patient
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	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 individuelles à la perfusion sont survenues chez 1 à 2 patients de manière fréquente (incidence de 1,8 à 3,5 %) dans les 24 heures après l'administration.

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 2×10^{13} cg/kg de poids corporel d'etranacogene dezaparavec dans les études cliniques

Augmentation des paramètres biologiques ^a	Nombre de patients (%) N = 57 ^f
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

^f Les données relatives aux événements indésirables proviennent de patients suivis jusqu'à deux ans après l'administration

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 survenue au cours du traitement

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 (voir rubrique 4.4). 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 (de 51 à 130 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.

Six mois après l'administration, aucune persistance d'une élévation des transaminases liée au traitement n'a été observée et aucun traitement par corticoïdes n'a été nécessaire.

Aucune hépatotoxicité retardée n'a été observée (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene 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 à la fin de l'étude (voir rubrique 5.1).

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 [le système national de déclaration](#) – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données issues des études cliniques concernant le surdosage avec l'etranacogene 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 2b conduite aux États-Unis et une étude multinationale de phase 3 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 3), qui ont reçu une dose intraveineuse unique de 2×10^{13} cg/kg de poids corporel d'etranacogene dezaparvovec et ont bénéficié d'un suivi de 5 ans.

Dans l'étude pivot de phase 3, 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 régulière 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 pour l'analyse primaire.

Cinquante patients ont complété le suivi à 5 ans.

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 3 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 régulière continue par facteur IX (voir Tableau 5). La réduction du TSA pour tous les types de saignements a été maintenue pendant 5 ans après l'administration (voir Tableau 5 et 6).

Tableau 5. Événements hémorragiques et taux de saignements annualisés

Nombre	Période initiale de ≥ 6 mois	7-18 mois après traitement	7-60 mois après traitement	Période initiale de ≥ 6 mois (N = 53)***	7-18 mois après traitement (N = 53)***	7-60 mois après traitement (N = 53)***
--------	-----------------------------------	----------------------------	----------------------------	---	--	--

	Population FAS (N = 54)	Population FAS (N = 54)	Population FAS (N = 54)			
Nombre de patients ayant présenté des saignements	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	34 (63,0%)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)	33 (62,3%)
Nombre de patients n'ayant présenté aucun saignement	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	20 (37%)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)	20 (37%)
Nombre de saignements, quels qu'ils soient	136	54	151	136	49	146
Nombre de personnes-années pour les événements hémorragiques	33,12	49,78	219,11	32,60	49,77	219,10
TSA** ajusté* (IC 95 %) pour les saignements, quels qu'ils soient	4,19 (3,22 ; 5,45)	1,51 (0,81 ; 2,82)	1,52 (0,71 ; 3,26)	3,89 (2,93 ; 5,16)	1,07 (0,63 ; 1,82)	0,96 (0,53 ; 1,76)
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 %) p=0,0002	63% (24% ; 82%) p=0,0035	-	72 % (57 % ; 83 %) p < 0,0001	75% (53% ; 87%) p<0,0001
Nombre de patients ayant présenté des saignements sévères ⁱ	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-	-	-
Nombre de patients ayant présenté des saignements très sévères ⁱ	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	0,53 p=0,0133	-	-	-

TSA ajusté pour les saignements intra-articulaires Valeur de p en situation unilatérale	2,35	0,51 p < 0,0001	0,35 p<0,0001	-	-	-
TSA ajusté pour les saignements traumatiques Valeur de p en situation unilatérale	2,09	0,62 p < 0,0001	0,43 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 ou mois 60, respectivement, 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.

ⁱ La sévérité d'un épisode hémorragique a été évaluée par le patient (auto-déclarée).

Tableau 6. Saignement total et TSA par an (Population FAS)

	Période initiale de ≥ 6 mois (N = 54)	Année 1 (N=54)	Année 2 (N=54)	Année 3 (N=53 ⁱ)	Année 4 (N=51 ⁱⁱ)	Année 5 (N=51 ⁱⁱ)
Patients ayant présenté des saignements	40 (74,1%)	23 (42,6%)	21 (38,9%)	14 (26,4%)	15 (29,4%)	12 (23,5%)
Patients n'ayant présenté aucun saignement	14 (25,9%)	31 (57,4%)	33 (61,1%)	39 (73,6%)	36 (70,6%)	39 (76,5%)
Saignements, quels qu'ils soient	136	55	48	37	22	18

TSA ajusté* (IC 95 %) pour les saignements, quels qu'ils soient	4,19 3,22 ; 5,45	1,33 0,84 ; 2,13	0,91 0,53 ; 1,56	0,83 0,39 ; 1,74	0,40 0,24 ; 0,67	0,40 0,23 ; 0,71
Réduction du TSA (de la période initiale à la période après traitement) IC de Wald à 95 % bilatéral Valeur de p en situation unilatérale**	-	66% 46% ; 79% p<0,0001	78% 65% ; 86% p<0,0001	80% 57% ; 90% p<0,0001	90% 83% ; 94% p<0,0001	90% 82% ; 94% 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 : 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).

**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.

ⁱ Les données de cette population incluent tous les patients traités à l'exception d'un patient décédé au 15^{ème} mois en raison d'une maladie concomitante non liée au traitement.

ⁱⁱ Les données de population incluent tous les patients ayant reçu la dose, à l'exception d'un patient décédé au 15^{ème} mois en raison d'une maladie concomitante non liée au traitement ; d'un patient ayant retiré son consentement et interrompu le suivi ; et d'un patient ayant subi une transplantation hépatique en raison d'une maladie concomitante non liée au traitement.

