

HEMGENIX

Directives opérationnelles

Introduction

Les informations présentées dans ce manuel ont pour but d'illustrer le chemin clinique de la thérapie génique tout en offrant aux prestataires qui ont l'intention d'administrer et d'orienter les patients vers des centres d'administration un aperçu des conseils spécifiques à HEMGENIX (étranacogène dézaparvovec), une thérapie génique approuvée pour les patients atteints d'hémophilie B.

En plus des renseignements qui s'harmonisent parfaitement avec la monographie de produit approuvée par Santé Canada, ce manuel comprend des éléments importants que les professionnels de la santé doivent prendre en considération lorsqu'ils élaborent des protocoles et des exemples de feuilles de travail propres à un centre de soins qui peuvent servir de modèles et être adaptés aux besoins du centre.

Table des matières

	Présentation de la thérapie génique	1
	Étapes du processus de thérapie génique	4
	Monographie d'HEMGENIX	8
	Sélection et évaluation	14
	Préparation et administration d'HEMGENIX	26
	Surveillance post-traitement	35
	Surveillance et prise en charge à long terme	42
	Annexe	44

Présentation de la thérapie génique



Introduction

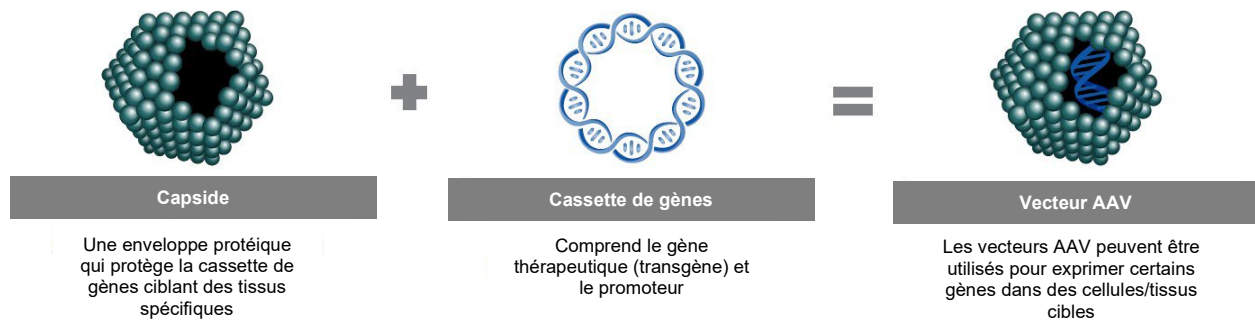
Cette section vise à fournir des renseignements généraux de base sur la thérapie génique en ce qui concerne l'hémophilie B, avec une référence spécifique à la structure d'HEMGENIX.

Qu'est-ce que la thérapie génique?

- La thérapie génique est définie comme une technique qui modifie le gène d'une personne pour traiter une maladie. Les thérapies géniques fonctionnent selon diverses approches, y compris l'introduction d'un gène fonctionnel ou l'inactivation/la modification d'un gène pathogène^{1,2}
- Les approches de thérapie génique pour les maladies monogéniques héréditaires, comme l'hémophilie B, ont principalement mis l'accent sur l'administration d'un gène fonctionnel à l'aide d'un vecteur viral³
- Les vecteurs viraux peuvent être divisés en vecteurs principalement intégratifs (rétrovirus, lentivirus) et principalement non intégratifs (adénovirus et virus adéno-associé [AAV])⁴
- Dans la thérapie de transfert de gènes par AAV, un gène fonctionnel est inséré dans un vecteur AAV⁵⁻⁷
 - Un vecteur AAV protège et administre le nouveau gène à sa destination grâce à une perfusion unique
 - Un enrobage protéique sur le vecteur agit comme une adresse d'administration, de sorte que le gène va là où il est nécessaire
 - Pour l'hémophilie B, le gène fonctionnel doit se transformer en un vecteur qui cible le foie
 - Une fois que le nouveau gène a atteint sa destination, l'organisme peut commencer à produire la protéine manquante pour l'hémophilie B, soit le facteur IX

Comment la thérapie génique à base de AAV agit-elle?

- Pour une thérapie génique à base d'un vecteur AAV, les modifications suivantes ont été apportées au génome du vecteur AAV^{8,9} :
 - Les gènes de réplication ont été retirés, ce qui rend le virus déficient en réplication
 - Les gènes codant pour les protéines de capsid AAV ont été remplacés par une cassette de gènes contenant le promoteur spécifique aux tissus et le gène thérapeutique d'intérêt
 - Le vecteur AAV sous forme de capsid vide contenant une cassette de gènes est utilisé comme porteur pour l'administration des gènes aux cellules cibles (comme illustré ci-après). Les vecteurs AAV ont une capacité de conditionnement de ≤ 5 kb, limitant ainsi la taille de la cassette d'expression et, par conséquent, la taille du transgène qui peut être exprimé^{10,11}. C'est pourquoi la thérapie génique pour l'hémophilie A nécessite une modification significative de la cassette d'expression, car l'ADNc du gène *F8* (7 kb) est beaucoup plus grande que l'ADNc du gène *F9* (1,6 kb)¹²
- Après la perfusion, le vecteur AAV libère le gène thérapeutique dans le noyau cellulaire, ce qui permet l'expression génétique à long terme de la cassette génétique⁸
- La cassette génique existe principalement dans le noyau sous forme d'ADN épisomique stable et ne s'intègre généralement pas dans le génome du patient^{9,10,13,14}

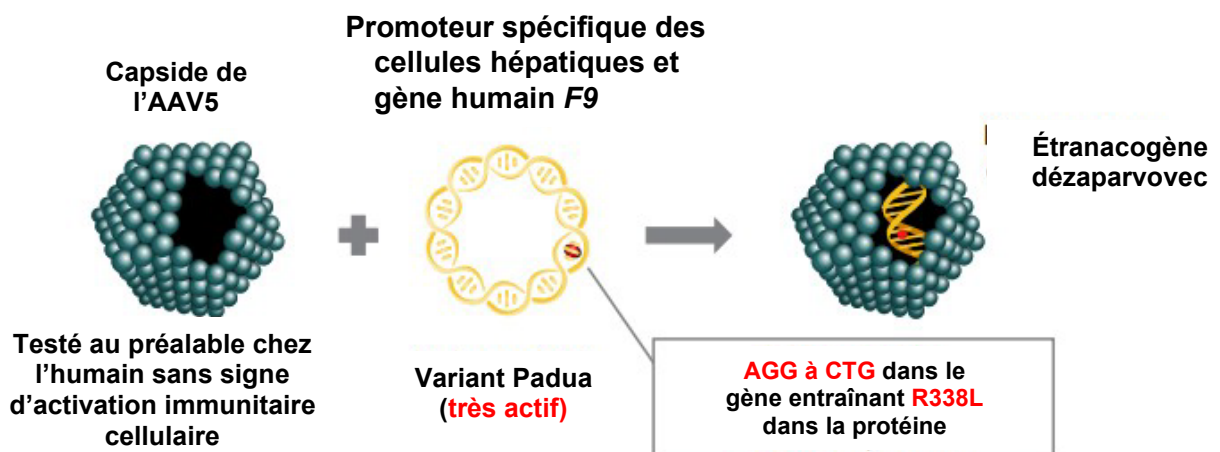


Comment la thérapie génique agit-elle contre l'hémophilie B?

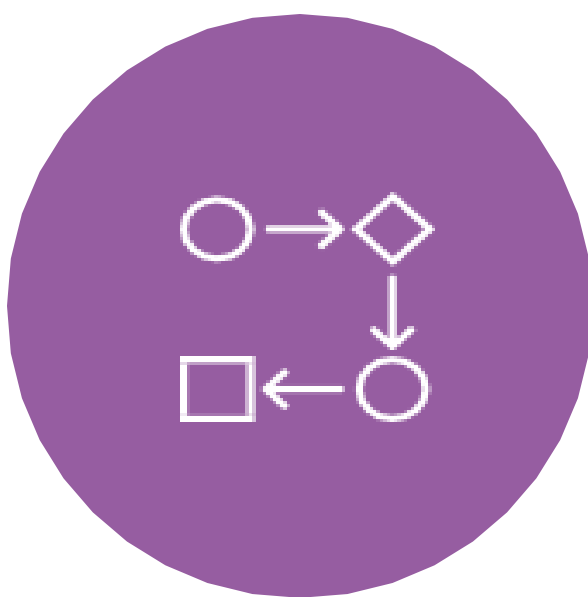
- L'hémophilie B est causée par des mutations dans un seul gène du facteur IX, qui est suffisamment petit pour se loger dans le vecteur AAV^{11,12,15}
- Les AAV d'origine naturelle présentent des tropismes spécifiques aux sérotypes pour des cellules et des tissus spécifiques, y compris le foie, où le facteur IX est produit^{16,17}
- Des transgènes modifiés ont été utilisés dans des cassettes d'expression AAV qui codent les protéines ayant une activité plus importante comparativement au type sauvage (comme le variant Padua)¹⁸⁻²⁰
- Le variant Padua est une mutation naturelle de gain de fonction dans le domaine catalytique du facteur IX (acides aminés arginine 338 transformés en leucine) qui entraîne une augmentation de 5 à 10 fois de l'activité spécifique du facteur IX comparativement au type sauvage²⁰

Structure d'HEMGENIX

HEMGENIX est une thérapie génique par voie AAV qui consiste en une séquence d'ADN à codon optimisé codant pour le variant Padua avec gain de fonction du gène codant le facteur IX (variant R338L), sous contrôle du promoteur LP1 spécifique des cellules hépatiques, encapsulé dans un vecteur viral adéno-associé recombinant de sérotype 5 (AAV5) non répliquant.

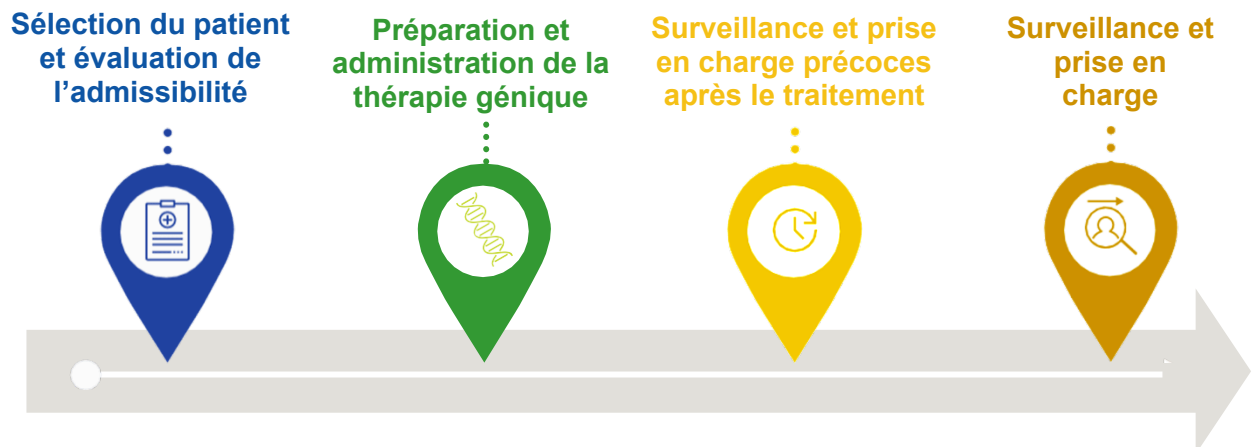


Étapes du processus de thérapie génique



Introduction

- Des considérations pratiques sont requises pour la mise en œuvre clinique de thérapies géniques comme HEMGENIX
- Bien que le modèle de soins optimaux pour l'administration et le suivi de la thérapie génique doive encore être entièrement déterminé, les renseignements connus et les étapes exécutées lors d'essais cliniques nous fournissent de l'information qui peut être traduite et suivie sur le plan clinique
- Actuellement, l'expertise en thérapie génique est localisée dans certains centres et l'éducation sera nécessaire pour diffuser les connaissances dans l'ensemble de la communauté de l'hémophilie³
- CSL Behring a recueilli des commentaires et des suggestions de la part de plusieurs de ces experts au sujet de leur expérience au regard du développement d'un modèle d'opérationnalisation du processus de thérapie génique (*gene therapy process operationalization*, GTPO) pour organiser les renseignements et les conseils contenus dans ce manuel
- Le modèle GTPO décrit les considérations cliniques pratiques à travers quatre étapes principales :



Considérations générales pour la préparation du centre de thérapie génique

- Toutes les équipes du Centre de traitement de l'hémophilie (CTH) doivent comprendre pleinement tous les aspects des étapes du processus de thérapie génique afin de préparer les membres de l'équipe et de planifier les opérations cliniques pour mettre en œuvre les étapes de façon sécuritaire et appropriée dans un milieu clinique avec utilisation de produits approuvés pour une distribution commerciale.

