

10-12  
MAI  
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO

Le Grand Large

# Organisation du parcours de soins : Modèle “Hub & Spoke” en France

Yesim Dargaud, CHU de Lyon

# Conflits d'intérêts

Types de conflits	Laboratoires
Subventions / soutiens à la recherche	Bayer, Baxter, Baxalta, NovoNordisk, CSL Behring, LFB, Pfizer, LeoPharma, Octapharma et Stago
Subvention éducative	Takeda
Honoraires	Bayer, Baxter, NovoNordisk, CSL Behring, Sobi et Octapharma.

# Modèle HUB & SPOKE

Received: 29 July 2021 | Revised: 10 September 2021 | Accepted: 10 September 2021

DOI: 10.1111/hae.14420

Haemophilia  WILEY

## ORIGINAL ARTICLE

Clinical haemophilia

# Delivery of AAV-based gene therapy through haemophilia centres—A need for re-evaluation of infrastructure and comprehensive care: A Joint publication of EAHAD and EHC

Wolfgang Miesbach<sup>1</sup>  | Pratima Chowdary<sup>2</sup>  | Michiel Coppens<sup>3</sup> |  
Daniel P. Hart<sup>4</sup>  | Victor Jimenez-Yuste<sup>5</sup>  | Robert Klamroth<sup>6</sup>  |  
Michael Makris<sup>7</sup>  | Declan Noone<sup>8</sup> | Flora Peyvandi<sup>9,10</sup> 

# Modèle HUB & SPOKE

## OBJECTIF

Mieux **sécuriser** la prise en charge des patients qui bénéficieront de la thérapie génique de l'hémophilie

**Partage d'expériences** entre les centres d'hémophilie et partage d'**expertise** multidisciplinaire avec d'autres réseaux de spécialistes sur la toxicité hépatique, immunologie clinique, médecine interne.....

compte tenu des incertitudes liées au caractère innovant de la TG, ses effets secondaires dont la prise en charge ne relève pas des compétences habituelles des CRC-MHEMO et le manque d'expertise des professionnels de santé dans le domaine compte tenu du nombre très limité de patients traités par la TG à ce jour

## PAR QUEL MOYENS ?

Parcours de soins coordonné

Identification attentive des patients candidats

Processus de décision thérapeutique partagée  
Accompagnement multidisciplinaire des patients lors de leur prise de décision

Surveillance étroite des patients le jour de l'injection

**Surveillance étroite multidisciplinaire** des patients

**Suivi à vie** centré sur le patient et recueil de données

# Modèle HUB & SPOKE

Received: 26 January 2022 | Revised: 22 February 2022 | Accepted: 27 February 2022  
DOI: 10.1111/hae.14546