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 7). 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 7. Activité du facteur IX non contaminée² à 6, 12, 24 et 60 mois (population FAS ; dosage chronométrique en un temps [basé sur le TCA])

	Inclusion ¹ (N = 54) ²	6 mois après traitement (N = 51) ²	12 mois après traitement (N = 50) ²	24 mois après traitement ⁵ (N = 50) ²	60 mois après traitement ⁵ (N = 48) ²
Moyenne % (écart type)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,66 (18,96)	36,09 (15,68)
Médiane % (min ; max)	1,0 (1,0 ; 2,0)	37,30 (8,2 ; 97,1)	39,90 (5,9 ; 113,0)	33,85 (4,7 ; 99,2)	35,45 (5,5 ; 74,5)
Variation par rapport	s.o.	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,13 (2,325)	33,98 (2,213)

à l'inclusion Moyenne (erreur type) des MC ³ IC 95 % Valeur de p en situation unilatérale ⁴		31,41 ; 40,95 p < 0,0001	34,01 ; 43,60 p < 0,0001	29,57 ; 38,69 p < 0,0001	29,63, 38,32 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, 2 patients décédés respectivement au 15^{ème} et au 55^{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, 1 patient ayant subi une transplantation hépatique en raison d'une maladie concomitante non liée au traitement et 2 patients qui présentaient une contamination par facteur IX exogène. Par conséquent, les données de cette population incluaient 54 à 47 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 les mois 24 et 60, 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 d'activité de facteur IX stables de 6 mois jusqu'à la fin de l'étude chez 49 des 50 patients ayant terminé l'étude (voir rubrique 5.1). 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 8 ans (voir rubrique 5.3).

Dans l'étude de phase 2b, les niveaux d'activité du facteur IX obtenus après le traitement par etranacogene dezaparvovec chez les 3 patients inclus sont restés stables entre 6 mois et la fin de l'étude, tels que mesurés à 5 ans après l'administration.

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 8). 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 8. 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)	35,60 (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 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1 ; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62 ; 36,08	< 0,0001
Mois 60	15	30,34 (14,54)	30,90 (8,0 ; 57,1)	26,73 (4,080)	18,71 ; 34,75	<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 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7 ; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64 ; 43,16	< 0,0001
Mois 60	33	38,71 (15,68)	36,40 (5,0 ; 74,5)	37,56 (2,776)	32,11 ; 43,01	<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.

[#]Non contaminé : 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, 2 patients décédés respectivement au 15^{ème} et au 55^{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, 1 patient ayant subi une transplantation hépatique en raison d'une maladie concomitante non liée au traitement et 2 patient qui présentait une contamination par facteur IX exogène. Par conséquent, les données de cette population incluait 54 à 47 patients avec un prélèvement non contaminé.

L'étude a également démontré la supériorité d'etranacogene dezaparvovec à 18 mois après traitement par rapport à la prophylaxie régulière par facteur IX exogène pendant la période initiale (voir Tableau 9). 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 9).

Tableau 9. 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)	7-60 mois après traitement Population FAS (N = 54)
Nombre de patients ayant présenté des saignements traités par facteur IX	37 (68,5 %)	15 (27,8 %)	24 (44,4 %)
Nombre de saignements traités par facteur IX	118	30	96
TSA ajusté (IC 95 %) pour les saignements traités par facteur IX	3,65 (2,82 ; 4,74)	0,84 (0,41 ; 1,73)	1,82 (0,64 ; 5,19)
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	0,5 (0,18; 1,40) p<0,0943
TSA ajusté (IC 95 %) pour les saignements spontanés traités par facteur IX	1,34 (0,87 ; 2,06)	0,45 (0,15 ; 1,39)	0,53 (0,20 ; 1,37)
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	0,35 (0,13 ; 0,88) p=0,0133
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)	0,35 (0,18 ; 0,68)
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	0,15 (0,08 ; 0,28) 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

Entre le 7^{ème} et le 60^{ème} mois après le traitement, le TSA pour les épisodes hémorragiques traités par facteur IX est resté réduit de 50 % par rapport à la période initiale (voir tableau 9).

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 régulière 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 régulière continue par facteur IX. Entre le 24^{ème} et le 60^{ème} mois, un patient est revenu à une prophylaxie continue régulière par facteur IX. Sur 54 patients, 51 (94,4 %) sont restés sans prophylaxie continue régulière par facteur IX du 21^{ème} jour jusqu'à la fin de la période de suivi, ce qui démontre un effet thérapeutique durable avec une réduction de la charge de traitement.

Globalement, des résultats similaires ont été observés à 24 et 60 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 5 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 5 ans après traitement. Les 3 patients ont démontré des augmentations cliniquement pertinentes de l'activité du facteur IX et ont arrêté leur prophylaxie substitutive régulière par facteur IX sur la période de 5 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) quantitative 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 infectieux est présent.

Dans l'étude de phase 3, 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. 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 (n=9 incluant 2 patients sans échantillon).

Si l'on considère les résultats d'excrétion obtenus avec les 2 derniers échantillons consécutifs disponibles, en tenant compte des échantillons manquants, 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.

Au 60^{ème} mois, la clairance de l'ADN du vecteur, selon la définition et en tenant compte des échantillons manquants, a été confirmée dans le sang chez 90,7 % (49/54) des patients et dans le sperme chez 83,3 % (45/54) des patients.

