

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BEQVEZ 0,79 – 1,21 × 10¹³ génomes du vecteur/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Le fidanacogene elaparvovec est un médicament de thérapie génique qui consiste en une capside virale recombinante, dérivée d'un virus adéno-associé naturel de sérotype Rh74 (AAVRh74var), contenant le transgène du facteur IX (FIX) de coagulation humaine modifié pour devenir le variant FIX-R338L à haute activité du facteur IX (Padua).

Le fidanacogene elaparvovec est produit dans des cellules rénales embryonnaires humaines par la technologie de l'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque mL de fidanacogene elaparvovec contient 0,79 – 1,21 × 10¹³ génomes du vecteur (vg).

Chaque flacon contient un volume extractible de 1 mL.

L'information quantitative concernant la concentration réelle et le calcul de la dose pour le patient est fournie dans la fiche d'information sur le lot (FIL) qui accompagne le médicament pour le traitement.

Le nombre total de flacons dans chaque emballage correspond aux exigences d'administration pour chaque patient, selon le poids corporel du patient et de concentration réelle (voir rubriques 4.2 et 6.5).

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 4,55 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement brunâtre, d'un pH de 6,8 – 7,8 et d'une osmolarité d'environ 348 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BEQVEZ est indiqué dans le traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX et sans anticorps détectables contre le variant AAV de sérotype Rh74.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être administré dans un centre de traitement qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie. Il est recommandé d'administrer ce médicament dans un environnement où le personnel et l'équipement sont disponibles pour traiter d'éventuelles réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Une dose prophylactique de facteur IX de substitution doit être administrée avant la perfusion de fidanacogene elaparvovec (voir rubrique 4.4).

Eligibilité des patients

L'éligibilité au traitement doit être confirmée dans les 8 semaines précédant la perfusion par les résultats des tests suivants :

- L'absence d'anticorps préexistants dirigés contre l'AAVRh74var doit être évaluée par un test de diagnostic in vitro (DIV) de marquage CE. Si le DIV de marquage CE n'est pas disponible, un test validé alternatif doit être utilisé.
- L'absence de maladie hépatique cliniquement significative (voir rubriques 4.3 et 4.4).
- L'absence d'antécédent d'inhibiteurs du facteur IX et test < 0,6 unité Bethesda (UB).
- L'absence d'infections actives, qu'elles soient aiguës (telles que les infections respiratoires aiguës ou l'hépatite aiguë) ou chroniques non contrôlées (telles que l'hépatite B chronique active, l'hépatite C active ou l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] active) (voir rubrique 4.3).

Posologie

La dose recommandée de BEQVEZ est une dose unique de 5×10^{11} génomes du vecteur par kg (vg/kg) de poids corporel.

Pour déterminer la dose du patient, les étapes de calcul suivantes sont nécessaires :

Calcul de la dose du patient

La dose de BEQVEZ est basée sur l'indice de masse corporelle (IMC) du patient en kg/m².

Tableau 1. Ajustement de la dose en fonction du poids et de l'IMC du patient

IMC du patient	Ajustement de la dose du patient selon le poids (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dose = poids corporel réel
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Déterminer à l'aide du calcul suivant : Dose en fonction du poids (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Taille (m)}]^2$

Remarque :

- Le calcul intermédiaire de la taille (m²) NE doit PAS être arrondi.
- La dose en fonction du poids doit être arrondie à la première décimale.

Calcul du volume de la dose du patient en millilitres (mL)

Dose du patient en fonction du poids en kilogrammes (kg) \times dose cible par kilogramme
(5×10^{11} vg/kg) = dose en vg à administrer

Dose en vg à administrer \div concentration réelle (vg/mL)* = volume de la dose du patient en mL

* Voir la FIL ci-jointe pour les informations relatives à la concentration réelle de vg par flacon.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du fidanacogene elaparvovec chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiées. Le fidanacogene elaparvovec est contre-indiqué chez les patients présentant une fibrose hépatique avancée ou une cirrhose hépatique avancée (voir rubrique 4.3), et son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant d'autres troubles hépatobiliaires significatifs (voir rubrique 4.4).

Patients infectés par le VHC, le VHB ou le VIH

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite B (VHB) et/ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Des données limitées sont disponibles chez les patients dont l'infection par le VIH est contrôlée et présentant des antécédents médicaux de VHC et de VHB actifs (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. La sécurité et l'efficacité de BEQVEZ n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale cliniquement significative (créatinine > 2,0 mg/dL).

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité du fidanacogene elaparvovec chez les patients âgés de ≥ 63 ans n'ont pas été établies. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du fidanacogene elaparvovec chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse après dilution.

BEQVEZ est administré en perfusion intraveineuse à dose unique pendant environ 60 minutes dans un volume de perfusion approprié (voir rubrique 6.6).

Ne pas administrer en injection rapide ou bolus intraveineux. En cas de réaction à la perfusion pendant l'administration, le débit de perfusion doit être ralenti ou arrêté pour garantir la tolérance du patient au produit. Si la perfusion est arrêtée, elle peut être reprise à un débit plus faible après la disparition de la réaction à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Avant l'administration, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux informations uniques le concernant (c'est-à-dire, numéro de lot) figurant sur les flacons, les emballages intérieurs, les emballages extérieurs et la documentation d'accompagnement. Le nombre total de flacons à administrer doit également être confirmé avec les informations spécifiques au patient figurant sur la FIL.

Pour des consignes détaillées sur la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et l'élimination du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections actives, aiguës ou chroniques non contrôlées (voir rubrique 4.4.)

Fibrose hépatique avancée ou cirrhose hépatique avancée (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Immunité préexistante contre l'AAVRh74var

La formation d'anticorps anti-AAVRh74var peut avoir lieu après une exposition à un virus très similaire au virus modifié. Avant l'administration, l'absence d'anticorps anti-AAVRh74var doit être démontrée à l'aide d'un test validé de manière appropriée (voir rubriques 4.1 et 4.2). Il est recommandé d'administrer le traitement aux patients le plus tôt possible (par exemple, dans les 8 semaines) après le test confirmant l'absence d'anticorps anti-AAVRh74var.

Évaluation de l'état hépatobiliaire avant traitement

L'évaluation de l'état hépatobiliaire avant traitement doit confirmer l'absence de maladie hépatobiliaire cliniquement significative, telle que définie par l'un des éléments ci-dessous :

- taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de phosphatase alcaline (PAL) $> 2 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN), sachant qu'au moins 2 lectures peuvent être nécessaires pour tenir compte de la variabilité dans le temps (au plus tard dans les 4 semaines)
- bilirubine $> 1,5 \times$ LSN (au plus tard dans les 4 semaines)
- présence actuelle de coagulopathie liée au foie, d'hypoalbuminémie, d'ictère persistant, de cirrhose, d'hépatite virale active
- antécédents d'hypertension portale, de splénomégalie ou d'encéphalopathie hépatique
- Absence de fibrose significative (au plus tard 3 mois avant la perfusion)

En cas d'anomalies hépatiques radiologiques et/ou d'élévations soutenues des enzymes hépatiques, il est recommandé d'envisager une consultation avec un hépatologue afin d'évaluer l'éligibilité à l'administration de BEQVEZ.