LETTER TO THE EDITOR

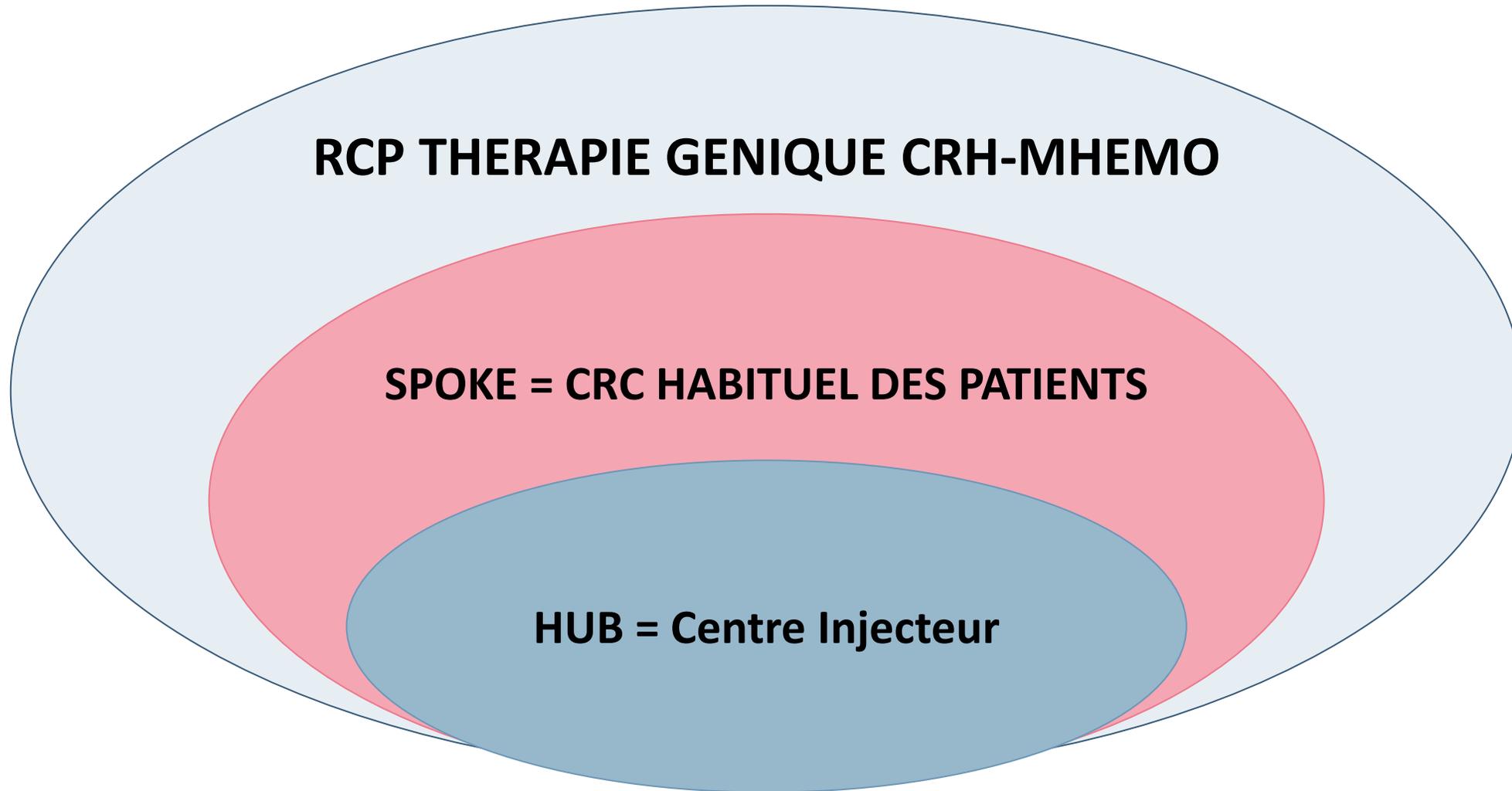
Haemophilia  WILEY

**Gene therapy of hemophilia: Hub centres should be haemophilia centres: A joint publication of EAHAD and EHC**

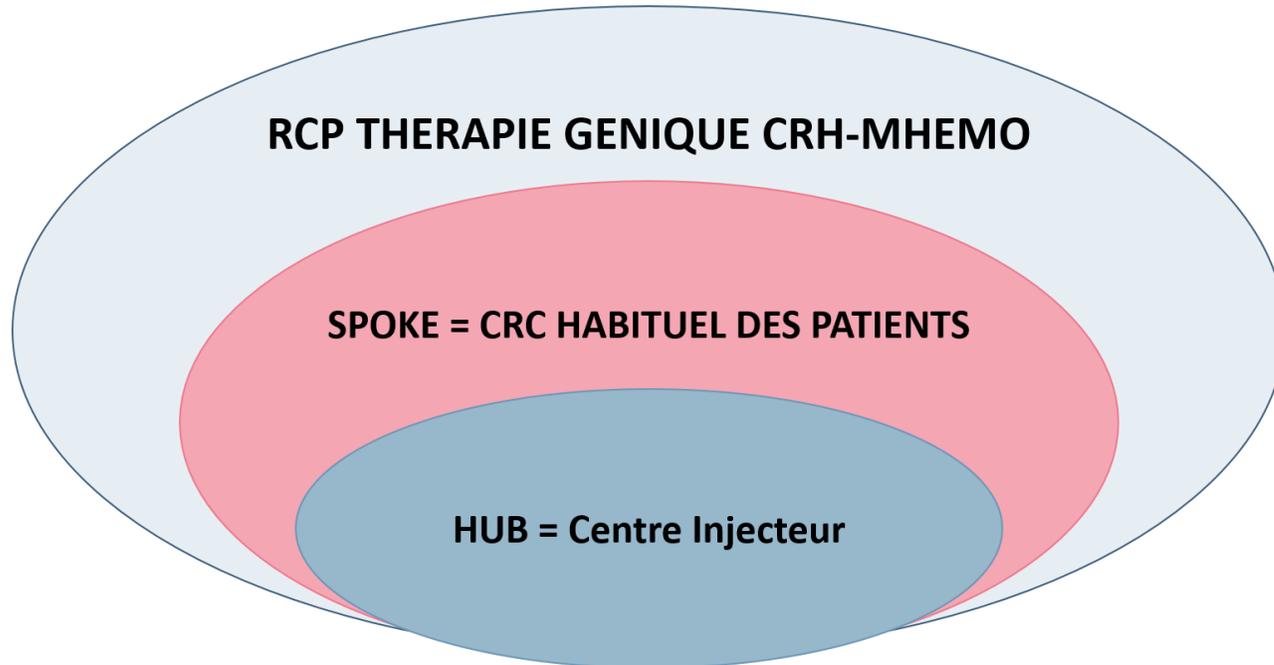
**TABLE 1** Haemophilia related responsibilities of hub centres

- Knowledge of haemophilia in relation to the patient's history and previous treatment
- Knowledge of gene therapy in relation to the different treatment options for haemophilia
- The informed consent needs further attention from haemophilia doctors with the participation of expert psychologists
- Management of acute bleeding events and continuation of existing haemophilia treatment
- Close collaboration with other disciplines, such as hepatology and immunology
- Preferably experience from previous gene therapy trials in haemophilia
- Ability to perform diagnostic tests for the gene therapy programme and follow up patients
- Close collaboration with other HTC's (interaction between hub-and-spoke centres)
- Data entry into local and international haemophilia registries