Le délai médian jusqu'à l'absence d'excrétion était de 52,6 semaines dans le sang et de 43,7 semaines dans le sperme 60 mois après le traitement.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Patients insuffisants rénaux

Dans l'étude de phase 3, 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'étranacogene 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 3, 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 humaine 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'étranacogene dezaparvovec utilisée chez l'être humain de 2×10^{13} cg/kg de poids corporel.

La biodistribution d'étranacogene 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

36 mois

Hemgenix est fourni décongelé et conservé au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) (voir rubrique 6.4). La durée totale de conservation de 36 mois comprend jusqu'à 34 mois de stockage congelé chez le fabricant et jusqu'à 2 mois de stockage au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) après décongélation.

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.

N'utilisez pas Hemgenix après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur après la mention « EXP ».

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. Ne pas exposer l'etranacogene dezaparvovec à la lumière d'une lampe de désinfection à rayonnement ultraviolet.
3. Le(s) flacon(s) d'etranacogene dezaparvovec ne doi(ven)t être utilisé(s) qu'une seule fois (flacon[s] à usage unique).
4. 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.

Exemple de calcul pour un patient de 72kg :

Poids du patient	Dose d'etranacogene dezaparvovec (mL) = poids du patient $\times$ 2	Nombre de flacons * requis = dose d'etranacogene dezaparvovec (mL) divisée par 10, puis arrondie à l'entier supérieur du nombre de flacon.
72 kg	144 mL	15

*Le volume total de la dose d'etranacogene dezaparvovec à diluer pour le patient peut être inférieur au volume total des flacons requis.

Le poids corporel du patient utilisé pour le calcul de la dose doit être arrondi au kilogramme entier le plus proche.

Exemple :

Pour un patient pesant entre 72,1 kg et 72,4 kg, utiliser 72 kg.

Pour un patient pesant entre 72,5 kg et 72,9 kg, utiliser 73 kg.

5. Etranacogene dezaparvovec doit être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant l'administration.
 - Avant la dilution, inspecter chaque flacon d'etranacogene dezaparvovec.
 - o Si des particules, une opacité ou une décoloration sont visibles, ne pas utiliser le(s) flacon(s).
 - Agiter délicatement les flacons, 3 tours (environ 10 secondes) pour homogénéiser la suspension d'etranacogene dezaparvovec.
 - o Pour éviter la formation de mousse, ne pas secouer le(s) flacon(s) d'etranacogene dezaparvovec.
 - 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 $\geq$ 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.
 - Prélever l'etranacogene dezaparvovec de chaque flacon à l'aide d'une aiguille de 20 G et d'une seringue.
 - 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.
6. 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.
7. Retourner délicatement la (les) poche(s) de perfusion au moins 3 fois (environ 10 secondes) pour mélanger la solution et garantir une répartition homogène du produit dilué.
8. Pour éviter la formation de mousse :
 - Ne pas agiter la (les) poche(s) de perfusion préparée(s).
 - Ne pas utiliser d'aiguille-filtre pendant la préparation d'etranacogene dezaparvovec.
9. 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 %).
10. 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.
11. 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.

12. Ne pas perfuser la solution diluée d'etranacogene dezaparvovec dans la même ligne de perfusion que d'autres produits.
13. Ne pas utiliser de voie centrale.

Administration

14. 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.
15. 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.
16. Utiliser un filtre intégré (en ligne) de 0,2 µm en polyéthersulfone (PES).
17. 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.
18. 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).
19. 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 dezaparvovec 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 dezaparvovec 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 dernier renouvellement : 16 Janvier 2026

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-
AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Genezen MA, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché de Hemgenix dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir, avec l'autorité nationale compétente, du contenu et du format du programme éducatif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où Hemgenix est commercialisé, tous les professionnels de santé et patients/aidants qui sont à même de prescrire, d'utiliser ou de superviser l'administration de Hemgenix ont accès aux/disposent des kits pédagogiques suivants. Ces kits seront traduits dans la langue locale afin de garantir la compréhension, par les médecins et les patients, des mesures proposées de réduction du risque :

- Support pédagogique destiné aux médecins
- Dossier d'information du patient.

Le Support pédagogique destiné aux médecins comporte :

- Le Guide à l'usage des professionnels de santé ;
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit ;
- Le Guide à l'usage des patients/aidants ;
- La Carte patient.

Le Dossier d'information du patient comporte :

- Le Guide à l'usage des patients/aidants ;
- La Carte patient ;
- La notice patient.

Messages clés du Guide à l'usage des professionnels de santé :

- Informer le patient du risque important identifié d'hépatotoxicité et des risques importants potentiels de transmission horizontale et de la lignée germinale, de développement des inhibiteurs du facteur IX, de malignité liée à l'intégration du génome du vecteur et de thromboembolie, et fournir des informations détaillées sur la façon de réduire ces risques.
- Avant de prendre toute décision concernant le traitement, le professionnel de santé doit discuter des risques, bénéfices et incertitudes de Hemgenix avec le patient lorsque Hemgenix est envisagé comme option thérapeutique, notamment :
 - Que l'utilisation de Hemgenix requiert, dans certains cas, une administration concomitante de corticostéroïdes afin de prendre en charge les atteintes du foie que pourrait provoquer ce médicament. Cela nécessite de surveiller de façon adéquate la fonction hépatique des patients et d'éviter l'utilisation concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques, afin de réduire le risque d'hépatotoxicité et de diminution éventuelle de l'efficacité d'Hemgenix.
 - Que des taux élevés d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants peuvent réduire l'efficacité du traitement par Hemgenix; le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants doit être évalué avant le traitement par Hemgenix.
 - Qu'il existe une possibilité de ne pas répondre au traitement par Hemgenix. Les patients qui ne répondent pas au traitement restent exposés aux risques à long terme.
 - Que l'effet du traitement à long terme ne peut pas être prédit.
 - Qu'il n'est pas prévu de réadministrer le médicament aux patients qui ne répondent pas au traitement ou n'y répondent plus.
 - Que les patients doivent être testés pour les inhibiteurs de facteur IX afin de surveiller le développement d'inhibiteurs de facteurs IX.
 - Rappeler aux patients l'importance de s'inscrire dans un registre pour le suivi des effets à long terme.
 - Le professionnel de santé doit fournir le guide patient et la carte patient au patient.