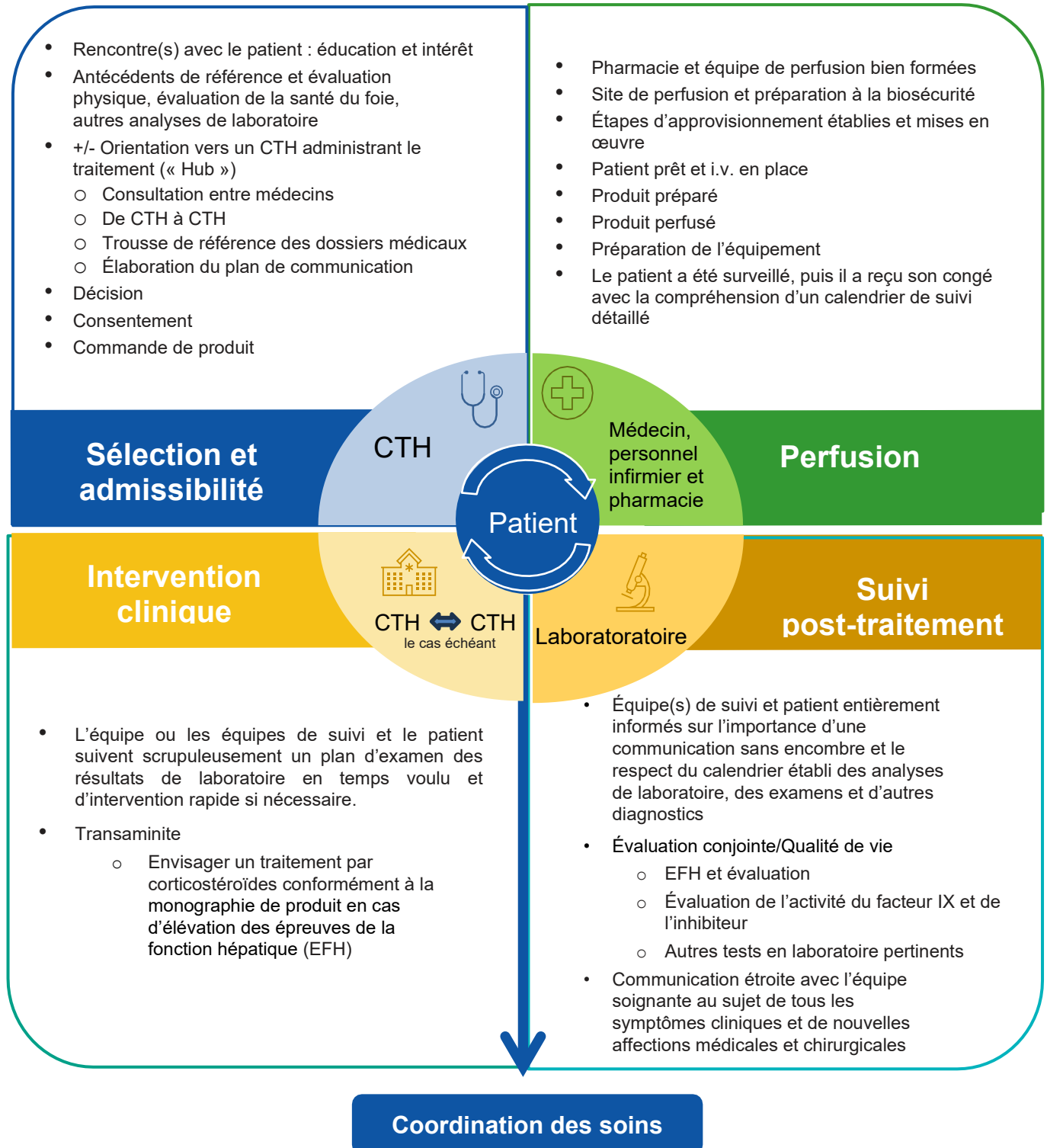
Principaux éléments de la préparation du centre

- Former l'équipe clinique et établir les rôles de chaque membre de l'équipe
- Déterminer le site de perfusion
- Collaborer avec la pharmacie et les autres services pertinents participant à l'approbation (pharmacie et comité thérapeutique), à la réception et au maniement de la thérapie génique
- Préparer une formation sur la thérapie génique pour le personnel et les patients du CTH ainsi que pour d'autres intervenants internes

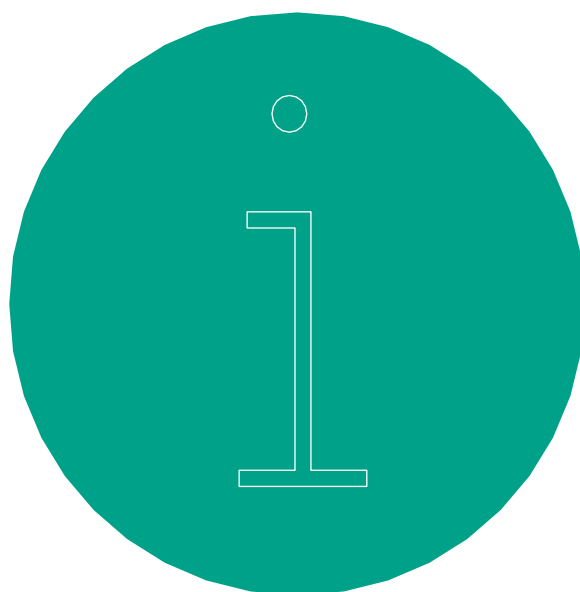
- Élaborer des protocoles pour l'admissibilité des patients, l'évaluation, la perfusion (y compris les considérations de biosécurité, p. ex. technique stérile, confinement, gestion des déversements), la surveillance et la gestion à court et à long terme
- Évaluer et planifier les méthodes de communication entre les partenaires internes (y compris l'hépatologue, le pharmacien, le personnel infirmier, le psychologue, le travailleur social, le physiothérapeute), les patients et les CTH externes

Coordination des soins

Tout au long du parcours clinique de thérapie génique, il sera important de coordonner les soins entre plusieurs prestataires au sein du CTH ainsi qu'entre différents CTH dans le cas de recommandations de patients. Ce schéma vise à décrire certains des domaines où cette coordination sera essentielle pour assurer un résultat optimal pour le patient.



Monographie d'HEMGENIX



Indication et utilisation

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

Il n'existe aucune expérience clinique sur l'utilisation d'HEMGENIX chez les patients atteints d'hémophilie B légère ou modérée (activité du facteur IX > 2 %).

Objectif

Le but du traitement par HEMGENIX est de réduire la fréquence des épisodes de saignement et la nécessité d'un traitement de substitution par le facteur IX.

Description

HEMGENIX est une thérapie génique à vecteur AAV pour perfusion intraveineuse après dilution. HEMGENIX est un AAV5 recombinant non répliquant contenant une séquence d'ADN optimisée par un codon du variant Padua du gène codant le facteur IX (variant R338L), sous contrôle d'un promoteur 1 spécifique du foie (*liver-specific promotor 1*, LP1).

Mécanisme d'action

HEMGENIX est une thérapie génique à base de AAV de sérotype 5 (AAV5) conçue pour fournir une copie d'un gène codant pour le variant Padua du gène codant le facteur IX de coagulation humain (*Padua variant of human coagulation Factor IX*, hFIX-Padua). Une seule perfusion intraveineuse d'HEMGENIX entraîne une transduction cellulaire et une augmentation de l'activité du facteur IX circulant chez les patients atteints d'hémophilie B.

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

Formes posologiques et concentrations

La dose recommandée d'HEMGENIX est de 2×10^{13} copies de génome (gc) par kilogramme (kg) de poids corporel (ou 2 ml/kg de poids corporel), administrée en perfusion intraveineuse après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (solution saline normale).

HEMGENIX :

- Est une suspension pour perfusion intraveineuse (i.v.) après dilution
- Est fourni sous forme de trousse personnalisée contenant de 10 à 48 fioles dans chaque trousse, constituant une unité de dosage en fonction du poids corporel du patient

- Présente une concentration nominale de 1×10^{13} gc/ml et chaque flacon contient un volume extractible d'au moins 10 ml
- Le nombre total de fioles dans chaque emballage correspond aux exigences posologiques pour chaque patient, selon son poids corporel, et est fourni sur l'emballage

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR L'INNOCUITÉ D'HEMGENIX

Mises en garde et précautions

Généralités

Excrétion

L'ADN du vecteur HEMGENIX sera excrété dans le sang, les selles et le sperme des patients recevant HEMGENIX. Étant donné que l'ADN viral/transgène est détectable dans le sperme de certains patients entre 1 et 2 ans après l'administration d'HEMGENIX, une méthode de contraception barrière est recommandée pendant 2 ans pour les hommes et leurs partenaires de sexe féminin en âge de procréer.

Don de sang, d'organes et de tissus

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Hématologique

Risque d'événements thromboemboliques

Dans le cadre d'études cliniques sur HEMGENIX, aucun événement thromboembolique lié au traitement n'a été signalé et aucune activité supraphysiologique du FIX n'a été observée chez les patients. La restauration de l'activité du facteur IX après l'administration d'HEMGENIX, qui code pour un variant hyperactif du facteur IX (Padua), peut entraîner un risque potentiel d'événements thromboemboliques. Ce risque potentiel est accru chez les patients atteints d'hémophilie B présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thromboemboliques, comme des antécédents de maladie cardiovasculaire, d'artériosclérose, d'hypertension, de diabète et les patients d'âge avancé.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité

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

L'administration intraveineuse d'un vecteur AAV ciblant le foie pourrait entraîner une hausse des transaminases hépatiques (transaminite). La transaminite, en particulier lorsqu'elle est observée au

cours des 3 premiers mois suivant l'administration d'HEMGENIX, est présumée être due à une lésion à médiation immunitaire des hépatocytes transduits et peut réduire l'efficacité thérapeutique de la thérapie génique par le vecteur AAV.