# Modèle HUB & SPOKE en France



# Modèle HUB & SPOKE en France

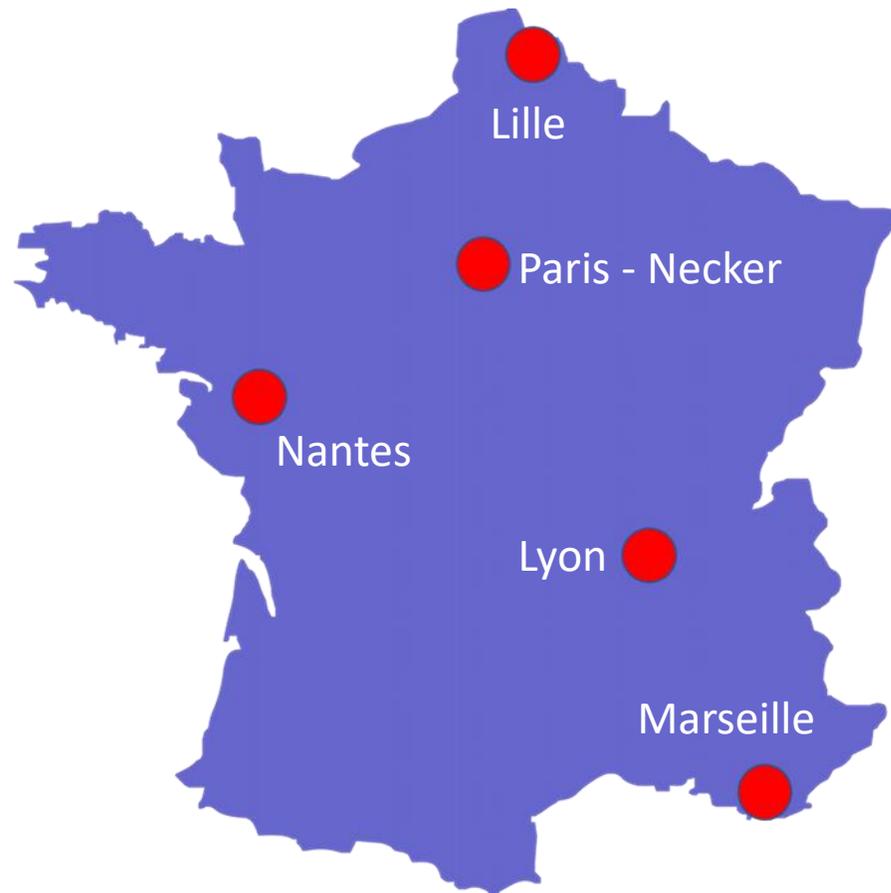


**Proposition d'un parcours de soins à l'initiative du CRH et en coopération avec l'AFH.**

**Pensée pour la phase d'accès précoce qui évoluera ensuite en fonction :**

- **de l'évolution des connaissances**
- **de l'acquisition d'expérience collective sur la TGH**
- **de la meilleure maîtrise des effets secondaires**
- **de l'évolution des exigences réglementaires**

# CENTRES INJECTEURS EN FRANCE



Ces 5 centres injecteurs ont:

- ✓ les agréments nécessaires pour la thérapie génique
- ✓ ont pris en charge de patients bénéficiant de la thérapie génique à travers leur participation à des essais cliniques
- ✓ une localisation géographique permettant d'assurer le maillage territorial

# Eligibilité pour la Thérapie Génique

**SPOKE = CRC HABITUEL DES  
PATIENTS**

**Patient Candidat**

**Information sur la TG de l'hémophilie et les  
autres alternatives thérapeutiques**

**Recherche et titrage d'anticorps neutralisants  
anti-AAV5**

# Critères d'Eligibilité en 2023

1. Patients adultes >18 ans
2. Patients hémophiles sévères et modérés
3. Hommes
4. Absence d'inhibiteur anti-FIX
5. Absence d'infection VIH non contrôlée
6. Absence de pathologie hépatique connue ou prise de traitement hépatotoxique
7. Absence de pathologie rénale connue
8. **Absence d'anticorps neutralisants anti-capside d'AAV** (seuils d'éligibilité différents selon les produits)



# Bilan d'éligibilité dans le CRC habituel

## Recherche et titrage d'anticorps neutralisants anti-AAV5

### Bilan biologique :

Numération formule plaquettes

Dosage de FIX

Recherche d'inhibiteurs anti-FIX

Bilan rénal (créatinine – urée)

Ionogramme

CRP

Bilan hépatique (ASAT – ALAT – PAL – bilirubine – GGT- albumine)

**Antécédent d'hépatite B ou C** : évaluation de la charge virale en vue d'une éventuelle contre-indication à une immunosuppression post-TG.

**Patients porteurs d'hépatite B** : recherche d'anticorps anti-delta (Hépatite D)

### Imagerie hépatique :

**1- Echographie abdominale** : à la recherche d'une hépatopathie et/ou d'une hypertension portale.

**2- Couplée au Fibroscan®** : dans la plupart des cas, un résultat de fibroscan® <10 kPa permet d'écarter une fibrose hépatique sévère.

Rq : Bilan biologique plus large chez certains patients :  
*ex : évaluation de la charge virale et du taux de CD4+ chez les patients avec des antécédents de VIH*



ALAT/ASAT : taux à déterminer à 2 voire 3 reprises (variation intra-individuelle)

Mais l'interprétation doit se faire en tenant compte de la présence éventuelle de facteurs pouvant faire varier l'élasticité hépatique indépendamment de la fibrose (inflammation, cholestase, congestion hépatique).