Messages clés du Guide à l'usage des patients/aidants :

- Importance de bien comprendre les bénéfices et les risques du traitement par Hemgenix, ce qui est connu et ce qui n'est pas encore connu sur les effets à long terme, liés à la fois à la sécurité et l'efficacité.
- Par conséquent, avant de prendre toute décision concernant le traitement, le médecin devra discuter avec le patient des éléments suivants :
 - Que des corticostéroïdes devront être administrés, dans certains cas, après l'administration de Hemgenix afin de soulager les atteintes du foie pouvant être

provoquées par ce médicament, et que le médecin devra s'assurer que les patients sont disponibles pour des tests sanguins réguliers visant à contrôler la réponse à Hemgenix et à évaluer le bilan hépatique.

Les patients doivent informer le professionnel de santé de la prise concomitante de corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs. Si le patient ne peut pas prendre de corticostéroïdes, le médecin peut lui recommander d'autres médicaments afin de prendre en charge ses problèmes hépatiques.

- Qu'une immunité préexistante importante contre le vecteur peut réduire l'efficacité de Hemgenix ; il est demandé d'évaluer le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants des patients avant le traitement par Hemgenix.
- Que certains patients peuvent ne pas répondre au traitement par Hemgenix. Les patients qui ne répondent pas au traitement restent exposés aux risques à long terme.
- Détailler comment reconnaître le risque potentiel de transmission horizontale et de la lignée germinale, de développement des inhibiteurs du facteur IX, de malignité liée à l'intégration du génome du vecteur et de thromboembolie et comment limiter ces risques par une surveillance régulière telle que recommandée par les médecins, y compris et comprenant que :
 - Le patient doit immédiatement recourir à un avis médical en cas de symptômes évoquant un événement thromboembolique.
 - Les patients de sexe masculin en âge de procréer et leurs partenaires de sexe féminin doivent utiliser une contraception mécanique pendant un an après le traitement de Hemgenix.
 - Que Hemgenix possède un vecteur viral et qu'il peut être associé à un risque accru de tumeur maligne. Une surveillance hépatique régulière pendant au moins 5 ans après le traitement par Hemgenix est nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire.
 - Le patient ne doit pas donner de sang, de sperme, d'organes, de tissus, ni de cellules à des fins de greffe.
- Que le patient reçoive une carte patient qu'il devra présenter à tout médecin ou infirmier à chaque rendez-vous médical.
- L'importance de participer au registre des patients pour une surveillance à long terme de 15 ans.

Messages clés de la Carte patient :

- Cette carte est destinée à informer les professionnels de santé que le patient a reçu Hemgenix pour une hémophilie B.
- Le patient doit présenter la carte patient au médecin ou à l'infirmier à chaque rendez-vous médical.
- Le patient doit consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes évoquant un événement thromboembolique
- Le patient doit réaliser des analyses de sang et examens réguliers conformément aux instructions de son médecin
- La carte doit avertir les professionnels de santé que le patient est susceptible de suivre une corticothérapie visant à limiter le risque d'hépatotoxicité lié à Hemgenix.

• Obligation de conduire des mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme d'etranacogene dezaparvovec chez des patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère (déficit congénital en facteur IX) sans antécédent d'inhibiteur du facteur IX, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final d'analyse basées sur les données d'un registre conformément à un protocole convenu.	31 Décembre 2044

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a(4) du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme d'etranacogene dezaparvovec chez des patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère (déficit congénital en facteur IX) sans antécédent d'inhibiteur du facteur IX, quel que soit le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport d'analyse intermédiaire de suivi d'un an après le recrutement des 50 premiers patients dans l'étude CSL222_4001.	31 Décembre 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Hemgenix 1 x 10¹³ copies de génome/mL, solution à diluer pour perfusion
etranacogene dezaparvovec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL d'etranacogene dezaparvovec contient 1 x 10¹³ copies de génome.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, polysorbate 20, chlorure de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, hydrogénophosphate de sodium, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 mL x (nombre de flacons pour traiter le patient)

Emballage spécifique au patient contenant une quantité suffisante de flacons pour chaque patient

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS
OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.
Éliminer conformément aux directives locales en vigueur en matière de déchets pharmaceutiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Allemagne

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

EU/1/22/1715/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hemgenix 1×10^{13} copies de génome/mL, solution à diluer stérile
etranacogene dezaparvovec
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Hemgenix 1 x 10¹³ copies de génome/mL, solution à diluer pour perfusion etranacogene dezaparvovec

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Votre médecin vous remettra une carte patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions qu'elle contient.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Hemgenix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Hemgenix
3. Comment Hemgenix est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hemgenix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hemgenix et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Hemgenix et dans quels cas est-il utilisé

Hemgenix est un produit de thérapie génique qui contient la substance active etranacogene dezaparvovec. Un produit de thérapie génique agit en délivrant un gène dans l'organisme pour corriger une anomalie génétique.