Dans les études cliniques sur HEMGENIX, des hausses transitoires, asymptomatiques et principalement légères des transaminases hépatiques ont été observées, le plus souvent dans les 3 premiers mois suivant l'administration d'HEMGENIX. Certaines élévations des transaminases se sont résorbées spontanément, tandis que d'autres ont nécessité l'administration d'un corticostéroïde pour revenir à des niveaux normaux après une période pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines. Les patients qui ont dû être traités par des corticostéroïdes après l'administration d'HEMGENIX ont présenté une activité du transgène FIX numériquement plus faible que les patients qui n'ont pas été traités par des corticostéroïdes.

Pour atténuer le risque d'hépatotoxicité potentielle, les transaminases doivent être surveillées de près au moins une fois par semaine pendant au moins 3 mois après l'administration d'HEMGENIX. En cas d'augmentation de l'ALAT au-dessus de la limite supérieure de la normale ou au double des niveaux de base du patient, il convient d'envisager une diminution progressive des corticostéroïdes, ainsi que des examens de l'activité du facteur IX humain.

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

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

Carcinogénicité hépatocellulaire

HEMGENIX est composé d'un vecteur AAV5 non répliquant dont l'ADN demeure en grande partie sous forme épisomale, bien que des événements d'intégration de l'ADN aient été signalés dans le cadre d'études non cliniques et cliniques. L'intégration du vecteur dans le génome humain, qui devrait se produire à une faible fréquence, peut potentiellement entraîner une mutagénèse insertionnelle qui pourrait contribuer au développement de tumeurs malignes. Aucune expansion clonale ou cancérogénicité associée à HEMGENIX n'a été observée dans les études précliniques ou cliniques. Un patient présentant des facteurs de risque préexistants de cancer hépatique a développé un carcinome hépatocellulaire à la suite du traitement par HEMGENIX. Ce carcinome a été jugé comme n'étant probablement pas lié à la thérapie génique en fonction d'analyses du site d'intégration du vecteur et du séquençage du génome complet (l'ADN du vecteur ayant été estimé comme étant intégré dans < 0,03 % des cellules tumorales).

Il est recommandé que les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire (tels que cirrhose hépatique, fibrose hépatique avancée, hépatite C ou B, stéatose hépatique non alcoolique) fassent l'objet d'échographies abdominales régulières et d'une surveillance régulière (par exemple annuelle) des élévations de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) au cours des 5 années suivant l'administration du médicament.

Immunitaire

Neutralisation à médiation immunitaire contre la capsid du vecteur AAV5

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

Dans les études cliniques sur HEMGENIX, les patients n'ont pas été exclus sur la base d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants et le sous-groupe de patients présentant des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables présentait une activité moyenne du facteur IX inférieure à celle du sous-groupe de patients sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables. Cependant, les deux groupes de patients, avec et sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables, ont démontré une meilleure protection hémostatique par rapport à la prophylaxie standard par le facteur IX, à l'exception d'un patient présentant un titre préexistant très élevé d'AAV5 neutralisant sans activité transgénique du facteur IX et qui a dû reprendre un

traitement prophylactique par le facteur IX exogène. D'après les renseignements obtenus dans le cadre de l'étude clinique de phase 3 CT-AMT-061-02, un seuil pour un titre neutralisant acceptable de l'AAV5 a été établi afin de déterminer l'admissibilité des patients à recevoir HEMGENIX.

Réactions liées à la perfusion

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

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

Surveillance et tests de laboratoire

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

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

Par conséquent, il est recommandé d'utiliser le même test, le même laboratoire, le même équipement et les mêmes réactifs pour surveiller l'activité du facteur IX de chaque patient au fil du temps.

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

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes*Fertilité*

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

- HEMGENIX est destiné à une perfusion intraveineuse à usage unique seulement.
- **Contre-indications** : HEMGENIX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant.
- **Pour obtenir tous les renseignements posologiques, veuillez consulter la [monographie de produit](#) d'HEMGENIX.**

Pour signaler des EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS, communiquez avec le service de pharmacovigilance de CSL Behring à l'adresse AdverseReporting@CSLBehring.com et visitez le site Web de Santé Canada sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire un signalement en ligne, par la poste ou par télécopieur, ou en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

Sélection et évaluation



Introduction

La première étape du parcours patient-prestataire de la thérapie génique est la sélection et l'évaluation de l'admissibilité. Cela comprend la discussion sur la thérapie génique, l'évaluation de l'admissibilité clinique et une décision éclairée.

Une partie importante de cette étape consiste à mener des discussions avec le patient pour évaluer son intérêt et sa compréhension de la thérapie génique comme option de traitement. Pour la plupart des patients, ce processus est très différent des soins pour l'hémophilie auxquels ils se sont habitués; par conséquent, il est essentiel de s'assurer qu'ils comprennent parfaitement l'ensemble du processus et tout ce que cela peut impliquer. Une fois qu'un patient a démontré son entière compréhension et son intérêt pour la thérapie génique, une évaluation visant à évaluer d'autres critères diagnostiques nécessaires à l'admissibilité (y compris les analyses sanguines et la radiologie) doit être effectuée.

Une évaluation holistique peut avoir lieu au fil du temps, comprenant de nombreux prestataires différents, comme les travailleurs sociaux, le personnel infirmier et les médecins, et impliquant différents CTH. Par conséquent, il est impératif de maintenir une ligne de communication ouverte et une coordination entre le patient et le ou les prestataires pour assurer un résultat optimal.

Cette section présente certains sujets à prendre en considération lors des discussions avec les patients, ainsi que l'évaluation radiologique et de laboratoire minimale requise conformément à la monographie de produit approuvée par Santé Canada pour terminer l'évaluation. D'autres épreuves diagnostiques peuvent être requises à la discrétion du prestataire. Un examen complet de toute information pertinente est nécessaire lorsque vous prenez une décision avec le patient.

Sujets de discussion sur la thérapie génique

- Ce qu'est la thérapie génique et comment elle fonctionne
- Justification de la thérapie génique comme option de traitement de l'hémophilie B
- Produits de thérapie génique disponibles
- Résultats des essais cliniques : efficacité et innocuité
- Avantages et risques, ainsi que les facteurs connus et les facteurs inconnus de la thérapie génique
- Étapes générales du processus de thérapie génique et logistique
- Critères d'admissibilité et diagnostics requis
- Attentes et engagement des patients
- Fournir toute nouvelle information découverte et ses implications à long terme

Évaluation de l'admissibilité

- Antécédents médicaux
- Examen physique
- Antécédents d'hémophilie et analyses de laboratoire de référence
- Test du titre d'inhibiteur du facteur IX
- Antécédents et évaluation de la santé du foie
- Évaluation psychosociale (voir l'annexe pour savoir comment accéder au modèle psychosocial NBDF)
- Connexion du médecin de famille pour le plan de communication
- S'assurer que les obstacles culturels et linguistiques sont éliminés (p. ex. formation sur les compétences culturelles, traducteurs) afin que tout le monde ait un accès égal à la thérapie génique
- Assurez-vous que le patient a eu l'occasion de rencontrer un travailleur social ou psychosocial au moins une fois pendant le processus d'offre de thérapie génique

Décision

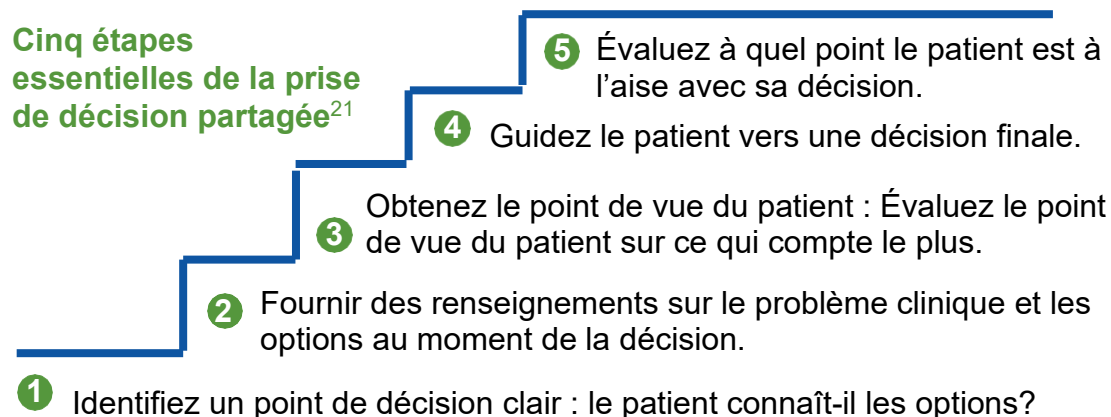
- Examen de toutes les données pertinentes de l'évaluation de l'admissibilité
- Consignation de la compréhension du patient et de son engagement envers le consentement éclairé et de sa volonté de suivre le traitement (contraception, analyses de laboratoire, alcool, possibilité de corticostéroïdes après une thérapie génique)
- Coordination des soins entre le patient et le CTH ainsi que les centres d'orientation et de perfusion, au besoin
- Occasion de rencontrer un travailleur social ou psychosocial au moins une fois pendant le processus
- Évaluer les attentes avant, pendant et après la thérapie génique : reconnaître le fardeau des rendez-vous de suivi associés au traitement
- Assurez-vous que les questions sur la planification familiale sont abordées et comprises. La contraception de barrière est recommandée pendant 2 ans pour les hommes et leurs partenaires féminines en âge de procréer

Discussion sur la thérapie génique

La discussion entre un prestataire de soins de santé (PS) et un patient potentiel en thérapie génique est une étape clé pour éduquer les patients et répondre aux attentes des patients, ainsi que pour évaluer l'admissibilité d'un patient au traitement.

La discussion peut être amorcée soit par le patient qui s'intéresse à la thérapie génique, soit par un PS qui a identifié un patient potentiellement approprié pour cette option. Étant donné que la thérapie génique est une nouvelle option thérapeutique que les patients ne connaissent peut-être pas, il est important que les patients et les prestataires soient en accord sur leur compréhension, leurs attentes et leur engagement quant au processus de thérapie génique. Les discussions sur la thérapie génique doivent être adaptées à chaque patient atteint d'hémophilie. Plusieurs outils peuvent être utilisés pour faciliter les discussions avec les patients, y compris le modèle de prise de décision partagée (PDP).

Le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP) a publié un article concernant la prise de décision partagée dans le domaine des soins de santé préventifs. Ce processus en cinq étapes pour la PDP comprend l'exploration et la comparaison des avantages, des préjudices et des risques de chaque option grâce à un dialogue constructif sur ce qui compte le plus pour le patient²¹.



Il existe de nombreux autres documents éducatifs conviviaux pour les patients, comme des vidéos éducatives et des schémas illustrés disponibles en ligne. CSL Behring élabore un guide de discussion qui sera disponible auprès de votre représentant local. Accédez aux ressources de la Société canadienne de l'hémophilie pour la thérapie génique ici :

<https://www.hemophilia.ca/fr/therapie-genique/>.