# Validation de l'indication et de l'éligibilité par la RCP-TG CRH MHEMO



## RCP SPECIFIQUE THERAPIE GENIQUE DE L'HEMOPHILIE CRH-MHEMO AVEC UN QUORUM REUNISSANT :

- DES MEDECINS DES CENTRES INJECTEURS
- DES HEPATOLOGUES AYANT UNE EXPERTISE DANS LA TOXICITE HEPATIQUE DES TRAITEMENTS INNOVANTS ET EN AUTO-IMMUNITE HEPATIQUE
- DES MEDECINS INTERNISTES ET DES IMMUNOLOGISTES CLINIENS

## Sollicitation de l'avis de la RCP TG-CRH MHEMO par le CRC habituel.

Fiche de demande d'avis de RCP à compléter (<https://mhemmo.fr/les-nouvelles-rcp/>)



# PDP et Accompagnement des Patients dans leur CRC Habituel

## Approche multidisciplinaire ne se limitant pas à la coopération hématologue-hépatologue

Information du patient concernant son éligibilité : consultation idéalement multidisciplinaire avec médecin du CRC habituel et l'hépatologue local

Consultation psychologique +++

Consultation pharmaceutique

Réalisation d'une ostéodensitométrie et avis rhumatologique si nécessaire



Explication au patient des différentes étapes jusqu'à l'administration de la TG.

Remise au patient du matériel pédagogique utilisé comme support d'information lors de la consultation.

Temps de réflexion du patient.

Après délai de réflexion : nouvelle consultation recommandée dans le CRC habituel afin de répondre aux questions du patient , si possible en présence d'une personne de confiance.

**Une fois la décision du patient confirmée, discussion entre le CRC de proximité et le CRC injecteur choisi**



**Attention** : La sérologie des NAb anti-AAV5 doit être recontrôlée si le délais après le premier test est **>3 mois**

# Visite Préparatoire au Centre Injecteur

## OBJECTIFS

- Etablir une relation de confiance entre le patient et l'équipe du centre injecteur
- Vérifier les critères d'éligibilité
- Visite médicale
- Répondre aux questions résiduelles du patient
- Vérifier que le patient a compris les informations clés sur la thérapie génique
  - les obligations patients
  - le suivi post-TG
  - une éventuelle immunosuppression et ses effets secondaires
  - les inconnus et les incertitudes liés à la TG

**HUB = Centre  
Injecteur**

*Rq : Suivis articulaires clinique (score HJHS) et échographique (HEAD-US) recommandés pour tous les patients hémophiles*

**HUB = Centre  
Injecteur**

Prise d'un RV pour l'administration de la TG au centre injecteur dans les 6 semaines après la dernière sérologie NAbs-AAV

Commande du médicament par le centre injecteur

# Côté Patient

Poursuite de la prophylaxie habituelle jusqu'au jour de l'injection et jusqu'à augmentation suffisante du taux de FIX

Arrêt de la consommation d'alcool au moins 1 semaine avant

## **Autres Obligations Patients:**

1. Suivi médical très régulier nécessaire pendant la première année
2. Eviction d'alcool pendant au moins 6 mois
3. Mesures de contraception exigée tant que le vecteur viral reste détectable dans les liquides corporels (2 voire 3 prélèvements négatifs avant de lever la contraception)
4. Accompagnement psychologique

# Thérapie Génique: le jour de l'injection

Arrivée du patient au centre, tôt le matin. Si nécessaire, arrivée du patient la veille.

**Date de la dernière injection de FIX** notée par le centre injecteur et **examen du patient**.

**Bilan biologique** effectué avant l'injection.

⇒ *NFS, plaquettes, taux de FIX, bilan hépatique, CRP et autres exam*

**HUB = Centre  
Injecteur**

## **SURVEILLANCE POST-INJECTION IMMEDIATE**

Pas d'hospitalisation systématique en l'absence de complication immédiate per ou post-TG.

Patients **en observation au minimum 6 à 12h suite à l'injection**.