Hemgenix est utilisé pour le traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les adultes qui ne sont pas porteurs et n'ont pas d'antécédents d'inhibiteurs (anticorps neutralisants) dirigés contre la protéine facteur IX.

Les personnes atteintes d'hémophilie B sont nées avec une forme altérée d'un gène nécessaire pour fabriquer le facteur IX, une protéine essentielle pour que le sang forme des caillots et arrête ainsi les saignements. Les personnes atteintes d'hémophilie B ont des taux insuffisants de facteur IX et sont sujettes à des épisodes de saignements internes ou externes.

Comment agit Hemgenix

La substance active de Hemgenix est basée sur un virus qui ne provoque pas de maladie chez les humains. Ce virus a été modifié afin de ne pas pouvoir se propager dans l'organisme, mais de pouvoir délivrer une copie du gène du facteur IX dans les cellules du foie. Cela permet au foie de produire la protéine facteur IX et d'augmenter les taux de facteur IX fonctionnel dans le sang. Cela aide le sang à coaguler plus normalement et évite ou réduit les épisodes de saignements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Hemgenix

Hemgenix ne doit jamais être administré

- Si vous êtes allergique à l'étranacogene dezaparvovec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous souffrez d'une infection active, à savoir soit une infection aiguë (à court terme), soit une infection chronique (à long terme) qui n'est pas contrôlée par des médicaments.
- Si votre foie ne fonctionne pas correctement en raison d'une fibrose hépatique avancée (formation de tissu cicatriciel et épaissement) ou d'une cirrhose (formation de tissu cicatriciel en raison d'une atteinte hépatique de longue durée).

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne, ou en cas de doute concernant l'un de ces cas, adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Hemgenix.

Avertissements et précautions

Avant le traitement par Hemgenix

Votre médecin réalisera plusieurs tests **avant** l'administration du traitement par Hemgenix.

Recherche d'anticorps dans le sang

Votre médecin réalisera des analyses de sang afin de rechercher la présence de certains anticorps (protéines) avant le traitement par Hemgenix, notamment :

- Des analyses de sang pour rechercher la présence dans votre sang d'anticorps dirigés contre la protéine facteur IX humaine (inhibiteurs du facteur IX).
Si le test de recherche de ces anticorps est positif, un autre test sera réalisé environ 2 semaines plus tard. Si les résultats de ces deux tests sont positifs, Hemgenix ne doit pas être administré.
- Des analyses de sang pour déterminer la quantité dans votre sang d'anticorps dirigés contre le type de virus utilisé pour fabriquer Hemgenix pourront également être effectuées.

Etat de santé du foie

Pour décider si ce médicament est adapté à votre cas, votre médecin vérifiera l'état de votre foie avant de commencer le traitement par Hemgenix et réalisera :

- Des analyses de sang pour déterminer le taux d'enzymes hépatiques dans votre sang
- Des analyses de sang pour déterminer la présence d'une infection active du foie (Hépatite B et C)
- Une échographie de votre foie
- Une élastographie afin d'évaluer la formation de tissu cicatriciel ou d'un épaissement du tissu de votre foie.

Pendant ou peu après la perfusion de Hemgenix

Votre médecin vous surveillera **pendant ou juste après** la perfusion de Hemgenix.

Réactions liées à la perfusion

Des effets indésirables liés à la perfusion peuvent survenir pendant ou juste après la perfusion (goutte-à-goutte) de Hemgenix. Votre médecin vous surveillera pendant la perfusion de Hemgenix et pendant au moins 3 heures après.

- Les symptômes de ces effets indésirables sont indiqués à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ». Prévenez **immédiatement** votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces symptômes ou d'autres symptômes pendant ou juste après la perfusion.
- En fonction de vos symptômes, votre perfusion pourra être ralentie ou interrompue. Si la perfusion est interrompue, celle-ci pourra être redémarrée à un débit plus faible une fois la réaction à la

perfusion résolue. Votre médecin pourra également envisager de vous donner des corticostéroïdes (par ex. prednisolone ou prednisone) pour aider à traiter la réaction à la perfusion.

Après le traitement par Hemgenix

Après le traitement par Hemgenix, votre médecin continuera à contrôler votre état de santé.

Il est **important** que vous discutiez avec votre médecin **du moment auquel ces tests sanguins** doivent être pratiqués afin qu'ils puissent être effectués selon les besoins.

Enzymes hépatiques

Hemgenix va déclencher une réponse de votre système immunitaire qui pourrait conduire à une augmentation du taux de certaines enzymes hépatiques dans votre sang, appelées transaminases (transaminite). Votre médecin surveillera régulièrement vos taux d'enzymes hépatiques pour s'assurer que le médicament fonctionne comme il se doit :

- Au cours des 3 premiers mois, au moins, après avoir reçu Hemgenix, vous ferez des analyses de sang une fois par semaine pour surveiller vos taux d'enzymes hépatiques.
 - En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, vous serez amené à faire des analyses de sang plus fréquemment pour contrôler les taux de vos enzymes hépatiques, jusqu'à ce qu'ils reviennent à la normale. Vous devrez peut-être également prendre un autre médicament (corticostéroïdes) pour gérer ces effets indésirables.
 - Votre médecin pourra également réaliser des tests supplémentaires afin d'exclure d'autres causes de l'augmentation de vos enzymes hépatiques, si nécessaire, en concertation avec un médecin expérimenté dans les maladies du foie.
- Votre médecin répètera les tests de dosage de vos enzymes hépatiques tous les trois mois à partir du 4^{ème} mois jusqu'à un an après l'administration de Hemgenix afin de continuer à surveiller l'état de votre foie. Au cours de la deuxième année suivant l'administration de Hemgenix, votre médecin contrôlera vos enzymes hépatiques tous les six mois. Après la deuxième année, votre médecin contrôlera vos enzymes hépatiques une fois par an pendant au moins 5 ans après l'administration de Hemgenix.