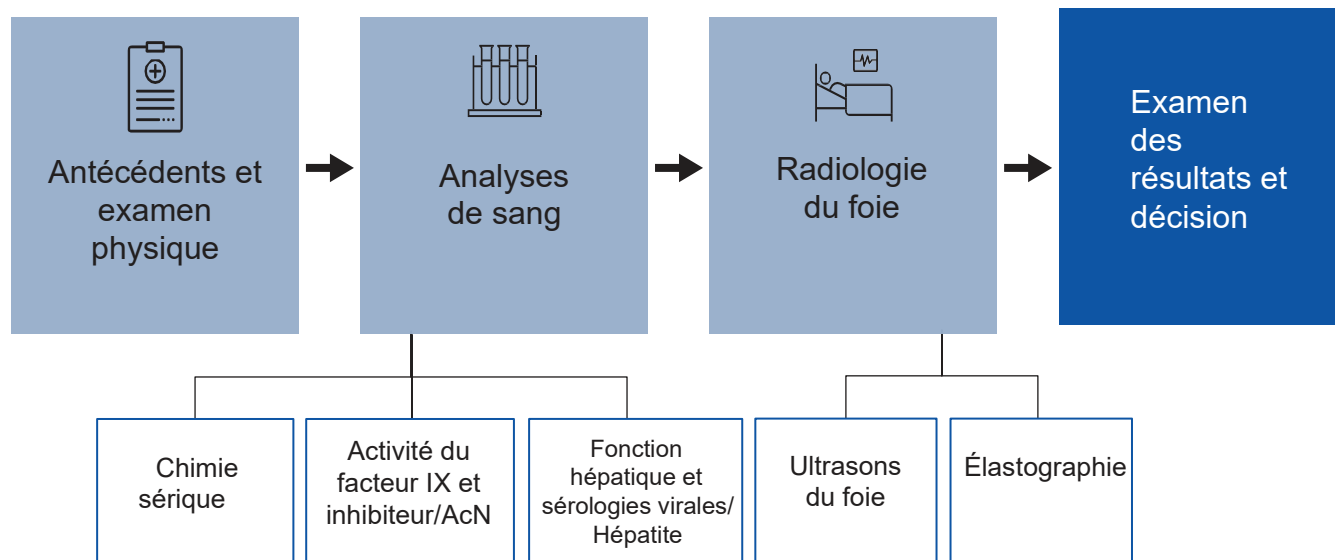
Exemples de questions destinées aux patients

- Qu'est-ce que la thérapie génique et comment agit-elle?
- Dans quelle mesure la thérapie génique est-elle sûre et efficace? Va-t-elle guérir mon hémophilie B?
- Combien de temps faut-il pour que la thérapie génique agisse? Et pendant combien de temps agira-t-elle?
- Aurai-je encore besoin de perfusions de facteur IX?
- Quels sont les risques et les effets secondaires?
- Quelle a été l'expérience d'autres patients atteints d'hémophilie B dans le cadre d'essais cliniques?
- Suis-je un bon candidat pour la thérapie génique?
- Où dois-je aller pour la perfusion et que se passe-t-il le jour de la perfusion?
- Où, à quelle fréquence et pendant combien de temps le suivi aura-t-il lieu?
- Est-ce que je serai toujours sous les soins de mon équipe du CTH?
- Comment la thérapie génique changera-t-elle ma routine quotidienne et mon mode de vie?
- Avec qui dois-je communiquer si j'ai besoin d'aide?

Évaluation de l'admissibilité

Une expérience de thérapie génique sécuritaire et appropriée commence par l'évaluation du prestataire pour prendre une décision éclairée sur l'admissibilité d'un patient potentiel en fonction d'un examen complet des résultats des antécédents médicaux, de l'examen physique et des analyses de laboratoire et radiologiques pertinentes.

Ces renseignements, ainsi qu'une compréhension holistique des antécédents psychosociaux et de l'état actuel du patient permettront de confirmer que le patient répond aux critères pour ce que nous savons être un candidat approprié, qu'il comprend bien le processus et les changements de mode de vie et qu'il s'engage à faire les modifications nécessaires.



Les principaux domaines d'évaluation qui sont expliqués plus en détail et qui sont particulièrement pertinents quant aux résultats optimaux de la thérapie génique sont les antécédents d'hémophilie et une évaluation approfondie de la santé du foie.

Antécédents d'hémophilie

Un historique complet de l'hémophilie B valide non seulement l'admissibilité d'un patient potentiel à une thérapie génique, mais il fournit également une référence importante avec laquelle comparer et guider les soins cliniques après le traitement, qui peuvent comprendre :

- Fréquence, type et sévérité des saignements
- Taux d'activité du facteur IX
 - L'utilisation de différentes analyses peut avoir une incidence sur les résultats de l'analyse; par conséquent, il convient d'utiliser la même analyse et les mêmes réactifs pour suivre les patients au fil du temps, si cela est possible
- Schéma actuel de traitement par le facteur IX
- Test du titre d'inhibiteur du facteur IX
 - En cas de résultat positif au test des inhibiteurs du facteur IX humain, il convient d'effectuer un nouveau test dans un délai d'environ 2 semaines. Si les résultats de la première analyse et de la deuxième analyse sont positifs, il ne faut pas administrer HEMGENIX à ce patient
- État de santé des articulations
- État psychosocial

Neutralisation à médiation immunitaire contre la capside du vecteur AAV5

- Dans les vecteurs de thérapie génique dérivés d'un AAV, les anticorps anti-AAV neutralisants (AcN) préexistants peuvent entraver l'expression transgénique aux niveaux thérapeutiques souhaités. Après le traitement par HEMGENIX, tous les sujets ont développé des anticorps anti-VAA neutralisants.
- Pour la sélection des patients, un examen initial des anticorps neutralisants AAV5 est nécessaire. Un échantillon de sang du patient est requis pour le dépistage des anticorps neutralisants anti-AAV5. Si un patient présente un taux d'anticorps neutralisants anti-AAV5 supérieur à un seuil prédéterminé, il ne sera pas admissible au traitement par HEMGENIX. Si un patient ne présente pas d'anticorps neutralisants anti-AAV5 détectables ou présente un taux d'anticorps neutralisants inférieur au seuil établi, il pourrait être admissible au traitement par HEMGENIX.
- CSL Behring, par l'entremise de *Precision for Medicine*, mettra à disposition le test utilisé dans l'essai clinique HOPE-B pour identifier les anticorps neutralisants AAV5 avant le traitement.

Santé du foie

- Le foie remplit ses fonctions vitales, y compris la désintoxication, la production de bile pour la digestion et de protéines comme les facteurs de coagulation pertinents, et le stockage des vitamines ADEK et des glucides pour l'énergie
- HEMGENIX délivre le variant Padua du gène codant le facteur IX aux hépatocytes, et l'administration fonctionnelle et l'incorporation du variant Padua du gène codant le facteur IX dans les cellules hépatiques sont la clé d'un résultat optimal
- Les affections hépatiques préexistantes peuvent avoir une incidence sur le besoin d'intervenir après une thérapie génique; par conséquent, un foie sain est nécessaire pour la durabilité de l'expression du facteur IX et pour aider à maintenir la production protéique à long terme
- Au minimum, tous les candidats à la thérapie génique nécessitent une évaluation de la santé hépatique comprenant des tests d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], phosphatase alcaline [PAL] et bilirubine totale) ainsi qu'une échographie hépatique et une élastographie. Il est recommandé de répéter le dosage de l'ALAT au moins une fois avant l'administration d'HEMGENIX pour établir la valeur de référence de l'ALAT du patient.
- Des lignes directrices et des recommandations claires pour la définition et la prise en charge des maladies hépatiques préexistantes chez les patients atteints d'hémophilie qui font l'objet d'une évaluation de la thérapie génique font défaut, nécessitant une collaboration avec les hépatologues et d'autres disciplines tout au long du processus
- En cas d'anomalies radiologiques du foie et/ou de hausses soutenues des enzymes du foie, il est recommandé d'envisager une consultation avec un hépatologue pour évaluer l'admissibilité à HEMGENIX, car les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou d'infections hépatiques actives ont été exclus des études cliniques portant sur HEMGENIX.

Mesures de la santé du foie

Antécédents médicaux

- Consommation d'alcool
- Choix de régime alimentaire et de mode de vie
- La stéatose hépatique non alcoolique est la maladie hépatique la plus courante au Canada, touchant plus de 7 millions de personnes²²
- Infections virales. L'hépatite B virale (qui est facilement maîtrisée, mais qui ne peut pas être guérie) et l'hépatite C (qui est facilement guérie) peuvent mener à une fibrose avancée avec cirrhose décompensée
- Antécédents en matière de médicaments, de drogues (sur ordonnance, en vente libre ou illicites) et de compléments alimentaires

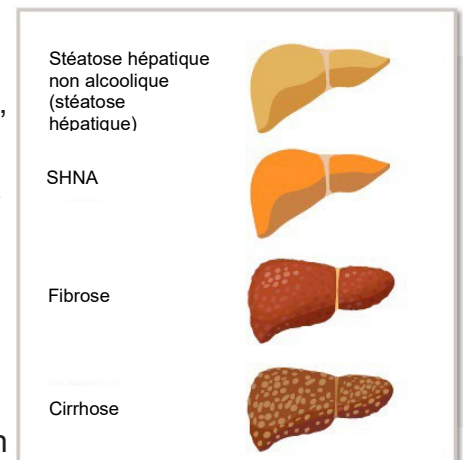
Tests des enzymes hépatiques et de la fonction synthétique (p. ex. ASAT, ALAT, albumine, rapport international normalisé [RIN])

- Des taux élevés d'ASAT et d'ALAT indiquent une inflammation du foie et la mort des cellules du foie
- Marqueurs très insensibles pour prédire l'étendue des lésions hépatiques et peuvent être normaux en cas de fibrose/cirrhose avancée

Malgré les limites, il est important de documenter les niveaux de référence et d'éliminer tout facteur confusionnel avant d'instaurer une thérapie génique.

Élastographie transitoire (p. ex. FibroScan)

- Utilisée pour mesurer la raideur et la fibrose du foie
- Facile à réaliser en cabinet et donne des résultats instantanés, mais nécessite une interprétation
- Mesure la vitesse de l'onde acoustique au sein du foie, qui est proportionnelle à la « raideur », laquelle est liée à la fibrose
- Le résultat de la raideur est mesuré en kPa – les résultats normaux sont habituellement de 2 à 7 kPa
- Le score de fibrose (F0-F4) est calculé à partir du résultat de la raideur et des antécédents médicaux
- Les patients atteints de fibrose avancée (3 ou 4) présentent un risque d'ascite, de cancer du foie et de varices œsophagiennes



Luxon, B.A., Présentation au Symposium THSNA 2022.²³

Élastographie par ondes de cisaillement

- Technique échographique utilisée pour mesurer la raideur des tissus à la suite d'une maladie
- Elle peut être utilisée pour évaluer la raideur du foie à la suite d'une cirrhose du foie et peut être corrélée avec les varices œsophagiennes

Élastographie par résonance magnétique (ERM)

- Une technologie qui associe l'imagerie par résonance magnétique à des vibrations à basse fréquence pour créer une carte visuelle (élastogramme) qui montre la raideur des tissus du corps
- Actuellement, l'ERM est utilisée pour détecter le raidissement du foie causé par la fibrose et l'inflammation dans les maladies chroniques du foie

Biomarqueurs sanguins

- L'indice du rapport aspartate aminotransférase-plaquettes (IRASAT) et l'indice du score de fibrose (*fibrosis score index*, FIB-4) permettent d'estimer le degré de fibrose
- Le FibroTest fournit un score quantitatif pour évaluer les dommages au foie
- Le score de fibrose de la stéatose hépatique non alcoolique est utilisé pour évaluer les patients atteints de la stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) pour une fibrose

Ces tests ont un degré élevé de sensibilité et de spécificité au degré de fibrose; toutefois, ils ne sont pas utilisés pour évaluer l'inflammation.

Tests de la fonction hépatique requis pour HEMGENIX

- ALAT, ASAT, PAL et bilirubine totale
- Échographie et élastographie du foie

En cas d'anomalies radiologiques du foie et/ou de hausses soutenues des enzymes du foie, il est recommandé d'envisager une consultation avec un hépatologue pour évaluer l'admissibilité à HEMGENIX.