Patients présentant des infections actives, aiguës ou chroniques non contrôlées

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'administration du fidanacogene elaparvovec à des patients présentant des infections aiguës (telles que des infections respiratoires aiguës ou une hépatite aiguë) ou des infections chroniques non contrôlées (telles qu'une hépatite B chronique active). Il est possible que ces infections aiguës ou non contrôlées affectent la réponse à fidanacogene elaparvovec et réduisent son efficacité et/ou provoquent des effets indésirables. Chez les patients présentant de telles infections, le traitement par fidanacogene elaparvovec est contre-indiqué (voir rubrique 4.3). En cas de signes ou de symptômes d'infections actives aiguës ou chroniques non contrôlées, le traitement par fidanacogene elaparvovec doit être reporté jusqu'à la disparition ou jusqu'au contrôle de l'infection.

Des données cliniques limitées sont disponibles chez les patients atteints d'une infection par le VIH contrôlée et traités par fidanacogene elaparvovec .

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie, sont

possibles pendant ou peu après la perfusion de fidanacogene elaparvovec. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter toute réaction liée à la perfusion pendant toute la durée de la perfusion et au moins pendant les 3 heures suivant la fin de la perfusion. Le débit de perfusion recommandé doit être étroitement respecté afin de garantir la tolérance du patient. La suspicion d'une réaction à la perfusion nécessite le ralentissement ou l'arrêt immédiat de la perfusion (voir rubrique 4.2). Sur la base d'un jugement clinique, la prise en charge des réactions à la perfusion doit être effectuée conformément aux directives relatives à la prise en charge des réactions allergiques, notamment l'arrêt du traitement et/ou l'administration d'un traitement approprié.

Afin de réduire le risque de réactions d'hypersensibilité aiguës, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter tous signes cliniques ou symptômes de réactions liées à la perfusion et de réactions d'hypersensibilité aiguës ou retardées. Les patients doivent connaître les premiers symptômes et signes de réactions d'hypersensibilité et doivent être invités à contacter leur médecin et/ou à demander des soins d'urgence immédiats s'ils présentent une réaction liée à la perfusion.

Arrêt des concentrés du facteur IX

Après la perfusion de fidanacogene elaparvovec, les patients doivent interrompre la prophylaxie dès que les taux d'activité du FIX:C endogène sont considérés comme suffisants pour prévenir les saignements spontanés.

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

Après l'administration de fidanacogene elaparvovec, les patients peuvent présenter une élévation transitoire et asymptomatique des transaminases (voir rubrique 4.8). Bien que l'étiologie exacte de ces élévations n'ait pas encore été établie, il est probable que les élévations des tests de la fonction hépatique (LFT) induites par une réaction immunitaire soient le résultat d'une réponse déclenchée contre la capside de l'AAV s'accompagnant d'une lyse hépatocytaire et d'une inflammation.

Les taux d'ALAT / ASAT et le niveau d'activité du facteur IX doivent être surveillés après l'administration du fidanacogene elaparvovec (voir tableau 2). La surveillance de la créatine phosphokinase (CPK) est recommandée pour évaluer des causes alternatives d'élévation du taux d'ALAT (y compris des médicaments ou des agents potentiellement hépatotoxiques, une consommation d'alcool ou un exercice pénible). Le traitement par corticoïdes doit être instauré en réponse aux élévations d'aminotransférase pour contrôler les réactions hépatiques, et prévenir ou atténuer une réduction potentielle de l'expression du transgène (voir tableau 3 et tableau 4).

Au cours des six premiers mois suivant l'administration de BEQVEZ, l'objectif de la surveillance hépatique et du facteur IX est de détecter les augmentations des transaminases qui peuvent être évocatrices ou accompagnées d'une diminution de l'activité du facteur IX et peuvent indiquer la nécessité d'initier un traitement par corticoïdes. Après les 6 premiers mois suivant l'administration du BEQVEZ, la surveillance hépatique et du facteur IX a pour but d'évaluer la santé du foie et le risque de saignement.

Table 2. Surveillance recommandée de la fonction hépatique (ALAT et ASAT) et de l'activité du facteur IX *

Période	Fréquence de surveillance ^a
Semaines 1 à 12	Une ou deux fois par semaine
Semaines 1 à 18	Une fois par semaine
Semaines 19 à 52 (fin de l'année 1)	Aux semaines 24, 32, 42 et 52
De l'année 2 à la fin de l'année 3 ^b	Une fois par trimestre
De l'année 4 à la fin de l'année 6	Deux fois par an
Après l'année 6	Tous les ans

* Il est recommandé d'utiliser le même laboratoire pour surveiller au fil du temps, en particulier pendant le délai pour la prise de décision de traitement par corticoïdes, afin de minimiser l'impact de la variabilité inter laboratoire.

^a Une surveillance hebdomadaire est recommandée et, comme indiqué cliniquement, durant la décroissance des corticoïdes. La fréquence de surveillance peut être ajustée en fonction de la situation individuelle du patient.

^b À partir de la semaine 65

Variabilité des tests pour l'activité du facteur IX

En ce qui concerne la surveillance de l'activité du facteur IX, les résultats d'une étude sur le terrain indiquent une variabilité inter-laboratoires entre les différents dosages chronométriques dans l'étude, avec une plus grande variabilité aux taux les plus bas (0,025 UI/mL). Ces résultats confirment les données antérieures ayant révélé des différences dans l'activité du facteur IX provenant du variant FIX-R338L dérivé du transgène dans différents dosages chronométriques et dosages chromogéniques, avec une activité du facteur IX constamment plus élevée observée pour les dosages chronométriques à base de silice.

Il est recommandé, dans la mesure du possible, d'utiliser le même laboratoire (dosages chromogéniques ou chronométriques) pour la surveillance de l'activité du facteur IX au fil du temps, en particulier pendant la période de prise de décision concernant la corticothérapie, afin de réduire l'impact de la variabilité inter-laboratoires.

D'après une étude in vitro, la protéine du variant FIX-R338L transgénique dans les échantillons de plasma des participants sous fidanacogene elaparovovec n'a pas interféré avec la détection de l'activité du FIX à partir de produits FIX dérivés du plasma, recombinants ou recombinants à demi-vie prolongée, qui ont été ajoutés aux échantillons de plasma et évalués à l'aide de deux dosages chronométriques (OS) (Actin FSL et SynthASil) ainsi que d'un dosage chromogénique utilisant le Rox FIX. Les produits FIX recombinants glyco-pégylés n'ont pas été évalués au cours de l'étude. Il est suggéré de ne pas utiliser le test du temps de céphaline activée (TCA) à base de silice pour la mesure du FIX:C en présence de produits FIX (recombinants) ; il convient de consulter les informations sur le produit correspondantes pour obtenir des conseils de surveillance lors de l'utilisation de produits FIX (recombinants).