Taux de facteur IX

Votre médecin contrôlera régulièrement votre taux de facteur IX pour voir si votre traitement par Hemgenix a fonctionné.

- Pendant au moins les 3 premiers mois suivant l'administration de Hemgenix, vous ferez des analyses de sang une fois par semaine pour surveiller votre taux de facteur IX.
- Votre médecin répètera ces analyses tous les trois mois à partir du 4^{ème} mois jusqu'à 1 an après l'administration de Hemgenix pour continuer à surveiller votre taux de facteur IX. Au cours de la deuxième année suivant l'administration de Hemgenix, votre médecin contrôlera votre taux de facteur IX tous les six mois. Ensuite, votre médecin fera un contrôle une fois par an pendant au moins 5 ans après l'administration de Hemgenix.
- Si vous présentez une augmentation des enzymes hépatiques ou que vous avez besoin d'un autre médicament (par ex. corticostéroïdes), vous ferez des analyses de sang plus fréquemment pour contrôler votre taux de facteur IX, jusqu'à ce que vos enzymes hépatiques reviennent à la normale ou que vous arrêtiez de prendre votre médicament supplémentaire.

Utilisation d'autres traitements contre l'hémophilie

Après l'administration de Hemgenix, demandez à votre médecin si ou quand vous devez arrêter vos autres traitements contre l'hémophilie afin d'établir un plan de traitement indiquant ce que vous devez faire en cas d'intervention chirurgicale, de traumatisme, de saignements ou de toute autre procédure susceptible d'augmenter le risque de saignement. Il est très important de continuer votre surveillance et

vos visites chez votre médecin afin de déterminer si vous devez prendre d'autres traitements pour la prise en charge de votre hémophilie.

Anomalies de la coagulation du sang (événements thromboemboliques)

Après le traitement par Hemgenix, votre taux de protéine du facteur IX pourrait augmenter. Chez certains patients, il pourrait alors dépasser les valeurs normales pendant un certain temps.

- Des taux anormalement élevés de facteur IX peuvent entraîner une coagulation anormale de votre sang, augmentant ainsi le risque de caillots sanguins notamment dans les poumons (thromboembolie pulmonaire) ou dans un vaisseau sanguin de la jambe (thrombose veineuse ou artérielle). Ce risque théorique est faible par rapport aux sujets sains, en raison de votre anomalie innée au niveau de la cascade de la coagulation.
- Vous pouvez présenter un risque d'anomalies de la coagulation sanguine si vous avez des problèmes préexistants au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins (par ex. antécédents de maladie cardiaque [maladie cardiovasculaire], épaissement et durcissement des artères [artériosclérose], pression artérielle élevée [hypertension artérielle]) ou si vous êtes diabétique ou avez plus de 50 ans.
- Votre médecin fera régulièrement des analyses de sang pour rechercher toute anomalie potentielle au niveau du taux de facteur IX, en particulier si vous continuez de recevoir votre prophylaxie régulière par facteur IX (traitement substitutif par facteur IX) après l'administration de Hemgenix (voir également rubrique 3 « Comment Hemgenix est-il administré ? »).
- Consultez immédiatement votre médecin si vous observez des signes d'anomalies de la coagulation, notamment une douleur thoracique soudaine, un essoufflement, l'apparition soudaine d'une faiblesse musculaire, une perte de sensation et/ou d'équilibre, une diminution de la vigilance, des difficultés à parler ou un gonflement au niveau d'une ou des deux jambes.

Eviter les dons de sang et dons à des fins de greffe

La substance active de Hemgenix peut être temporairement excrétée par votre sang, votre sperme, votre lait maternel ou vos déchets corporels (voir également rubrique 2 « Grossesse, allaitement et fertilité »).

Pour s'assurer que des personnes non hémophiles B ne soient pas exposées à l'ADN de Hemgenix par le biais de ce processus d'excrétion dans votre organisme et/ou votre sperme, vous ne pourrez pas donner de sang, de sperme, d'organes, de tissus ni de cellules à des fins de greffe après avoir été traité par Hemgenix.

Patients immunodéprimés ou patients présentant une infection par le VIH ou une autre infection

Si vous avez des problèmes au niveau de votre système immunitaire (si vous êtes immunodéprimé[e]), que vous suivez ou allez suivre un traitement affaiblissant le système immunitaire, ou que vous avez une infection par le VIH ou une autre infection nouvelle ou récente, votre médecin décidera si vous pouvez recevoir Hemgenix.

Anticorps neutralisants dirigés contre la protéine facteur IX (inhibiteurs du facteur IX)

Les anticorps neutralisants dirigés contre la protéine facteur IX peuvent empêcher Hemgenix de fonctionner correctement. Votre médecin pourra réaliser des analyses de sang afin de rechercher ces anticorps, si vos saignements ne sont pas contrôlés ou s'ils réapparaissent après administration de Hemgenix (voir également rubrique 3 « Comment Hemgenix est-il administré ? »).