Considérations relatives à l'admissibilité des patients à HEMGENIX

- Adultes (≥ 18 ans) atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX)
- Recevant actuellement un traitement de substitution par le facteur IX pour la prophylaxie de routine visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.
- Aucun inhibiteur neutralisant du facteur IX, comme évalué par un test initial et une nouvelle analyse pour les résultats positifs
 - En cas de résultat positif au test des inhibiteurs du facteur IX humain, il convient d'effectuer un nouveau test dans un délai d'environ 2 semaines. Si les résultats de la première analyse et de la deuxième analyse sont positifs, il ne faut pas administrer HEMGENIX à ce patient
- Aucune insuffisance hépatique avancée, y compris cirrhose, fibrose hépatique avancée, ou hépatite B et C non contrôlée (active) (démontrée par des anomalies hépatiques radiologiques), enzymes hépatiques soutenues et/ou résultats de sérologie virale évalués par un hépatologue et considérés comme exclusifs. Les patients présentant une élastographie de ≥ 9 kPa ou suggérant une maladie de stade 3 selon METAVIR, ou égale à ce stade, n'ont pas été étudiés

- Absence d'infection sévère connue ou de toute autre affection médicale significative concomitante non contrôlée, y compris, mais sans s'y limiter, des troubles rénaux, hépatiques, cardiovasculaires ou de l'alcoolisme.
- Aucun antécédent d'allergie/d'anaphylaxie à l'un des composants d'HEMGENIX
- Aucun traitement antérieur de thérapie génique
- Considéré comme apte à fournir un consentement éclairé et à se conformer aux rigueurs du processus
- HEMGENIX n'est pas destiné à être administré aux femmes

Exemple de feuille de travail pour l'évaluation

Identifiant du patient

Nom du patient : Jean Tremblay

Âge : 23

Allergies : Aucune

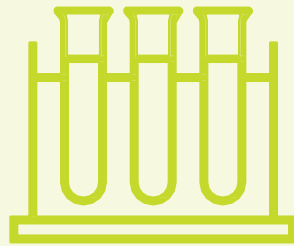
Antécédents d'hémophilie Activité du facteur IX de référence <u>4 %</u> OSA ☒ CSA ☐ Traitement actuel : <u>Alprolix</u> Hémophilie B sévère ou modérée ☒ Suivant actuellement un traitement prophylactique par facteur IX ☒ Aucun antécédent d'inhibiteurs du facteur IX ☒ Hémorragie antérieure mettant la vie en danger ou épisodes de saignement spontané graves et répétés ☒ Aucun traitement antérieur de thérapie génique ☒	Date 30-06-2024
Antécédents médicaux : <u>S.O.</u> Liste de médicaments (y compris les suppléments/vitamines) : <u>Vitamine D</u> Antécédents de consommation d'alcool : Oui ☐ Non ☒ Poids du patient (dans les 30 jours de la perfusion) : <u>77 kg</u>	Date 30-06-2024
Résultats de laboratoire pertinents ALAT : <u>19.0 mU/ml</u> ASAT : <u>21.1 mU/ml</u> Bilirubine totale : <u>0.6 mg/dl</u> PAL : <u>90 U/l</u> Titre d'inhibiteur du facteur IX : <u><0.6 UB</u>	Date 30-06-2024
Radiologie Résultats de l'échographie du foie <u>Normaux</u> Résultats de l'élastographie <u>Normaux</u>	Date 15-05-2024
Facteurs psychosociaux Orientation vers un travailleur social : ☒ Comprend le processus de la thérapie génique : ☒ Volonté de se conformer à un suivi rigoureux et de modifier son mode de vie au besoin : ☒ Capacité de fournir un consentement éclairé : ☒ Engagement au suivi : ☒ Planification familiale : ☒	Date 30-06-2024
Éducation avant l'administration Fondamentaux sur la thérapie génique Information sur le ☒ produit ☒ Processus de thérapie génique ☒	30-06-2024

Veillez consulter l'annexe pour la feuille de travail

Décision

- La décision de poursuivre la thérapie génique pour un patient est prise après **un examen complet de toutes les données pertinentes obtenues lors de l'évaluation de l'admissibilité** et peut impliquer plusieurs prestataires
- Le processus décisionnel peut également nécessiter de multiples discussions entre les patients et les PS, ainsi qu'entre les centres d'administration et d'orientation après l'orientation du patient
- Comme la décision est partagée entre le patient et le prestataire, il peut y avoir d'autres éléments à prendre en considération en dehors de l'évaluation diagnostique. Ces éléments peuvent inclure la compréhension du processus par le patient, la conformité et l'adhésion au suivi, et l'engagement à modifier le mode de vie si nécessaire
- Une fois la décision prise, il serait prudent de documenter la discussion et l'accord du patient. La forme de la documentation et les parties responsables doivent être établies par chaque établissement

Préparation et administration d'HEMGENIX



Introduction

La prochaine étape du parcours clinique de la thérapie génique est la préparation et l'administration de la thérapie génique et l'administration au patient. Cette section fournit des conseils étape par étape sur la préparation et l'administration d'HEMGENIX, comme indiqué dans la monographie de produit, ainsi qu'une liste de vérification d'exemple de journée de perfusion, qui vise à décrire les différents prestataires qui peuvent être impliqués pendant ce processus et leurs préparations respectives pour assurer un résultat sécuritaire pour le patient.

Il est primordial que le patient comprenne clairement le plan au moment de son congé, y compris les instructions pour le suivi.

Entreposage et manipulation d'HEMGENIX

Entreposage du médicament

- HEMGENIX est expédié entre 2 °C et 8 °C
- Entreposage et manipulation dans la chaîne du froid requis
- Dès réception, les fioles doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière jusqu'à la dilution et l'administration
- Une fois dilué dans une solution saline normale à 0,9 %, HEMGENIX peut être conservé dans la poche de perfusion à l'abri de la lumière à une température comprise entre 15 et 25 °C après la préparation de la dose
- L'administration de la dose d'HEMGENIX au patient doit être terminée dans les 24 heures suivant la préparation de la dose
- HEMGENIX **ne doit pas être congelé**
- La durée de conservation d'HEMGENIX est de 24 mois à compter de la date de fabrication

Manipulation

Consignes générales

- Suivre les précautions universelles en matière de biorisque lors de la manipulation et conformément aux politiques pédagogiques ou aux règlements provinciaux. Pour obtenir des instructions sur la préparation, la manipulation et les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle au produit médicamenteux et pour son élimination, consulter la section INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION figurant dans la monographie de produit.
- HEMGENIX ne contient pas d'agent de conservation.
- Utiliser des techniques aseptiques pendant la préparation et l'administration d'HEMGENIX. Utiliser un nouvel adaptateur d'aiguille/de fiole et une nouvelle seringue pour chaque fiole d'HEMGENIX.
- NE PAS exposer HEMGENIX à la lumière d'une lampe de désinfection aux rayons ultraviolets.
- Confirmer que l'identité du patient correspond au numéro d'identification propre au patient sur l'emballage extérieur.
- Vérifier la dose requise d'HEMGENIX en fonction du poids corporel du patient. Le nombre total de flacons dans chaque emballage fini correspond aux exigences posologiques pour chaque patient en fonction de son poids corporel.

- Confirmer que la boîte contient suffisamment de flacons pour préparer la poche pour perfusion d'HEMGENIX dilué propre au patient.
- En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicinal ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux, à l'exception de la solution saline normale à 0,9 % utilisée dans la dilution d'HEMGENIX avant l'administration. La compatibilité d'HEMGENIX a été établie pour les tubulures de perfusion intraveineuse avec des cathéters à filtre intégrés de 0,2 µm fabriqués à partir de polyéthersulfone (PES).
- Après dilution, la solution HEMGENIX doit être limpide et incolore.

Calcul de la dose d'HEMGENIX

La dose recommandée d'HEMGENIX est de 2×10^{13} copies du génome par kilogramme (kg) de poids corporel administrée par perfusion i.v. après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (solution saline normale).

Exemple

Pour un patient ayant un poids corporel de 85 kg, diluer la dose de 170 ml d'HEMGENIX dans **une** poche de perfusion de 500 ml de solution saline normale à 0,9 %.

Pour un patient ayant un poids corporel de 128 kg, diluer 256 ml de la dose d'HEMGENIX dans **deux** poches de perfusion de 500 ml de solution saline normale à 0,9 % (128 ml dans chaque poche).

Nombre de fioles d'HEMGENIX nécessaires = dose d'HEMGENIX (en ml) divisée par 10 (arrondir au nombre entier de fioles supérieur suivant). Le facteur de division « 10 » représente le volume extractible d'HEMGENIX de chaque fiole (10 ml).

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

Poids du patient	Dose d'HEMGENIX (ml) (poids corporel multiplié par 2)	Nombre de fioles nécessaires (dose d'HEMGENIX [ml] divisé par 10, puis arrondi à l'unité supérieure)
85 kg	170 ml	17
128 kg	256 ml	26

Préparation d'HEMGENIX pour l'administration : fournitures connexes

Fournitures et matériel requis pour la préparation du médicament

- Poche(s) de perfusion de solution saline normale* de 500 ml (1 à 2 poches en fonction du poids corporel du patient)
- Étiquettes** pour la ou les poches de perfusion de 500 ml
- Tubulure de perfusion i.v./chambre compte-gouttes* amorcée avec une solution saline normale à 0,9 %
- Raccord(s) de poche pour perfusion
- Seringue(s) Luer Lock de 20 ml ou plus*
- Aiguilles de calibre 20* ou adaptateurs de fiole*
- Alcool isopropylique à 70 %
- Contenant pour objets pointus et tranchants
- Équipement de protection individuelle : gants, lunettes de protection, vêtements de protection et masques. Cet équipement doit être porté lors de la manipulation et de l'administration d'HEMGENIX

Constituant*	Matériaux de fabrication
Poche pour perfusion de solution saline normale (solution saline normale à 0,9 %)	Copolymère PE/PP (sans PVC) (La stabilité après dilution a été établie à l'aide de poches pour perfusion en copolymère PE/PP sans PVC avec une solution saline normale à 0,9 %)
Aiguille de calibre 20	Acier inoxydable
Adaptateur pour fiole	PP, silicone; PP, acier inoxydable; MABS, silicone acrylique; ABS
Seringue Luer Lock	PP, silicone
Tubulure de perfusion i.v./chambre compte-gouttes	PVC/TOTM, PP/styrène-éthylène-butylène-styrène

ABS = acrylonitrile butadiène styrène; MABS = méthacrylate de méthyle acrylonitrile butadiène styrène; PE = polyéthylène; PP = polypropylène; PVC = polychlorure de vinyle; TOTM = trioctyltrimellitate

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

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

Étapes de préparation d'HEMGENIX

Préparation

Étape 1 : Préparation du produit

HEMGENIX doit être dilué dans une solution saline normale à 0,9 % avant son administration.

- Avant la dilution, faites tourner délicatement la fiole 3 fois (environ 10 secondes) pour homogénéiser la suspension d'HEMGENIX. Pour éviter la formation de mousse, **NE PAS** agiter le ou les flacons d'HEMGENIX.
- Ensuite, prélever le volume de la dose calculée de la ou des poches de perfusion de 500 ml de solution saline normale à 0,9 %, selon le poids corporel du patient.
 - Pour les patients d'un poids corporel de < 120 kg, diluer HEMGENIX dans **UNE** poche pour perfusion de solution saline normale à 0,9 % de 500 ml.
 - Pour les patients dont le poids corporel est ≥ 120 kg, diluer la dose d'HEMGENIX dans **DEUX** poches de perfusion de solution saline normale à 0,9 % de 500 ml, en répartissant la dose d'HEMGENIX de façon égale entre les deux poches.