Instauration et utilisation des corticoïdes

Une corticothérapie doit être instaurée en cas d'élévation des aminotransférases ou de diminution de l'activité du facteur IX afin de maintenir l'expression du transgène par les hépatocytes transduits (voir tableau 3 et tableau 4). Les informations relatives au bénéfice lié au démarrage d'une nouvelle cure de corticoïdes après les 6 premiers mois d'administration de BEQVEZ sont limitées.

Le tableau 3 présente le schéma de diminution progressive recommandé pour les corticoïdes par voie orale (c.-à-d. prednisone/prednisolone) qui sera envisagé en premier lieu pour la suppression des anomalies biologiques hépatiques. Il est recommandé de consulter les informations du produit concerné pour connaître les risques et les précautions à prendre en cas d'utilisation des corticoïdes. En l'absence d'une autre étiologie, le traitement par corticoïdes de l'hépatite induite par un vecteur est fortement recommandé si l'un des critères suivants est rempli :

Augmentation des transaminases (ALAT et ASAT)

- Valeur transaminase $2 \times$ LSN ou augmentation unique $\geq 1,5$ fois depuis la dernière valeur obtenue avant la perfusion (voir rubrique 4.2).

- Augmentations consécutives.

Diminution de l'activité du facteur IX

- Diminution unique et significative pouvant entraîner un risque de saignement, non associée à une perfusion récente d'un produit de facteur IX externe ou d'un inhibiteur du facteur IX.
- Diminutions consécutives si elles surviennent au cours des 120 premiers jours suivant la perfusion.

Tableau 3. Schéma thérapeutique recommandé pour les corticoïdes par voie orale

Calendrier (schéma de traitement par corticoïdes par voie orale)	Prednisolone/prednisone (mg/jour)
Semaine 1	~60 à 100 en fonction du poids corporel
Semaine 2	60*
Semaine 3	40
Semaine 4	30
Semaine 5	30
Dose d'entretien jusqu'au retour aux valeurs d'ALAT/ASAT initiales	20
Diminuer progressivement la dose une fois les valeurs initiales atteintes	Réduire de 5 mg/jour jusqu'à atteindre 10 mg/jour, puis réduire de 2,5 mg/semaine jusqu'à atteindre 5 mg par jour.

* La diminution progressive ultérieure de la prednisolone/prednisone ne doit pas être débutée avant que les taux d'ALAT et/ou d'ASAT n'aient diminué pendant au moins 2 prélèvements consécutifs ou ne soient revenus à peu près aux valeurs initiales (avant l'administration) et que toute baisse de l'activité du facteur IX n'ait atteint un plateau.

En cas d'absence de signes de résolution de l'élévation des transaminases ou de la diminution de l'activité du facteur IX après la première semaine de traitement par corticoïdes par voie orale, envisager d'utiliser une association de méthylprednisolone par voie intraveineuse et de corticoïdes par voie orale, un hépatologue doit être consulté si nécessaire (voir tableau 4).

Tableau 4. Schéma thérapeutique recommandé pour l'association de corticoïdes par voie intraveineuse et par voie orale

Calendrier (schéma de traitement par corticoïdes)	Prednisolone/prednisone par voie orale (mg/jour)	Méthylprednisolone par voie intraveineuse (mg/jour)
Jours 1* à 3	Non applicable (n/a)	1 000
Jours 4 à 7	20	n/a
Semaine 2	60	n/a
Semaine 3	60	n/a
Semaine 4	40	n/a
Semaine 5	30	n/a
Semaine 6	30	n/a
Semaine 7	20	n/a
Semaine 8	10	n/a
Semaine 9	5	n/a

* Jour 1 de l'escalade du traitement

Surveillance du développement d'inhibiteurs du facteur IX

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients présentant des inhibiteurs du facteur IX détectables et traités par fidanacogene elaparovéc. BEQVEZ n'est pas indiqué pour une utilisation chez les patients ayant des antécédents d'inhibiteurs du facteur IX (voir rubrique 4.1).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance par le biais d'observations cliniques et d'analyses biologiques appropriées en vue de détecter le développement d'inhibiteurs du facteur IX après l'administration de BEQVEZ. Un dosage permettant de détecter les inhibiteurs du facteur IX si le

saignement n'est pas contrôlé ou si les taux d'activité du facteur IX plasmatique diminuent, doit être effectué.

Risque de tumeur maligne lié à l'intégration du vecteur dans l'ADN des cellules de l'organisme

Étant donné qu'il existe un risque théorique de transformation en tumeur maligne entraînant un cancer résultant de l'intégration médiée par l'AAV dans l'ADN de la cellule hôte, un suivi régulier à long terme doit être envisagé (voir « Suivi à long terme »).

Il est recommandé que les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire (tels que fibrose hépatique, hépatite C ou B, stéatose hépatique non alcoolique) effectuent des échographies hépatiques régulières et fassent l'objet d'une surveillance annuelle des élévations de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) pendant au moins 5 ans après l'administration de BEQVEZ (voir rubrique 4.3).

En cas de tumeur maligne, le professionnel de santé traitant doit contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin d'obtenir des instructions sur le prélèvement d'échantillons du patient en vue d'un examen de l'intégration potentielle du vecteur et d'une analyse du site d'intégration.

Mesures relatives à l'élimination de l'ADN transgénique

Les patients de sexe masculin doivent être informés de la nécessité de prendre des mesures contraceptives pour eux-mêmes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer. BEQVEZ n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.6).

BEQVEZ peut être transmis à des personnes autres que le patient recevant le traitement par le biais des excréments et des sécrétions du patient (voir rubrique 5.2). L'excrétion temporaire du vecteur des thérapies géniques à base d'AAV administrées par voie intraveineuse se produit principalement par l'urine et, dans une certaine mesure, par la salive et le mucus.

Afin de réduire le risque de transmission à d'autres personnes, les patients doivent être informés de la nécessité de maintenir une bonne hygiène des mains en cas de contact direct avec les sécrétions ou les excréments.

Ces précautions doivent être respectées pendant les 6 mois suivant la perfusion de BEQVEZ, en particulier en cas de grossesse ou d'immunodéficience des proches en contact étroit.

Risque d'événements thromboemboliques

Chez les patients atteints d'hémophilie B présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thromboemboliques, tels que des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cardiométabolique, d'artériosclérose, d'hypertension ou de diabète, ou chez les patients d'âge avancé, le risque potentiel de thrombogénicité peut être majoré après le traitement.

Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation avant et après l'administration de fidanacogene elaparvovec concernant les facteurs de risque de thrombose et les facteurs de risque cardiovasculaire généraux. En fonction des taux d'activité du facteur IX atteints, les patients doivent être conseillés en fonction de leur état individuel. Les patients doivent consulter immédiatement un médecin s'ils observent des signes ou des symptômes pouvant indiquer un événement thrombotique.

Patients immunodéprimés

Aucun patient immunodéprimé, y compris les patients sous traitement immunosuppresseur dans les 30 jours précédant la perfusion de fidanacogene elaparvovec, n'a été recruté dans les études cliniques portant sur le fidanacogene elaparvovec.