**Tout effet indésirable doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance**

# Surveillance post-TG pendant la 1<sup>ère</sup> année

## 2 OBJECTIFS:

- 1- Niveau d'expression du transgène: FIX
- 2- Recherche de toxicité hépatique: ALAT, ASAT  
PAL,  $\gamma$ GT

**SPOKE = CRC HABITUEL  
DES PATIENTS**

En cas d'augmentation d'**ALAT** (selon le taux basal du patient et même asymptomatique) :  
**2<sup>nd</sup> vérification à 48-72h**. Si **augmentation d'ALAT** confirmée et/ou **diminution  
d'expression du transgène**: discuter le cas avec le centre injecteur correspondant, voire  
en **RCP Thérapie Génique CRH-MHEMO** pour éventuelle indication d'immunosuppression

# Surveillance post-TG pendant la 1<sup>ère</sup> année en l'absence de toxicité hépatique nécessitant l'immunosuppression

	Visite de 1 mois	Visite de 3 mois	Visite de 6 mois	Visite de 12 mois
Examen clinique	✓	✓	✓	✓
Analyse du carnet d'hémophile avec recueil des saignements intercurrents et leur traitement	✓	✓	✓	✓
Recherche d'effet secondaire de la TG ( $\pm$ du traitement immunosuppresseur)	✓	✓	✓	✓
Vérification de la contraception	✓	✓	✓	✓
Bilan biologique	✓	✓	✓	✓
Bilan hépatique complet			✓	✓ Chez porteur d'hépatite B : recherche d'anticorps anti-delta 1f/an
Echographie hépatique et fibroscan			✓	✓
Analyse des liquides corporels (sang –salive – urine – sperme et selles)			✓ Analyse arrêtée après 3 tests négatifs. Une détermination négative doit déclencher 2 autres recherches rapprochées par ex avec 1 sem d'intervalle.	✓ Analyse arrêtée après 3 tests négatifs. Une détermination négative doit déclencher 2 autres recherches rapprochées par ex avec 1 sem d'intervalle.
Consultation avec le psychologue du CRC	✓	✓	✓	✓
Visite FranceCoag	✓	✓	✓	✓
Séance d'ETP spécifique pour TG	Séance d'ETP spécifique travaillée par CRH-MHEMO, FIDELHEM et AFH impliquant des patients ressources ayant bénéficié de la thérapie génique lors des essais cliniques			

# SUIVI ET RECUEIL DE DONNEES A VIE



**Consultations en présentiel pouvant être espacées tous les 6 mois pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> années.**

**Puis retour au rythme habituel de suivi**

**Recueil de données au long cours indispensable :**

**efficacité**

**effets indésirables directs ou indirects**

**Nécessité d'agrèger les données des autres registres européens voire internationaux du fait du nombre limité de patients.**

1  
Identification du patient  
dans son CRC habituel

2  
Bilan d'éligibilité  
dans le CRC habituel

3  
Validation de l'indication et de l'éligibilité  
par la RCP-CRH MHEMO

4  
PDP  
accompagnement multidisciplinaire au  
CRC habituel

5  
6  
Administration  
de la TG dans le  
centre injecteur

7  
8  
Suivi post-TG 1<sup>ère</sup> année

8  
Suivi à vie par le CRC habituel et  
dispositif national FranceCoag



## *Modèle hub & spoke en France : organisation des soins et parcours des patients pour la thérapie génique de l'hémophilie*

Yesim Dargaud<sup>1,2</sup>, Antoine Rauch<sup>3</sup>,  
Anne Lienhart<sup>1,2</sup>, Laurent Frenzel<sup>4</sup>,  
Virginie Barbay<sup>5</sup>, Pierre Chamouni<sup>5</sup>,  
Birgit Frotscher<sup>6</sup>, Nicolas Giraud<sup>7</sup>,  
Roseline d'Oiron<sup>1,8</sup>, Brigitte Pan  
Petesch<sup>9</sup>, Geneviève Pietu<sup>7</sup>,  
Thomas Sannié<sup>7</sup>, Catherine Ternisien<sup>1,10</sup>,  
Bénédicte Wibaut<sup>3</sup>, Hervé Chambost<sup>11,12</sup>