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

- Retirer la quantité de solution saline normale à 0,9 % avec une seringue Luer Lock au site de l'adaptateur de mélange du raccord adéquat.

Étape 2 : Ajout d'HEMGENIX aux poches pour perfusion

- Ajouter le volume de la dose d'HEMGENIX requise à la ou aux poche(s) pour perfusion pour ramener le volume total de chaque poche pour perfusion à 500 ml.
- **NE PAS** ajouter HEMGENIX dans le vide d'air de la poche pour perfusion lors de la dilution.
- Retourner doucement la/les poche(s) pour perfusion au moins 3 fois pour mélanger la solution et assurer une distribution uniforme du produit dilué.
- Pour éviter la formation de mousse :
 - **NE PAS** secouer la/les fiole(s) d'HEMGENIX ni la/les poche(s) pour perfusion préparées.
 - **NE PAS** utiliser d'aiguilles à filtre pendant la préparation d'HEMGENIX.
- Pour réduire le risque de déversement et/ou de formation d'aérosol, la/les poche(s) pour perfusion doivent être connectées à une tubulure de perfusion préremplie de solution saline normale à 0,9 % stérile.
- La tubulure de perfusion préremplie de solution saline normale à 0,9 % stérile doit être raccordée à la tubulure de perfusion intraveineuse principale qui a été amorcée avec une

solution saline normale à 0,9 % stérile avant l'utilisation.

Administration d'HEMGENIX

Administer HEMGENIX en une seule perfusion intraveineuse à l'aide d'un cathéter veineux périphérique

1. HEMGENIX dilué doit être inspecté visuellement avant l'administration. La solution diluée d'HEMGENIX doit être limpide et incolore
 - NE PAS utiliser si des particules, une opacité ou une décoloration sont visibles.
 - Utiliser le médicament dès que possible après dilution. **NE PAS** utiliser HEMGENIX dilué au-delà de 24 heures après la préparation de la dose.
2. Utiliser un filtre intégré (cathéter) de 0,2 µm fabriqué à partir de polyéthersulfone (PES)
3. La solution diluée d'HEMGENIX doit être administrée dans une veine périphérique à l'aide d'une tubulure de perfusion intraveineuse distincte à travers un cathéter veineux périphérique
4. Connecter ensuite la tubulure de perfusion i.v./chambre compte-gouttes préremplie à la tubulure intraveineuse principale

qui a été amorcée avec une solution saline stérile à 0,9 % avant l'utilisation
5. Perfuser HEMGENIX dilué à un débit de perfusion constant de 500 ml/heure (8 ml/min)
 - NE PAS administrer HEMGENIX par voie intraveineuse en poussée ou en bolus
 - NE PAS perfuser le médicament à une vitesse supérieure à 500 ml/heure
 - NE PAS perfuser la solution diluée d'HEMGENIX avec d'autres médicaments dans la même tubulure intraveineuse
 - NE PAS utiliser de cathéter central ni de port
6. Après la perfusion de tout le contenu de la ou des poches pour perfusion, la tubulure de perfusion/chambre compte-gouttes doit être rincée au même débit de perfusion avec une solution saline normale à 0,9 % pour s'assurer que toute la solution d'HEMGENIX est administrée
 - Traiter les déversements d'HEMGENIX avec un agent virucide dont l'activité contre les virus non enveloppés a été démontrée
 - Mettre au rebut les produits inutilisés et les matériaux jetables qui peuvent avoir été en contact avec HEMGENIX conformément aux directives locales de biosécurité applicables pour la manipulation et l'élimination des déchets pharmaceutiques

En cas de réaction à la perfusion pendant l'administration

- Les symptômes d'une réaction liée à la perfusion peuvent inclure une oppression thoracique, des maux de tête, des douleurs abdominales, des vertiges, des symptômes grippaux, des frissons, des bouffées vasomotrices, des éruptions cutanées et de l'hypertension
- Les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe ou symptôme de réaction à la perfusion tout au long de l'administration et pendant au moins 3 heures après la fin de la perfusion
- Le débit de perfusion peut être réduit ou arrêté pour prendre en charge la réaction à la perfusion
 - Si la perfusion est interrompue, la reprendre à un rythme plus lent lorsque la réaction à la perfusion est résolue et en fonction de la tolérabilité du patient
- Si la vitesse de perfusion doit être réduite ou interrompue puis reprise, HEMGENIX doit être perfusé dans les 24 heures suivant la préparation de la dose
- Pour la prise en charge d'une réaction à la perfusion, envisager un traitement par un corticostéroïde ou un antihistaminique

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

Administration d'HEMGENIX : fournitures connexes

Fournitures et matériel requis pour la préparation

- Ensemble d'aiguilles i.v. à ailettes* ou de cathéters*
- Pompe à perfusion
- Filtre intégré de 0,2 µm*
- Préparations antiseptiques pour la peau
- Tampons imbibés d'alcool isopropylique à 70 %
- Gaze et ruban adhésif ou pansement transparent
- Contenant pour objets pointus et tranchants
- Agent virucide pour traiter tout déversement/trousse de déversement
- Équipement de protection individuelle, y compris gants, lunettes de sécurité, vêtements et masques de protection

* Constituant	Matériaux de fabrication
Ensemble d'aiguilles i.v. à ailettes ou de cathéter	PVC/TOTM, MABS
Filtre intégré de 0,2 µm	PES
Cathéter	PVC/DEHT, acier inoxydable

DEHT = di(2-éthylhexyl)téraphthalate; MABS = méthacrylate de méthyle acrylonitrile butadiène styrène; PES = polyéther sulfone; PVC = chlorure de polyvinyle; TOTM = trioctyltrimellitate

Congé

- Le patient peut quitter la clinique après que toutes les évaluations post-perfusion ont été effectuées
- Les patients doivent recevoir une lettre médicale expliquant qu'ils ont fait l'objet d'une thérapie génique
- Les patients doivent recevoir des instructions détaillées sur les signes et les symptômes à signaler pendant la période suivant immédiatement la perfusion et sur leur calendrier de suivi des analyses de laboratoire et des visites, ainsi que les coordonnées pertinentes en cas d'urgence. Il peut également être utile pour les patients de recevoir une carte de traitement avant de quitter l'hôpital et de documenter les détails du jour de la perfusion

Élimination

- HEMGENIX est un virus adéno-associé recombinant. Les produits médicaux inutilisés et toutes les matières (déchets solides et liquides) qui ont été en contact avec le vecteur viral recombinant doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux dans un contenant dédié aux matières présentant un risque biologique, stérilisés à l'autoclave et détruits conformément aux directives locales en matière de biosécurité.
- Le matériel non jetable doit être nettoyé avec un désinfectant à l'activité virucide éprouvée pour les virus non enveloppés, p. ex. un désinfectant dégageant du chlore tel que l'hypochlorite contenant 0,1 % de chlore disponible (1 000 ppm) après utilisation, puis stérilisé à l'autoclave, si possible. Les surfaces de contact doivent être désinfectées avec un désinfectant semblable.

Exemple de liste de vérification du jour de la perfusion

Identifiant du patient

Nom du patient : Jean Tremblay

Âge : 23

Allergies : Aucune

Préparation de la salle de perfusion Fournitures d'administration en place : Pompe ou dispositif de fixation sur pôle programmable équivalent ☒ Fournitures de départ IV périphériques (IVP)/rinçages de solution saline disponibles ☒ Fournitures d'urgence disponibles : Épinéphrine ☒ Antihistaminique ☒ Corticostéroïdes ☒ Bloc de codes ☒	Date/Heure 08-07-2024 8 h 05
Admission Patient présent au centre ☒ Consentement éclairé obtenu ☒ Prise en charge effectuée ☒ Signes vitaux de référence : ☒ Poids vérifié : ☒ Analyses de laboratoire terminées : Épreuves de la fonction hépatique ☒ Bilan métabolique ☒ L'importance du maintien d'un foie sain, en particulier en ce qui concerne les modifications du mode de vie (consommation d'alcool, médicaments toxiques pour le foie, etc.), a été passée en revue ☒ L'observance du suivi au cours des 12 premières semaines est essentielle ☒	08-07-2024 7 h 45
Préparation de la pharmacie - Préparer le ou les sacs de solution diluée d'HEMGENIX pour perfusion intraveineuse ☒ - Fournitures pour la perfusion de médicament de la pharmacie : tubulure/filtre amorcé prémélangé ☒ - Sac de rinçage avec solution saline nécessaire après la perfusion (solution saline normale à 0,9 % pour la purge) ☒	08-07-2024 8 h 10
Administration 2 sites d'administration i.v. doivent être établis en cas de réaction allergique ou si l'accès i.v. existant devient interstitiel ☒ - Surveiller le site toutes les 5 minutes ☒ - Avant d'administrer le médicament, deux PS doivent vérifier que l'intraveineuse est perméable et intacte ☒ - Signes vitaux au début de la perfusion et tout au long de la période de perfusion ☒ - HEMGENIX ne doit pas être perfusé dans la même tubulure i.v. avec des médicaments autres que la solution saline à 0,9 % ☒ - Commencer l'administration à un débit de perfusion constant de 500 ml/heure (pouvant être réduit à 250 ml/heure au besoin/patient) ☒ - Rincer la tubulure de perfusion i.v./chambre compte-gouttes au même débit de perfusion avec une solution saline normale à 0,9 % pour s'assurer que tous les médicaments HEMGENIX sont livrés ☒ Renseignements détaillés sur la façon de prendre en charge les réactions, y compris : - Redémarrer le processus - Effet indésirable lié à la perfusion et mesures à prendre	Débuté à 8 h 15 Achevé à 9 h 16
Congé Le patient est surveillé pendant l'administration et au moins 3 heures après l'administration ☒ Instructions pour le congé du patient : - Signes et symptômes à signaler au médecin de l'équipe/coordonnateur du personnel infirmier chargé de la perfusion ☒ - Calendrier de suivi post-traitement des analyses de laboratoire, diagnostics et examens ☒ - Le patient reçoit une lettre médicale attestant qu'il a fait l'objet d'une thérapie génique ☒ - Coordonner avec la pharmacie à domicile du patient : Prescrire un corticostéroïde et fournir une ordonnance et une note de congé à la pharmacie ☒	Surveillé jusqu'à 12 h 27 au moment du congé

Veillez consulter l'annexe pour la feuille de travail

Surveillance post-traitement



Introduction

Cette étape du parcours, la surveillance et la prise en charge post-traitement, est celle qui établit les fondements de la compréhension de l'innocuité et de l'efficacité d'HEMGENIX et qui oriente les décisions futures en matière de soins. Après la perfusion d'HEMGENIX, durant une période critique, les visites de suivi et les analyses de laboratoire peuvent être plus fréquentes, en particulier pour évaluer les niveaux d'activité des EFH et du facteur IX. Ceci est nécessaire pour évaluer la réponse à la thérapie génique ainsi que l'hépatotoxicité potentielle à médiation immunitaire, qui peut nécessiter une attention et une intervention immédiates. Des tests supplémentaires peuvent être requis et seront à la discrétion du prestataire. Le calendrier définitif des analyses doit être déterminé et adapté, si nécessaire, par le médecin traitant et communiqué clairement au patient.