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez ces patients n'ont pas été établies. L'utilisation chez les patients immunodéprimés repose sur le jugement du professionnel de santé, en tenant compte de l'état de santé général du patient et de la possibilité d'utiliser des corticoïdes après le traitement par fidanacogene elaparvovec.

Utilisation de concentrés de facteur IX ou d'agents hémostatiques après un traitement par fidanacogene elaparvovec

Après l'administration du fidanacogene elaparvovec :

- Les concentrés de facteur IX/agents hémostatiques peuvent être utilisés dans le cadre d'une prise en charge dans un contexte périopératoire et en cas d'interventions invasives, d'interventions chirurgicales, de traumatismes ou de saignements, conformément aux directives thérapeutiques en vigueur pour la prise en charge de l'hémophilie et en fonction des taux d'activité du facteur IX actuels du patient.
- Si les taux d'activité du facteur IX du patient sont constamment ≤ 2 UI/dL et que le patient a connu des épisodes de saignements spontanés récurrents, les médecins doivent envisager l'utilisation de concentrés de facteur IX pour minimiser ces épisodes, conformément aux directives thérapeutiques en vigueur pour la prise en charge de l'hémophilie. Les articulations cibles doivent être traitées conformément aux directives thérapeutiques pertinentes.

Lors de la surveillance de l'activité hémostatique d'un patient, consulter la rubrique 4.4 pour les analyses biologiques après la perfusion de BEQVEZ.

Traitement répété et impact sur d'autres thérapies à base d'AAV

Il n'est pas encore établi dans quelles conditions le traitement par fidanacogene elaparvovec peut être répété, ni dans quelle mesure les anticorps endogènes à réaction croisée développés pourraient interagir avec les capsides des vecteurs AAV utilisés par d'autres thérapies géniques, ce qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité de leur traitement.

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

Les patients traités par ce médicament ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus ni de cellules en vue d'une greffe. Ces informations figurent sur la carte patient qui doit être remise au patient après le traitement.

Suivi à long terme

Les patients devraient être inclus dans un registre qui suivra les patients hémophiles pendant 15 ans après la perfusion, afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de cette thérapie génique.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

BEQVEZ sera dilué dans des solutions contenant du sodium (voir rubrique 6.6) et cela doit être pris en compte par rapport à la quantité totale de sodium provenant de toutes les sources qui seront administrées au patient.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Médicaments ou substances hépatotoxiques

Les données concernant l'utilisation du fidanacogene elaparvovec chez les patients recevant des médicaments hépatotoxiques ou utilisant des substances hépatotoxiques sont limitées. La prudence est de mise lors de l'administration de substances médicinales potentiellement hépatotoxiques, de compléments à base de plantes et d'alcool à des patients traités par fidanacogene elaparvovec, car l'efficacité du fidanacogene elaparvovec peut être réduite et le risque de réactions hépatiques graves peut augmenter à la suite de l'administration du fidanacogene elaparvovec.

Avant l'administration du fidanacogene elaparvovec, les médicaments concomitants du patient doivent faire l'objet d'un examen afin de déterminer s'ils doivent être modifiés pour prévenir d'éventuelles interactions anticipées.

Après l'administration du fidanacogene elaparvovec, les médicaments concomitants des patients doivent faire l'objet d'une surveillance, en particulier au cours de la première année, et la nécessité de modifier les médicaments concomitants en fonction de l'état de santé et du risque hépatique des patients doit être évaluée. Lors de l'instauration d'un nouveau médicament, une surveillance étroite des taux de l'ALAT et de l'activité du facteur IX (par exemple, toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant le premier mois) est recommandée afin d'évaluer les effets potentiels sur ces deux taux.

Interactions avec des médicaments susceptibles de réduire ou d'augmenter les concentrations plasmatiques des corticoïdes

Les médicaments susceptibles de réduire ou d'augmenter la concentration plasmatique des corticoïdes (par exemple, les médicaments qui induisent ou inhibent le cytochrome P450 3A4) peuvent diminuer l'efficacité du traitement par corticoïdes ou augmenter leurs effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Vaccinations

Avant la perfusion de fidanacogene elaparvovec, il convient de confirmer que les vaccinations du patient sont à jour. Il peut être nécessaire d'adapter le calendrier de vaccination du patient pour tenir compte d'un traitement immunomodulateur concomitant. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients sous traitement immunomodulateur.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Aucune étude spécifique sur la fertilité/toxicité embryo-fœtale n'a été menée chez l'animal en vue de déterminer si l'utilisation chez les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse pourrait être nocive pour le nouveau-né (risque théorique d'intégration du vecteur viral dans les cellules fœtales par transmission verticale). En outre, aucune donnée n'est disponible pour recommander une durée spécifique d'utilisation des mesures contraceptives chez les femmes en âge de procréer. Par conséquent, BEQVEZ n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Contraception après administration aux hommes

Au cours des 6 mois suivant l'administration du fidanacogene elaparvovec, les patients traités en capacité de procréer et leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent éviter ou retarder toute grossesse en utilisant une méthode de contraception barrière et éviter le contact avec le sperme. Les hommes traités par fidanacogene elaparvovec ne doivent pas faire de don de sperme afin de réduire le risque potentiel de transmission germinale paternelle (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Aucune donnée concernant l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse n'est disponible. Aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal. Le fidanacogene elaparvovec n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'est pas encore établi que le fidanacogene elaparvovec soit excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. BEQVEZ ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune information n'est disponible sur les effets du fidanacogene elaparvovec sur la fertilité féminine ou masculine (voir rubrique 5.3).

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

La perfusion du fidanacogene elaparvovec peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison d'effets indésirables éventuels tels que des céphalées et des sensations vertigineuses survenues peu après l'administration du fidanacogene elaparvovec, il convient de conseiller aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines jusqu'à ce qu'ils soient certains que ce médicament ne provoque pas d'effets indésirables chez eux (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'augmentation des transaminases a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après l'administration (43,3 %).

Tableau répertoriant les effets indésirables

La sécurité du fidanacogene elaparvovec a été évaluée chez 60 patients ayant reçu la dose recommandée (5×10^{11} génomes du vecteur /kg) au cours de 2 études cliniques en ouvert. Les effets indésirables identifiés avec le fidanacogene elaparvovec sont présentés dans le tableau 5.

Les effets indésirables sont classés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont établies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5. Tableau répertoriant les effets indésirables du fidanacogene elaparvovec

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées, Sensations vertigineuses	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales**, Nausées	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Transaminases augmentées*	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, Asthénie	Fréquent
Investigations	Créatinine sanguine augmentée, Lactate déshydrogénase sanguine augmentée	Fréquent

* Inclut les termes suivants : alanine aminotransférase (ALAT) augmentée, aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée, enzyme hépatique augmentée, fonction hépatique anormale, test hépatique anormal, transaminases augmentées.