Recevoir à nouveau une thérapie génique dans le futur

Après avoir reçu Hemgenix, votre système immunitaire produira des anticorps dirigés contre l'enveloppe du vecteur AAV. On ne sait pas encore si, ou dans quelles conditions, le traitement par Hemgenix peut être répété. On ne sait pas non plus encore si, ou dans quelles conditions, il est possible d'avoir recours ultérieurement à une autre thérapie génique.

Risque de malignité potentiellement associé à Hemgenix

- Hemgenix va s'insérer dans les cellules de votre foie et pourrait éventuellement s'insérer dans l'ADN des cellules de votre foie ou l'ADN d'autres cellules de l'organisme. Par conséquent, Hemgenix pourrait être associé à un risque de cancer, notamment de cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). Bien qu'aucune étude clinique n'ait prouvé ce lien jusqu'à présent, cela reste possible étant donné la nature du médicament. Vous devriez donc en discuter avec votre médecin.
- Si vous présentez des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire (par ex. si vous avez une fibrose hépatique [formation de tissu cicatriciel et épaississement du foie], ou une hépatite B, hépatite C, une stéatose hépatique non alcoolique [NAFLD/NASH], ou si vous consommez trop d'alcool), votre médecin contrôlera régulièrement (par ex. une fois par an) l'état de votre foie pendant au moins 5 ans après l'administration de Hemgenix et il réalisera les tests suivants :
 - Une échographie hépatique annuelle et
 - Une analyse de sang annuelle pour vérifier l'augmentation éventuelle du taux d'alpha-fœtoprotéine.
- Après le traitement par Hemgenix, vous devriez être inclus(e) dans une étude de suivi afin d'évaluer la sécurité à long terme du traitement pendant 15 ans, le maintien de son efficacité ainsi que les effets indésirables pouvant être liés au traitement. En cas de cancer, votre médecin pourra prélever un échantillon de votre cancer (biopsie) pour déterminer si Hemgenix s'est introduit dans l'ADN des cellules.

Enfants et adolescents

Hemgenix n'a pas été étudié chez des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Hemgenix

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez des médicaments connus pour endommager le foie (médicaments hépatotoxiques), votre médecin pourra vous demander d'arrêter ce médicament pour que vous puissiez recevoir Hemgenix.

Grossesse, allaitement et fertilité

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Hemgenix chez la femme atteinte d'hémophilie B.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir Hemgenix.

- Le traitement par Hemgenix n'est pas recommandé chez la femme en âge de procréer. On ne sait pas encore si Hemgenix peut être utilisé en toute sécurité chez ces patientes car les effets sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus.
- Hemgenix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. On ne sait pas si ce médicament peut être nocif pour votre enfant à naître en cas d'administration pendant la grossesse.
- Hemgenix ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Utiliser une contraception et éviter toute grossesse chez la partenaire pendant une certaine durée

Lorsqu'un patient de sexe masculin a été traité par Hemgenix, celui-ci et tout partenaire de sexe féminin doivent éviter toute grossesse pendant une période de 12 mois. Vous devez utiliser une contraception efficace (par ex. une contraception mécanique, telle qu'un préservatif ou un diaphragme). Ceci afin de prévenir le risque théorique que le gène du facteur IX issu du traitement par Hemgenix reçu par le père se transmette à un enfant, avec des conséquences inconnues. Pour cette même raison, les patients de sexe masculin ne doivent pas donner leur sperme. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Hemgenix a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, une fatigue et des maux de tête temporaires sont survenus peu après la perfusion de Hemgenix. Si vous présentez ces signes, vous devez user de prudence jusqu'à ce que vous soyez certain(e) que Hemgenix ne peut pas nuire à votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Parlez-en à votre médecin.

Hemgenix contient du sodium et du potassium

- Ce médicament contient 35,2 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 1,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Hemgenix contient du polysorbate 20

- Ce médicament contient 2,20 mg de polysorbate 20 par flacon (0,22 mg/mL). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment Hemgenix est-il administré

Hemgenix vous sera administré dans un établissement hospitalier sous la direction d'un médecin expérimenté et formé dans le traitement de votre maladie, l'hémophilie B.

Hemgenix vous sera administré **une seule fois** en perfusion lente (goutte-à-goutte) dans une veine. La perfusion durera généralement 1 à 2 heures.

Votre médecin calculera la dose adaptée à votre cas, en fonction de votre poids corporel.

Arrêt du traitement par facteur IX exogène

- Plusieurs semaines pourront être nécessaires avant que vous observiez une amélioration du contrôle des saignements après la perfusion de Hemgenix, et vous devrez peut-être continuer votre traitement substitutif par facteur IX exogène pendant les premières semaines suivant la perfusion de Hemgenix.
- Votre médecin fera régulièrement des analyses de sang afin de déterminer le niveau d'activité du facteur IX, c'est-à-dire une fois par semaine pendant au moins les 3 premiers mois, puis à intervalles réguliers, et il décidera si et quand vous devez recevoir, réduire ou arrêter votre traitement par facteur IX exogène (voir rubrique 2).

Si vous avez des questions sur l'utilisation de Hemgenix, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été observés dans les études cliniques conduites avec Hemgenix.