Fonction hépatique

- L'administration par voie i.v. d'un vecteur AAV ciblant le foie, comme HEMGENIX, pourrait potentiellement induire une réponse immunitaire cellulaire à l'encontre de la capsidie une fois qu'elle est transduite dans les hépatocytes, se manifestant par une transaminite asymptomatique, avec le risque de compromettre ou de perdre l'expression du transgène du facteur IX^{24,25}. Dans les études cliniques sur HEMGENIX, on a observé des élévations transitoires, asymptomatiques et principalement légères des transaminases, survenant le plus souvent au cours des 4 premiers mois suivant l'administration et disparaissant soit spontanément, soit avec l'administration d'un corticostéroïde.
- Effectuer régulièrement des analyses des enzymes hépatiques afin de surveiller les élévations des enzymes hépatiques, qui sont susceptibles d'indiquer une hépatotoxicité à médiation immunitaire.
 - Surveiller les taux d'ALAT et d'ASAT (transaminases) en effectuant des analyses hebdomadaires au cours des 3 mois suivant l'administration d'HEMGENIX. Après 3 mois, il est recommandé d'effectuer un dosage de l'ALAT tous les 3 mois au cours de la première année suivant le traitement et tous les 6 mois au cours de la deuxième année suivant le traitement, avec des dosages annuels subséquents pendant au moins 5 ans pour évaluer régulièrement la fonction hépatique. Continuer à surveiller les transaminases chez tous les patients qui ont présenté une élévation des enzymes hépatiques jusqu'à ce que les taux d'enzymes hépatiques reviennent aux valeurs initiales.
 - En cas d'augmentation de l'ALAT au-dessus des limites normales ou à deux fois sa valeur initiale chez le patient au cours des 3 premiers mois suivant l'administration de la dose, il convient d'envisager la mise en place d'un traitement par corticostéroïdes. Chez les patients présentant une augmentation cliniquement pertinente des ALAT et nécessitant un traitement par corticostéroïdes, il convient d'administrer la dose initiale recommandée de 60 mg/jour de prednisolone ou de prednisone par voie orale, suivie d'une réduction progressive en fonction de la normalisation des taux d'ALAT.

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

^{\$} Des médicaments équivalents à la prednisolone peuvent également être utilisés. Un schéma d'immunosuppression combiné ou l'utilisation d'autres médicaments peuvent également être envisagés en cas d'échec du traitement à la prednisolone ou de contre-indication à celle-ci.

- Dans les études cliniques, la durée moyenne de l'utilisation de corticostéroïdes en cas d'élévation des transaminases. était de 81,4 jours (écart type [É.T.] de 28,6) et variait de 51 à 130 jours
- Effectuer régulièrement un dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) et une échographie abdominale (p. ex. annuellement) chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire.

Activité du facteur IX

- L'évaluation du niveau d'activité du facteur IX est une mesure directe de la réponse à la thérapie génique
- Activité du facteur IX (p. ex. chaque semaine pendant au moins 3 mois)
- Surveiller régulièrement les patients pour l'activité du facteur IX
- L'utilisation de concentrés de facteur IX exogène avant et après l'administration d'HEMGENIX peut affecter l'estimation précise de l'activité du facteur IX dérivé d'HEMGENIX
 - L'utilisation de différentes analyses peut avoir une incidence sur les résultats de l'analyse; par conséquent, il convient d'utiliser la même analyse et les mêmes réactifs pour suivre les patients au fil du temps, si cela est possible
- Il est primordial que le patient comprenne et maintienne une communication étroite avec l'équipe soignante au sujet de tous les symptômes cliniques (p. ex. saignements, douleur, changements dans la fonction physique, niveau d'activité) ainsi que d'autres nouvelles affections médicales ou la nécessité d'une intervention chirurgicale
- Arrêt des soins continus à titre prophylactique par le facteur IX humain exogène
Il peut s'écouler plusieurs semaines avant que l'amélioration du contrôle hémostatique ne devienne apparente après la perfusion d'HEMGENIX (pour de plus amples renseignements, voir la monographie de produit - Pharmacocinétique 10.3). Par conséquent, un soutien hémostatique continu par le facteur IX humain exogène peut être nécessaire pendant les premières semaines suivant l'administration d'HEMGENIX pour fournir un apport suffisant de facteur IX pendant les premiers jours suivant le traitement. Il est recommandé de surveiller l'activité du facteur IX (p. ex. chaque semaine pendant au moins 3 mois) après l'administration de la dose pour suivre la réponse du patient à HEMGENIX.

Inhibiteurs du facteur IX

- Surveiller les patients pour déceler la présence d'inhibiteurs du facteur IX humain.
- Il faut effectuer des analyses après l'administration de la dose si les taux d'activité plasmatique du facteur IX ne sont pas atteints, s'ils diminuent ou si l'hémorragie n'est pas maîtrisée ou si elle réapparaît.

Biodistribution et excrétion du vecteur

- La distribution du vecteur dans le sang et l'excrétion du vecteur dans le sperme et d'autres excréments et sécrétions peuvent se produire après la perfusion. On ne sait pas combien de temps cela durera. Les patients ne doivent pas faire don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour une greffe.
- Excrétion et contraception :
L'ADN du vecteur HEMGENIX sera excrété dans le sang, les selles et le sperme des patients recevant HEMGENIX. Étant donné que l'ADN viral/transgène est détectable dans le sperme de certains patients entre 1 et 2 ans après l'administration d'HEMGENIX, une méthode de contraception barrière est recommandée pendant 2 ans pour les hommes et leurs partenaires de sexe féminin en âge de procréer (pour de plus amples informations, voir la monographie de produit – Pharmacocinétique 10.3 Élimination de l'ADN du vecteur).

Surveillance après la perfusion

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

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

Exemple de calendrier des analyses de laboratoire

Surveillance post-traitement à court terme selon les renseignements d'ordonnance d'HEMGENIX		
Test	Mois 1 à 3	Mois 4 à 12
Activité du facteur IX	Hebdomadaire	Discrétion du professionnel de la santé
Dosage de l'inhibiteur du facteur IX (si le saignement n'est pas maîtrisé ou si les taux de facteur IX diminuent)	Discrétion du professionnel de la santé	Discrétion du professionnel de la santé
Tests d'enzymes hépatiques (y compris les transaminases)	Hebdomadaire	Discrétion du professionnel de la santé
Taux d'AFP et échographie abdominale (chez les patients présentant des facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire)		Régulièrement (annuellement)

Exemple de calendrier

Dim	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam
	1/1 Jour d'admini- strati on	1/2	1/3	1/4	1/5	1/6
1/7	1/8 Semaine 1 Vérification de laboratoire	1/9	1/10	1/11	1/12	1/13
1/14	1/15 Semaine 2 Vérification de laboratoire	1/16	1/17	1/18	1/19	1/20
1/21	1/22 Semaine 3 Vérification de laboratoire	1/23	1/24	1/25	1/26	1/27
1/28	1/29 Semaine 4 Vérification de laboratoire	1/30	1/31			

Veillez consulter l'annexe pour la feuille de travail

Communication et coordination

Dans le cas où le centre de perfusion et le centre d'orientation du patient sont différents, il sera important de coordonner les soins entre les deux afin d'assurer une transition appropriée des soins aux patients pendant cette période critique. Par conséquent, les prestataires doivent tenir compte des éléments suivants :

- Établir un plan de communication entre le centre de perfusion et le centre d'orientation où les responsabilités des prestataires respectifs, comme la surveillance des laboratoires et la prestation de conseils en temps opportun sur une intervention, sont clairement documentées
- Établir un plan de communication avec le patient pour comprendre son plan post-traitement, y compris, sans toutefois s'y limiter :
 - L'endroit où il recevra ses soins post-traitement
 - L'endroit où les échantillons seront prélevés
 - Une méthode par laquelle les résultats seront communiqués
 - Les coordonnées en cas d'urgence

Surveillance et prise en charge à long terme



Introduction

Au fil du temps, à mesure que la réponse à la thérapie génique est établie, la fréquence des tests peut diminuer et refléter une cadence de suivi similaire à celle des soins antérieurs pour l'hémophilie d'un patient, avant la thérapie génique. Comme c'est le cas tout au long du parcours clinique, il est essentiel de maintenir une ligne de communication ouverte à long terme pour comprendre le parcours d'un patient et pour maintenir des soins optimaux pour l'hémophilie. Voici quelques éléments à prendre en considération tandis que les patients sont surveillés au fil du temps :

- Maintenir une ligne de communication entre le patient et le prestataire de soins de santé avec une compréhension du calendrier de suivi ainsi que des situations où les patients pourraient avoir besoin d'une évaluation plus immédiate, y compris, mais sans s'y limiter, une chirurgie, un saignement et un traumatisme
- Les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire devront faire l'objet d'un dosage régulier de l'AFP et d'une échographie abdominale dans les 5 années suivant l'administration du médicament.
- La collecte continue de données et l'inscription dans le registre du RMTC aideront la communauté à comprendre l'innocuité et l'efficacité à long terme d'HEMGENIX
- La thérapie génique étant une nouvelle option thérapeutique, une approche multidisciplinaire et collaborative du patient est primordiale pour garantir un résultat optimal

Collecte de données à long terme

- Le Registre canadien des troubles de la coagulation (RCTC) sera lié au registre de la FMH.
- La Fédération mondiale de l'hémophilie élabore un registre mondial de thérapie génique pour assurer une surveillance rigoureuse de l'innocuité et de l'efficacité de la thérapie génique pour les personnes atteintes d'hémophilie qui ont reçu un traitement par essai clinique ou produit commercial²⁵

Annexe



Glossaire

AAV = virus adéno-associé
AAV5 = vecteur viral adéno-associé de sérotype 5
ABS = acrylonitrile butadiène styrène
AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality (Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé)
AFP = alpha-fœtoprotéine
PAL = phosphatase alcaline
ALAT = alanine aminotransférase
IRASAT = indice du rapport aspartate aminotransférase-plaquettes
ASAT = aspartate aminotransférase
ATHN = American Thrombosis & Hemostasis Network
RMTC = Registre canadien des troubles de la coagulation
ADNc = ADN complémentaire
CSA = test sur substrat chromogène
CSTD = *closed system transfer device* (dispositif de transfert en système fermé)
DEHT = di(2-éthylhexyl)téréphtalate
FDA = Food and Drug Administration
FIB-4 = indice de fibrose
G = calibre
Cg = copies du génome
GTPO = opérationnalisation du processus de thérapie génique
Santé Canada
PS = Professionnel de la santé
CTH = Centre de traitement de l'hémophilie

RIN = Rapport international normalisé
EFH = épreuve de la fonction hépatique
PSF1 = promoteur spécifique du foie 1
MABS = méthacrylate de méthyle acrylonitrile butadiène styrène
METAVIR = système de notation de la fibrose hépatique par méta-analyse des données histologiques dans l'hépatite virale
ERM = élastographie par résonance magnétique
NAb = anticorps neutralisant
SHNA = stéatose hépatique non alcoolique
NAPRA = National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (Association nationale des organismes de réglementation des pharmacies)
~~NASH = stéatohépatite non alcoolique~~
NBDF = National Bleeding Disorders Foundation (Fondation nationale des troubles de la coagulation)
OSA = *one-stage assay* (dosage en un stade)
PE = polyéthylène
PES = polyéther sulfone
IVP = IV périphérique
PP = polypropylène
PVC = polychlorure de vinyle
É.T. = écart type
PDP = modèle de prise de décision partagée
TOTM = triocetyltrimellitate