** Inclut les douleurs abdominales et les douleurs épigastriques.

Description de certains effets indésirables

Anomalies hépatiques en laboratoire

Quarante-trois des 60 (71,7 %) patients ont présenté des élévations de l'ALAT et 44 des 60 (73,3 %) patients ont présenté des élévations de l'ASAT. Trente-sept des 60 (61,7 %) patients présentant des élévations de l'ALAT ont également présenté des élévations de l'ASAT. Le délai médian d'apparition de la première élévation de l'ALAT était de 39 jours (intervalle: 2 à 2186 jours) et le délai médian de résolution de la première élévation de l'ALAT était de 13 jours (intervalle: 4 à 1373 jours). Tous les épisodes d'élévation de l'ALAT (52/52) de tous les participants (36/36) ayant commencé dans les 120 jours suivant la perfusion de fidanacogene elaparvovec ont été résolus. Trente-et-un participants ont présenté 58 épisodes d'élévation de l'ALAT après le Jour 120, et 83 % des épisodes ont été résolus au moment du gel des données. Parmi ceux qui n'ont pas été résolus, seuls 3 patients ont conservé une valeur > LSN.

Trente-et-un patients sur 60 (51,7 %) ont reçu des corticoïdes. Le délai moyen d'instauration des corticoïdes était de 46 jours. La durée moyenne de la corticothérapie était de 112 jours (intervalle : 41 à 276 jours). Parmi ceux qui ont reçu des corticoïdes (n = 31), aucun patient n'a présenté d'élévations de l'ALAT ou de la bilirubine de grade 3 ou plus, comme indiqué dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Nombre (%) de patients présentant une élévation de l'ALAT ou de la bilirubine et variation du grade d'élévation entre la période précédant l'instauration des corticoïdes et la période suivant l'arrêt de la corticothérapie

	N = 31* n (%)		
Élévation de l'ALAT ≥ grade 3 avant la corticothérapie [^]	0 (0 %)		
Élévation de l'ALAT ≥ grade 3 après l'arrêt de la corticothérapie ^{&}	0 (0 %)		
Élévation de la bilirubine ≥ grade 3 avant la corticothérapie [^]	0 (0 %)		
Élévation de la bilirubine ≥ grade 3 après l'arrêt de la corticothérapie ^{&}	0 (0 %)		
	Après l'arrêt de la corticothérapie ^{&}		
Avant la corticothérapie	Normal	Grade 1	Grade 2
Élévation de l'ALAT			
Normal	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
Grade 1	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
Grade 2	1 (3,2 %)	0	0
Élévation de la bilirubine			
Normal	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
Grade 1	0	0	0

* Participants ayant reçu des corticoïdes.

[^] Résultats des dernières concentrations d'enzymes hépatiques ALAT et bilirubine avant l'instauration de la corticothérapie.

[&] Résultats des concentrations maximales d'enzymes hépatiques ALAT et bilirubine après l'arrêt de la corticothérapie.

Grades CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) pour l'élévation de l'ALAT : grade 1 : > LSN à 3,0 × LSN si le taux initial était normal ; 1,5 à 3,0 × taux initial si le taux initial était anormal. Grade 2 : > 3,0 à 5,0 × LSN si le taux initial était normal ; > 3,0 à 5,0 × taux initial si le taux initial était anormal. Grade 3 : > 5,0 à 20,0 × LSN si le taux initial était normal ; > 5,0 à 20,0 × taux initial si le taux initial était anormal. Grade 4 : > 20,0 × LSN si le taux initial était normal ; > 20,0 × taux initial si le taux initial était anormal.

Grades CTCAE pour l'élévation de la bilirubine : grade 1 : > LSN à 1,5 × LSN si le taux initial était normal ; 1,0 à 1,5 × taux initial si le taux initial était anormal ; grade 2 : > 1,5 à 3,0 × LSN si le taux initial était normal ; > 1,5 à 3,0 × taux initial si le taux initial était anormal ; grade 3 : > 3,0 à 10,0 × LSN si le taux initial était normal ; > 3,0 à 10,0 × taux initial si le taux initial était anormal ; grade 4 : > 10,0 × LSN si le taux initial était normal ; > 10,0 × taux initial si le taux initial était anormal.

Immunogénicité

L'administration du fidanacogene elaparovect est susceptible de générer une immunité sous forme d'anticorps neutralisants contre la capsid du vecteur, le transgène (facteur IX dérivé du virus) et sous forme de réponse cellulaire contre les cellules transduites produisant le facteur IX.

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du facteur IX au cours des études cliniques utilisant le fidanacogene elaparovect. Il n'existe actuellement aucune donnée concernant l'efficacité du fidanacogene elaparovect en cas d'utilisation chez des patients présentant des antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.

Une augmentation soutenue des anticorps neutralisants anti-AAVRh74var a été observée après l'administration de fidanacogene elaparovect chez tous les sujets ayant participé aux études cliniques et ayant fait l'objet d'une évaluation des anticorps neutralisants. Dans l'étude clinique de phase 3, la valeur moyenne du titre des anticorps neutralisants anti-AAVRh74var à la Semaine 52 était de 28 531,10 et est restée généralement élevée lors de l'évaluation à la Semaine 156.

Les patients traités par fidanacogene elaparovect ont été soumis à des tests de réponse immunitaire cellulaire au pool global de capsid et au pool global de facteur IX à l'aide d'un test ELISpot IFN-γ. Les résultats du test ELISpot n'ont pas révélé de tendance de réponse présumée des lymphocytes T (basée sur un test ELISpot positif) en fonction du temps pendant une période d'un an après la perfusion dans les études cliniques de phase 3 ou de phase 1/2.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le surdosage de fidanacogene elaparovvec. Un suivi clinique rapproché et une surveillance étroite des paramètres biologiques (y compris la biochimie clinique et l'hématologie) en vue de détecter une réponse immunitaire systémique sont recommandés (voir rubrique 4.4). Un traitement symptomatique et de soutien, jugé nécessaire par le médecin traitant, est conseillé en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Facteur de coagulation sanguine, code ATC : **non encore attribué**

Mécanisme d'action

Le fidanacogene elaparovvec est une thérapie génique conçue pour transférer une copie fonctionnelle du variant à haute activité Padua du gène du facteur IX (FIX-R338L) dans les cellules transduites afin de traiter l'hémophilie B, qui est une maladie monogénique.

Le fidanacogene elaparovvec est un vecteur AAV recombinant non réplicatif qui utilise la capside AAVRh74var pour transférer un transgène stable de facteur IX humain. La capside AAVRh74var est capable de transduire les hépatocytes, cellule hépatique à l'origine de la synthèse physiologique du facteur IX. Le gène du facteur IX présent dans le fidanacogene elaparovvec est conçu pour résider principalement sous forme d'ADN épisomal dans les cellules transduites et l'expression du transgène est pilotée par un promoteur spécifique du foie, ce qui se traduit par une expression tissulaire spécifique, continue et soutenue de la protéine du facteur IX.