Très fréquents (peuvent survenir chez plus de 1 patient sur 10)

- Maux de tête (céphalées)
- Augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang (augmentation de l'alanine aminotransférase)
- Augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang (augmentation de l'aspartate aminotransférase)
- État grippal (syndrome grippal)
- Augmentation du taux de protéine C-réactive, un marqueur d'inflammation
- Réaction liée à la perfusion (réactions allergiques [hypersensibilité], réaction au site de perfusion, sensations vertigineuses, démangeaisons (prurit) de l'œil, rougissement de la peau (bouffées vasomotrices), douleur dans le haut du ventre (douleur abdominale haute), éruptions avec démangeaisons (urticaire), gêne thoracique et fièvre)

Fréquents (peuvent survenir chez jusqu'à 1 patient sur 10)

- Sensations vertigineuses
- Envie de vomir (nausées)
- Fatigue
- Sensation de malaise général (malaise)
- Augmentation du taux sanguin de bilirubine, une substance jaune résultant de la dégradation des globules rouges
- Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase, une enzyme (protéine) retrouvée principalement dans le cœur, le cerveau et le muscle squelettique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hemgenix

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après EXP.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

A diluer avant utilisation.

Une fois dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), 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, jusqu'à 24 heures après la préparation de la dose.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il contient des particules, qu'il est trouble ou présente une coloration anormale.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hemgenix

- La substance active est l'etranacogene dezaparvovec. Chaque mL d'etranacogene dezaparvovec contient 1×10^{13} copies de génome (cg).
- Les autres composants (excipients) sont : saccharose, polysorbate 20, chlorure de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, hydrogénophosphate de sodium, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables (voir également rubrique 2 « Hemgenix contient du sodium et du potassium » et « Hemgenix contient du polysorbate 20 »).

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Comment se présente Hemgenix et contenu de l'emballage extérieur

Hemgenix est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Hemgenix est une solution limpide et incolore.

Hemgenix est fourni dans un flacon contenant 10 mL d'etranacogene dezaparvovec.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 5444 966 70

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: + 371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: + 370 5 243 0444

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

Emmes Biopharma Global s.r.o. - podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Important : Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant utilisation.

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. Ne pas exposer l'etranacogene dezaparvovec à la lumière d'une lampe de désinfection à rayonnement ultraviolet
3. Le(s) flacon(s) d'etranacogene dezaparvovec ne doit(en)t être utilisé(s) qu'une seule fois (flacon[s] à usage unique).
4. 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.

Exemple de calcul pour un patient de 72kg :

Poids du patient	Dose d'etranacogene dezaparvovec (mL) = poids du patient × 2	Nombre de flacons * requis = dose d'etranacogene dezaparvovec (mL) divisée par 10, puis arrondie à l'entier supérieur du nombre de flacon.
72 kg	144 mL	15

*Le volume total de la dose d'etranacogene dezaparvovec à diluer pour le patient peut-être inférieur au volume total des flacons requis.

Le poids corporel du patient utilisé pour le calcul de la dose doit être arrondi au kilogramme entier le plus proche.

Exemple :

Pour un patient pesant entre 72,1 kg et 72,4 kg, utiliser 72 kg.

Pour un patient pesant entre 72,5 kg et 72,9 kg, utiliser 73 kg.

5. Etranacogene dezaparvovec doit être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant l'administration.
 - Avant la dilution, inspecter chaque flacon d'etranacogene dezaparvovec.
 - o Si des particules, une opacité ou une décoloration sont visibles, ne pas utiliser le(s) flacon(s).

- Agiter délicatement les flacons, 3 tours (environ 10 secondes) pour homogénéiser la suspension d'etranacogene dezaparavec.
 - o Pour éviter la formation de mousse, ne pas secouer le(s) flacon(s) d'etranacogene dezaparavec
 - 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.
 - Prélever l'etranacogene dezaparavec de chaque flacon à l'aide d'une aiguille de 20 G et d'une seringue
 - Ajouter ensuite la dose requise d'etranacogene dezaparavec dans la (les) poche(s) de perfusion pour ramener le volume total dans chaque poche à 500 mL.
6. 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.
 7. Retourner délicatement la (les) poche(s) de perfusion au moins 3 fois (environ 10 secondes) pour mélanger la solution et garantir une répartition homogène du produit dilué.
 8. Pour éviter la formation de mousse :
 - Ne pas agiter la (les) poche(s) de perfusion préparée(s).
 - Ne pas utiliser d'aiguille-filtre pendant la préparation d'etranacogene dezaparavec.
 9. 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 %).
 10. 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.
 11. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) car la stabilité d'etranacogene dezaparavec n'a pas été déterminée avec d'autres solutions et diluants.
 12. Ne pas perfuser la solution diluée d'etranacogene dezaparavec dans la même ligne de perfusion que d'autres produits.
 13. Ne pas utiliser de voie centrale.

Administration

14. La solution diluée d'etranacogene dezaparavec doit être inspectée visuellement avant administration. La solution diluée d'etranacogene dezaparavec 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 dezaparavec.
15. 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.
16. Utiliser un filtre intégré (en ligne) de 0,2 µm en polyéthersulfone (PES).
17. La solution diluée d'etranacogene dezaparavec doit être administrée dans une veine périphérique par une ligne de perfusion intraveineuse séparée au moyen d'un cathéter veineux périphérique.
18. La solution d'etranacogene dezaparavec 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).
19. 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 dezaparavec 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 dezaparvovec 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.

Le risque d'effet indésirable sur la santé humaine en cas d'exposition accidentelle à Hemgenix et les risques pour l'environnement sont néanmoins considérés comme négligeables.

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 dezaparvovec 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.