Références

- Thérapie génique. Gouvernement du Canada. 2005. Disponible à l'adresse <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/science-research/emerging-technology/biotechnology/about-biotechnology/gene-therapy.html>. Consulté en juillet 2024.
- Prakash V., Moore M., Yáñez-Muñoz R.J. Progrès actuels dans l'édition thérapeutique de gènes pour les maladies monogéniques. *Mol Ther.* 2016;24(3):465-74.
- Miesbach W., O'Mahony B., Key N.S., Makris M. Quelle est la place de la thérapie génique dans l'hémophilie? Le point de vue d'un patient et d'un médecin. *Haemophilia*. 2019;25(4):545-57.
- Anguela X.M., High K.A. Entrer dans l'ère moderne de la thérapie génique. *Annu Rev Med.* 2019;70:273-88.
- Perrin G.Q., Herzog R.W., Markusic D.M. Mise à jour sur la thérapie génique clinique pour l'hémophilie. *Blood.* 2019;133(5):407-414.
- Dhungel B.P., Bailey C.G., Rasko J.E.J. Voyage au centre de la cellule : tracer le chemin de la transduction par AAV. *Trads Mol Med.* 2021;27(2):172-184.
- Bulcha J.T., Wang Y., Ma H., et al. Plateformes de vecteurs viraux dans le paysage de la thérapie génique. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;6(1):53.
- Wang D., Tai P.W.L., Gao G. Le vecteur du virus adéno-associé en tant que plateforme d'administration de la thérapie génique. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(5):358-78.
- Naso M.F., Tomkowicz B., Perry W.L., III, Strohl W.R. Le virus adéno-associé (AAV) en tant que vecteur de la thérapie génique. *BioDrugs.* 2017;31(4):317-34.
- High K.A., Roncarolo M.G. Thérapie génique. *N Engl J Med.* 2019;381(5):455-64.
- Wu Z., Yang H., Colosi P. Incidence de la taille du génome sur l'empaquetage des vecteurs AAV. *Mol Ther.* 2010;18(1):80-6.
- Arruda V.R., Doshi B.S. Thérapie génique de l'hémophilie : faits et incertitudes au XXI^e siècle. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020069.
- Penaud-Budloo M., Le Guiner C., Nowrouzi A., Toromanoff A., Chérel Y., Chenuaud P., et al. Les génomes des vecteurs de virus adéno-associés persistent sous forme de chromatine épisomale dans les muscles des primates. *J Virol.* 2008;82(16):7875-85.
- Nakai H., Yant S.R., Storm T.A., Fuess S., Meuse L., Kay M.A. Les génomes extrachromosomiques des vecteurs recombinants du virus adéno-associé sont principalement responsables de la stabilité de la transduction hépatique in vivo. *J Virol.* 2001;75(15):6969-76.
- Perrin G.Q., Herzog R.W., Markusic D.M. Mise à jour sur la thérapie génique clinique pour l'hémophilie. *Blood.* 2019;133(5):407-14.
- Pipe S., Leebeek F.W.G., Ferreira V., Sawyer E.K., Pasi J. Considérations cliniques pour le choix de la capsid dans le développement du transfert de gènes par AAV ciblant le foie. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;15:170-8.
- Zincarelli C., Soltys S., Rengo G., Rabinowitz J.E. Analyse de l'expression génétique et du tropisme médiés par les sérotypes 1-9 d'AAV chez la souris après une injection systémique. *Mol Ther.* 2008;16(6):1073-80.
- George L.A., Sullivan S.K., Giermasz A., Rasko J.E.J., Samelson-Jones B.J., Ducore J., et al. Traitement génique de l'hémophilie B avec une variante du facteur IX à activité spécifique élevée. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2215-27.
- Von Drygalski A., Giermasz A., Castaman G., Key N.S., Lattimore S., Leebeek F.W.G., et al. Étranacogène dézaparvovec (AMT-061 phase 2b) : activité normale/proche de la normale du FIX et arrêt des saignements dans l'hémophilie. *B. Blood Adv.* 2019;3(21):3241-7.
- Simioni P., Tormene D., Tognin G., Gavasso S., Bulato C., Iacobelli N.P. et al. Thrombophilie liée à l'X avec un facteur IX mutant (facteur IX Padua). *N Engl J Med.* 2009;361(17):1671-5.
- Prise de décision partagée dans les soins de santé préventifs : Ce que c'est; ce que ce n'est pas. Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. Disponible à l'adresse : <https://www.cfp.ca/content/cfp/63/9/682.full.pdf>. Consulté en juillet 2024.
- Maladies du foie. Fondation canadienne du foie. Disponible à l'adresse : <https://www.liver.ca/patients-caregivers/liver-diseases/>. Consulté en juillet 2024.
- Luxon, B.A. Admissibilité à la thérapie génique. Symposium présenté au Sommet sur la thrombose et l'hémostase de l'Amérique du Nord (THSNA); du 16 au 18 août 2022; Chicago, IL et virtuel.
- Manno, C.S., Mercury, G.F., Arruda, R.V., +/-r, B., Ragni, M., Rasko, J.J. et al. Transduction réussie du foie dans l'hémophilie par le facteur IX du VAA et limites imposées par la réponse immunitaire de l'hôte. *Nat Med.* 2006;12(3):342-7.
- Mingozzi F., High K.A. Réponse immunitaire aux vecteurs AAV : surmonter les obstacles à la réussite de la thérapie génique. *Blood.* 2013;122(1):23-36.
- Konkle B.A., Coffin D., Pierce G.F., Clark C., George L., Iorio A., et al. Registre de thérapie génique de la Fédération mondiale de l'hémophilie. *Haemophilia*. 2020;26(4):563-4.
- Monographie de Hemgenix®. CSL Behring Canada, Inc. Octobre 2023.
- Données internes : HGX_DOF_AMT061 Manuel de manipulation des produits médicaux expérimentaux (v1.0)

Liste de vérification de l'évaluation

Identifiant du patient

Nom du patient :

Âge :

Allergies :

Antécédents d'hémophilie Niveau initial de l'activité du facteur IX ____ OSA ☐ CSA ☐ Traitement actuel : _____ Hémophilie B sévère ou modérée ☐ Traitement prophylactique actuel par le facteur IX ☐ Aucun antécédent d'inhibiteurs du facteur IX ☐ Hémorragie antérieure mettant la vie en danger ou épisodes de saignement spontané graves et répétés ☐ Aucun traitement antérieur par thérapie génique ☐	Date
Antécédents médicaux : _____ Liste de médicaments (y compris les suppléments/vitamines) : _____ Antécédents de consommation d'alcool : Oui ☐ Non ☐ Poids du patient (dans les 30 jours suivant la perfusion) : _____	Date
Résultats de laboratoire pertinents ALAT : ____ ASAT : ____ Bilirubine totale : ____ PAL : ____ Titre d'inhibiteur du facteur IX : _____	Date
Radiologie Résultats de l'échographie du foie _____ Résultats de l'élastographie _____	Date
Facteurs psychosociaux Orientation vers un travailleur social : ☐ Comprend le processus de thérapie génique : ☐ Volonté de se conformer à un suivi rigoureux et de modifier son mode de vie au besoin : ☐ Capacité à fournir un consentement éclairé : ☐ Engagement à faire le suivi : ☐ Planification familiale : ☐	
Éducation préalable à l'administration Fondements de la thérapie génique ☐ Renseignements sur le médicament ☐ Processus de thérapie génique ☐	

Liste de vérification du jour de la perfusion

Identifiant du patient

Nom du patient :
 Âge :
 Allergies :

Préparation de la salle de perfusion	Date/Heure
Fournitures d'administration en place : Pompe ou dispositif de fixation sur poteau programmable équivalent ☐ Fournitures de départ IV périphériques (VIP)/rinçages de solution saline disponibles ☐ Fournitures d'urgence disponibles : Épinéphrine ☐ Antihistaminique ☐ Corticostéroïdes ☐ Bloc de codes ☐	
Admission Patient présent sur le site ☐ Consentement éclairé obtenu ☐ Prise en charge effectuée ☐ Signes vitaux de référence : ☐ Poids vérifié : ☐ Analyses de laboratoire terminées : Tests de la fonction hépatique ☐ Bilan métabolique ☐ L'importance du maintien d'un foie sain, en particulier en ce qui concerne les modifications du mode de vie (consommation d'alcool, médicaments toxiques pour le foie, etc.) a été passée en revue ☐ L'observance du suivi au cours des 12 premières semaines est essentielle ☐	
Préparation de la pharmacie • Préparer le ou les sacs de solution diluée d'HEMGENIX pour perfusion i.v. ☐ • Fournitures pour la perfusion de médicament de la pharmacie : tubulure/filtre prémélangé/amorcé ☐ • Sac de rinçage avec solution saline nécessaire après la perfusion (sac de 25 à 50 ml) ☐	
Administration • Signes vitaux au début de la perfusion et tout au long de la période de perfusion ☐ • HEMGENIX ne doit pas être perfusé dans la même tubulure i.v. avec des médicaments autres que la solution saline à 0,9 % ☐ • Commencer l'administration à un débit de perfusion constant de 500 ml/heure (pouvant être réduit à 250 ml/heure au besoin/patient) : ☐ • Rincer la tubulure de perfusion i.v./chambre compte-gouttes au même débit de perfusion avec une solution saline normale à 0,9 % pour s'assurer que tous les médicaments HEMGENIX sont administrés : ☐	
Congé Le patient est surveillé pendant l'administration et au moins 3 heures après l'administration ☐ Instructions pour le congé du patient : • Signes et symptômes à signaler au médecin de l'équipe/coordonnateur des soins infirmiers responsable de la perfusion : ☐ • Calendrier de suivi post-traitement des analyses de laboratoire, diagnostics et examens : ☐ • Prescription de corticostéroïdes oraux (pour une réponse rapide en cas de transaminite) : ☐	

Calendrier de surveillance et de prise en charge post-traitement

Dim	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam
						
						
						
						
						

Modèle d'évaluation psychosociale de la Fondation nationale des troubles de la coagulation (*National Bleeding Disorders Foundation Gene Therapy*)

Pour accéder à la version la plus récente du modèle d'évaluation psychosociale de la thérapie génique, veuillez visiter le site <https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/Gene-Therapy-Psychosocial-Template-MASAC-Reviewed.pdf>

Pour de plus amples renseignements, veuillez visiter le site : <https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/allied-healthcare/social-work>

Coordonnées importantes

Pour les demandes du service à la clientèle

Pour les demandes de service à la clientèle pendant les heures de bureau, composer le 613-232-2386

Pour les demandes urgentes et les services après les heures de bureau, composer le 514-219-7560

Pour les demandes de renseignements de la part des fournisseurs de soins de la santé/professionnels de la santé.

Pour les fournisseurs de soins de la santé/professionnels de la santé qui sont intéressés par les informations sur les produits, l'éducation et le matériel de soutien, veuillez nous visiter à

hcp.cslbehring.ca

Pour signaler des EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS, communiquez avec le service de pharmacovigilance de CSL Behring à l'adresse

AdverseReporting@CSLBehring.com et visitez le site Web de Santé Canada sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/en/healthcanada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html) pour obtenir des renseignements sur la façon de les signaler en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou composez le numéro sans frais au 1-866-234-2345

Effets indésirables du médicament (EIM)

Si vous souhaitez signaler une réaction indésirable à l'un de nos produits, communiquez avec nous au : 1-514-219-7560 (numéro jour et nuit) ou à l'adresse AdverseReporting@cslbehring.com