Le traitement par fidanacogene elaparovvec entraîne une activité mesurable du facteur IX de coagulation délivré par le vecteur transduit.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du fidanacogene elaparovvec a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III en ouvert et multicentrique (C0371002, N = 45). L'étude a recruté des hommes adultes âgés de 18 à 62 ans atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère (activité du facteur IX ≤ 2 %) dont les résultats des tests pour l'anticorps neutralisant (AcN) anti-AAVRh74var étaient négatifs et ayant reçu une dose unique de fidanacogene elaparovvec par perfusion intraveineuse à 5×10^{11} vg/kg de poids corporel. Les patients continueront de faire l'objet d'un suivi après la perfusion pendant une durée totale de 6 ans par patient. Tous les patients ont participé à une étude préliminaire d'au moins 6 mois afin de recueillir des données initiales sur les saignements et les perfusions, au cours de laquelle ils ont reçu une prophylaxie dans le cadre de leurs soins habituels. Ces données ont servi de données témoin pour la comparaison avec les données d'efficacité post-perfusion de fidanacogene elaparovvec.

L'étude n'a pas inclus les patients présentant une hépatite B ou C active, un taux d'ALAT/ASAT/PAL $> 2 \times$ LSN, un taux de bilirubine $> 1,5 \times$ LSN, une maladie hépatique ou biliaire instable et une fibrose hépatique significative. Trente-trois des 45 patients (73,3 %) étaient d'origine caucasienne, 7 (15,6 %) asiatique, 1 (2,2 %) noir ou afro-américain, et l'ethnie de 4 patients (8,9 %) n'a pas été rapportée.

Le critère d'efficacité principal était le taux de saignement annualisé (TSA) pour l'ensemble des saignements (traités et non traités) de la Semaine 12 au Mois 15 par rapport au traitement prophylactique habituel de substitution du facteur IX, en comparant les résultats avant et après la perfusion de fidanacogene elaparvovec.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le TSA pour les saignements traités, le taux d'injection annualisé (TIA) de facteur IX exogène, et la consommation annualisée de FIX, tous évalués de la Semaine 12 au Mois 15. Le taux d'activité du facteur IX après transduction du vecteur était présenté jusqu'à 36 mois.

TSA et utilisation annualisée du facteur IX exogène

Le TSA_{total} recueilli au cours de la période de traitement initial précédant la perfusion du vecteur tout en recevant un traitement prophylactique de routine était de 4,50 (IC à 95 % : 1,84 ; 7,16) et le TSA_{total} de la Semaine 12 au Mois 15 après la perfusion de fidanacogene elaparvovec était de 1,44 (IC à 95 % : 0,57 ; 2,31). Le fidanacogene elaparvovec a entraîné une diminution statistiquement significative du TSA_{total} (différence entre les traitements et IC à 95 % : -3,06 [-5,34 ; -0,78], valeur de p bilatérale = 0,0084) par rapport à la prophylaxie par le facteur IX.

Six patients sur 45 (13,3 %) ont repris une prophylaxie par facteur IX après la perfusion de fidanacogene elaparvovec (raison principale : 5 en raison d'un faible taux de FIX:C et 1 en raison de la fréquence des saignements), avec un délai de reprise allant de 5,1 mois à 20,5 mois.

Les résultats d'efficacité du fidanacogene elaparvovec en ce qui concerne le TSA_{total}, le TSA_{trait}, le TSA_{total} de types spécifiques (spontané, articulaire, articulaire cible), le TIA et la consommation annualisée de FIX sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Étude C0371002 : taux de saignement annualisé, injections de facteur annualisées et consommation de facteur IX annualisée

	Prophylaxie par le facteur IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
TSA_{total}*		
Estimation basée sur le modèle (IC à 95 %)	4,50 (1,84 ; 7,16)	1,44 (0,57 ; 2,31)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)		-3,06 (-5,34 ; -0,78)
Valeur de p pour la différence entre les traitements		0,0084
Pourcentage de réduction (IC à 95 %)		68,0 % (44,3 % ; 81,7 %)
n (%) de patients sans saignement	13 (28,9)	28 (62,2)
TSA_{trait}		
Estimation basée sur le modèle (IC à 95 %)	3,34 (1,70 ; 4,98)	0,73 (0,23 ; 1,23)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)		-2,61 (-4,27 ; -0,96)
Valeur de p pour la différence entre les traitements		0,0020
Pourcentage de réduction (IC à 95 %)		78,2 % (51,6 % ; 90,1 %)
n (%) de patients sans saignement	16 (35,6)	33 (73,3)

	Prophylaxie par le facteur IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
TSA_{total} de saignement spontané		
Estimation basée sur le modèle (IC à 95 %)	3,23 (0,91 ; 5,56)	0,68 (0,19 ; 1,18)
Valeur de <i>p</i> pour la différence entre les traitements		0,0191
Pourcentage de réduction (IC à 95 %)		78,9 % (56,0 % ; 89,9 %)
n (%) de patients sans saignement	18 (40,0)	35 (77,8)
TSA_{total} de saignement articulaire		
Estimation basée sur le modèle (IC à 95 %)	3,73 (1,32 ; 6,14)	0,85 (0,33 ; 1,38)
Valeur de <i>p</i> pour la différence entre les traitements		0,0100
Pourcentage de réduction (IC à 95 %)		77,2 % (57,4 % ; 87,8 %)
n (%) de patients sans saignement	20 (44,4)	31 (68,9)
TSA_{total} de saignement articulaire cible		
Estimation basée sur le modèle (IC à 95 %)	2,54 (0,28 ; 4,80)	0,39 (0,02 ; 0,75)
Valeur de <i>p</i> pour la différence entre les traitements		0,0372
Pourcentage de réduction (IC à 95 %)		84,8 % (68,8 % ; 92,6 %)
n (%) de patients sans saignement	37 (82,2)	39 (86,7)
TIA		
Moyenne (ET)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Médiane (T1, T3)	52,58 (46,81 ; 71,22)	0,00 (0,00 ; 3,77)
Pourcentage de réduction		92,3 %
n (%) de patients n'ayant reçu aucune perfusion	0	29 (64,4)
Consommation de facteur IX annualisée (UI/kg)		
Moyenne (ET)	3 168,56 (1 635,545)	239,39 (539,617)
Médiane (T1, T3)	2 350,07 (2 010,78 ; 4 353,49)	0,00 (0,00 ; 177,09)
Pourcentage de réduction		92,4 %

* Les événements hémorragiques survenus après la reprise de la prophylaxie ont été inclus dans l'analyse de la Semaine 12 au Mois 15.

La période d'analyse s'est étendue de la Semaine 12 au Mois 15 après la perfusion de BEQVEZ. Aucun participant ne s'est retiré de l'étude avant le Mois 15.

Estimations du TSA basées sur le modèle et valeur de *p* bilatérale pour la différence entre les traitements à partir d'un modèle linéaire généralisé (MLG) à mesures répétées avec une distribution binomiale négative et une fonction de lien d'identité.

Pourcentage de réduction du TSA à partir d'un MLG à mesures répétées avec une distribution binomiale négative et une fonction de lien logarithmique.

TSA_{total} = taux de saignement annualisé pour tous les saignements (traités et non traités par le facteur IX, à l'exclusion des saignements liés à une intervention).

TSA_{trait} = taux de saignement annualisé pour les saignements traités (traités par le facteur IX, à l'exclusion des saignements liés à une intervention). IC = intervalle de confiance.

TIA = taux d'injection annualisé (toutes raisons confondues, y compris les perfusions périopératoires).

Activité du facteur IX

À partir de la Semaine 12, les taux de facteur IX sont restés stables. Le taux d'activité du facteur IX au fil du temps par type de dosage est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8. Étude C0371002 : activité du facteur IX au fil du temps par dosage

				Variation par rapport à l'inclusion [§]		
Visite	n	Moyenne (ET)	Médiane (min, max)	Moyenne des MC (ES) [^]	IC à 95 % [^]	Valeur de <i>p</i> unilatérale [^]
Dosage chronométrique (réactif SynthASil)*						
Semaine 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2 ; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39 ; 31,87)	< 0,0001
Mois 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9 ; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00 ; 31,51)	< 0,0001
Mois 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9 ; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44 ; 29,95)	< 0,0001
Mois 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9 ; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38 ; 29,93)	< 0,0001
Mois 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9 ; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54 ; 31,40)	< 0,0001
Dosage chronométrique (réactif Actin-FSL)						
Semaine 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7 ; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99 ; 16,08)	< 0,0001
Mois 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6 ; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38 ; 15,47)	< 0,0001
Mois 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9 ; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02 ; 16,12)	< 0,0001
Mois 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9 ; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24 ; 17,37)	< 0,0001
Mois 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9 ; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86 ; 20,90)	< 0,0001
Dosage chromogénique						
Semaine 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4 ; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71 ; 15,84)	< 0,0001
Mois 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9 ; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96 ; 16,12)	< 0,0001
Mois 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9 ; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52 ; 16,69)	< 0,0001
Mois 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9 ; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96 ; 16,17)	< 0,0001
Mois 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9 ; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61 ; 14,29)	< 0,0001

Les échantillons prélevés dans les 7 jours (14 jours en cas d'utilisation d'un produit à demi-vie prolongée) d'un traitement de substitution du FIX exogène n'étaient pas éligibles.

Si un participant a retiré son consentement, a abandonné prématurément l'étude ou a repris la prophylaxie par le FIX, les évaluations lors des visites suivant le retrait/l'abandon/la reprise ont été imputées à 1,9 % en fonction de la sévérité initiale de la maladie (0,9 % en cas de maladie sévère et 1,9 % en cas de maladie modérément sévère).

* Dosage chronométrique à base de silice

§ La valeur initiale du FIX:C a été imputée sur la base du niveau de sévérité initial de la maladie déclaré. Si le participant était dans la catégorie sévère (FIX:C < 1 %), le FIX:C initial a été imputé à 0,9 %. Si le participant était dans la catégorie modérément sévère (FIX:C 1 à ≤ 2 %), le FIX:C initial a été imputé à 1,9 %.

^ La moyenne des moindres carrés (MC), l'erreur standard (ES), l'IC à 95 % et la valeur de *p* unilatérale proviennent d'un modèle linéaire à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) avec le participant comme effet aléatoire et la visite d'étude comme effet fixe. Les visites d'étude avec $n \geq 10$ ont été incluses dans le modèle.

Les proportions de participants à l'étude C0371002 atteignant des seuils spécifiques de taux d'activité du facteur IX au fil du temps, par dosage, sont présentées dans le tableau 9.

Au Mois 15, 85 % des patients (33 sur 39) se situaient dans ou au-dessus d'un niveau d'activité du FIX ≥ 5 % d'après le dosage chronométrique SynthASil, et 67 % et 71 % d'après le dosage chronométrique Actin FSL et le dosage chromogénique, respectivement. Au Mois 24, 82 % des patients (32 sur 39) se situaient dans ou au-dessus d'un niveau d'activité du FIX ≥ 5 % d'après le dosage chronométrique SynthASil, et 71 % et 69 % d'après le dosage chronométrique Actin FSL et le dosage chromogénique, respectivement.

Tableau 9. Participants atteignant la catégorie d'activité du facteur IX dans l'étude C0371002 au fil du temps

Visite	Catégorie du FIX:C	BEQVEZ (N = 45)		
		Dosage chronométrique (réactif SynthASil)* n (%)	Dosage chronométrique (réactif Actin FSL) n (%)	Dosage chromogénique n (%)
Semaine 12	Total	44	44	44
	0 – < 5 %	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 – < 15 %	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 – < 40 %	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 – < 150 %	10 (22,7)	0	0
	≥ 150 %	0	0	0
Mois 6	Total	39	41	40
	0 – < 5 %	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 – < 15 %	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 – < 40 %	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 – < 150 %	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥ 150 %	0	0	0
Mois 15	Total	39	39	38
	0 – < 5 %	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 – < 15 %	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 – < 40 %	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 – < 150 %	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	≥ 150 %	0	0	0
Mois 24	Total	39	38	39
	0 – < 5 %	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 – < 15 %	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 – < 40 %	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 – < 150 %	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0
Mois 36	Total	13	13	13
	0 – < 5 %	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 – < 15 %	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 – < 40 %	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 – < 150 %	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0

Les échantillons prélevés dans les 7 jours (14 jours en cas d'utilisation d'un produit à demi-vie prolongée) d'un traitement de substitution du FIX exogène n'étaient pas admissibles.

Si un participant a retiré son consentement, a abandonné prématurément l'étude ou a repris la prophylaxie par le FIX, les évaluations lors des visites suivant le retrait/l'abandon/la reprise ont été imputées en fonction de la sévérité initiale de la maladie (0,9 % en cas de maladie sévère et 1,9 % en cas de maladie modérément sévère).

* Dosage chronométrique à base de silice

Effet à long terme

Au cours de l'étude C0371002, l'efficacité est restée stable de l'Année 2 à l'Année 4 après la perfusion de fidanacogene elaparvovec (tableau 10).

Tableau 10. Résumé du TSA_{total}, du TIA et de la consommation de facteur IX annualisée au fil du temps*

	Année 2 (du Mois 15 au Mois 24) (N = 44)	Année 3 (du Mois 24 au Mois 36) (N = 40)	Année 4 (du Mois 36 au Mois 48) (N = 15)	Suivi global[#] (N = 45)
TSA_{total}				
Nombre (%) de patients sans saignement	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Moyenne (ET)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Médiane (min, max)	0,00 (0,0 ; 5,6)	0,00 (0,0 ; 8,2)	0,00 (0,0 ; 2,6)	0,00 (0,0 ; 9,9)
TIA				
Nombre (%) de patients n'ayant reçu aucune injection	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Moyenne (ET)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Médiane (min, max)	0,00 (0,0 ; 92,4)	0,00 (0,0 ; 81,2)	0,00 (0,0 ; 18,3)	0,00 (0,0 ; 53,3)
Consommation de FIX annualisée (UI/kg)				
Moyenne (ET)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Médiane (min, max)	0,00 (0,0 ; 4 402,7)	0,00 (0,0 ; 2 752,5)	0,00 (0,0 ; 724,7)	0,00 (0,0 ; 2 304,8)
Nombre de participants ayant repris la prophylaxie par FIX (n)	1	0	0	6 ^s

* La durée du suivi des patients après la perfusion de fidanacogene elaparvovec a été variable, et les taux de saignement et d'injection ont été annualisés pour chaque période.

[#] De la Semaine 12 au 30 août 2023

^s Cinq (5) participants ont repris la prophylaxie par FIX entre le Mois 5 et le Mois 15.

Si le schéma de prophylaxie par FIX a été repris pour un patient, la période suivant la reprise du schéma prophylactique a été exclue du calcul du critère d'évaluation TSA, mais a été incluse dans le calcul du critère d'évaluation TIA.

Population pédiatrique

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

Autorisation de mise sur le marché « conditionnelle »

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les taux d'ADN vectoriel du fidanacogene elaparovect ont été mesurés et quantifiés dans le sang et dans diverses matrices d'excrétion à l'aide d'un dosage quantitatif d'amplification en chaîne par polymérase (qPCR). Ce dosage est sensible et spécifique à l'ADN vectoriel du fidanacogene elaparovect, mais peut également détecter des fragments d'ADN.

Pharmacocinétique clinique et excrétion

L'excrétion du vecteur après une perfusion de fidanacogene elaparovect a été évaluée chez 60 patients à plusieurs moments au cours d'études cliniques (C0371005/C0371003 et C0371002). L'ADN vectoriel a été excrété dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), la salive, l'urine, le sperme et le sérum/plasma. En général, les concentrations maximales d'ADN vectoriel ont été atteintes au cours des deux premières semaines suivant la perfusion. Les pics de concentration d'ADN vectoriel les plus élevés ont été observés dans le sérum/plasma par rapport aux autres matrices liquides (salive, urine, sperme). Dans le plasma (mesuré uniquement au cours de l'étude C0371002), la concentration moyenne maximale d'ADN vectoriel a été de $2,008 \times 10^9$ vg/mL. La concentration maximale moyenne d'ADN vectoriel dans toutes les matrices d'excrétion a été de $6,261 \times 10^6$ vg/mL.

La clairance complète de l'ADN vectoriel a été définie par l'obtention de 3 résultats négatifs consécutifs (c'est-à-dire inférieurs à la limite de quantification ; LQ). L'ADN vectoriel a complètement disparu dans le sérum, le plasma, la salive et le sperme dans un délai moyen de 1 à 4 mois après la perfusion, et a été plus lent jusqu'à complètement disparaître dans les CMSP dans un délai moyen de 12 mois. Dans l'urine, la concentration maximale d'ADN vectoriel était très faible par rapport au plasma et a diminué jusqu'à la clairance complète dans un délai moyen de 4 semaines après la perfusion. Dans l'ensemble des études, le délai maximal d'obtention de la clairance complète de l'ADN vectoriel observé dans la salive, l'urine et le sperme a été de 105 jours, 87 jours et 154 jours, respectivement.

Pour mieux caractériser la substance excrétée, des échantillons de salive, de sperme et d'urine provenant d'un sous-groupe de 17 patients de l'étude C0371002 ont subi des examens à l'aide d'un traitement à la nucléase (MNase) avant l'extraction de l'ADN. Le traitement à la nucléase digère l'ADN vectoriel flottant de manière à ce qu'il ne puisse pas être quantifié, ce qui garantit que la substance quantifiée après la digestion est uniquement de l'ADN viral encapsulé. Après le traitement à la nucléase et l'extraction ultérieure de l'ADN, la quantité de fidanacogene elaparovect a été mesurée par qPCR. Dans la salive, les concentrations moyennes étaient similaires jusqu'à la Semaine 2 entre les sous-groupes avec et sans traitement à la MNase, tandis que tous les participants présentaient des concentrations inférieures à la LQ à la Semaine 9. Dans le sperme, les concentrations moyennes étaient environ 33 % plus faibles dans le sous-groupe recevant le traitement à la MNase jusqu'à la Semaine 3, et inférieures à la LQ pour tous les participants à la Semaine 11. Dans l'urine, les concentrations moyennes étaient environ 30 % plus faibles dans le sous-groupe recevant le traitement à la MNase jusqu'à 72 heures après la perfusion et étaient inférieures à la LQ pour tous les participants à la Semaine 2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Aucun effet indésirable n'a été observé lors d'une étude de 90 jours de toxicité générale par voie intraveineuse à dose unique menée chez des singes cynomolgus à des doses allant jusqu'à 5×10^{12} vg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'être humain). Au cours d'une étude de biodistribution menée chez le singe, 22 tissus ont été prélevés 30 et 92 jours après le traitement. Les taux les plus élevés d'ADN vectoriel ont été détectés dans le foie, avec des taux environ 20 fois plus élevés que dans la rate, l'organe présentant le second taux le plus abondants d'ADN génomique. La biodistribution testiculaire a été très faible.

Génotoxicité

Au cours d'une étude de 2 ans portant sur l'intégration du vecteur chez des singes cynomolgus ayant reçu 5×10^{12} vg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'être humain), rien n'indique que l'intégration de l'ADN vectoriel dans l'ADN de la cellule hôte ait entraîné une altération de la fonction hépatique ou une hyperplasie et un carcinome hépatocellulaires sur une période de 2 ans. Le profil d'intégration a été considéré comme bénin car les intégrations étaient généralement aléatoires avec une faible fréquence qui était inférieure aux estimations publiées du taux de mutation spontanée pour le foie et en raison de l'absence d'expansion clonale significative. Les données de sécurité non cliniques disponibles au-delà de 2 ans n'ont pas été établies.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée. Les résultats de l'analyse du site d'intégration menée chez le singe cynomolgus et le chien hémophile B indiquent un profil bénin et l'absence de preuve d'expansion clonale. Aucun signe d'hyperplasie hépatocellulaire n'a été observé chez les singes lors de l'autopsie à 92 jours ou à 2 ans, ni chez les souris lors de l'étude à 1 an.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucune étude spécifique de toxicité sur la reproduction et le développement, y compris des évaluations embryo-fœtales et de la fertilité, n'a été réalisée avec le fidanacogene elaparovect, étant donné que les hommes constituent la majorité de la population de patients à traiter avec le fidanacogene elaparovect. Le risque de transmission germinale a été évalué chez des lapins mâles et le vecteur n'était plus détectable dans le sperme 5 mois après l'administration.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (E339)

Hydrogénophosphate disodique heptahydraté (E339)

Chlorure de sodium

Poloxamère 188

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons congelés non ouverts

3 ans

Flacons décongelés non ouverts

La décongélation des flacons dans l'emballage intérieur prend jusqu'à 1 heure à température ambiante (jusqu'à 30 °C). La durée totale à température ambiante entre le retrait des flacons du lieu de congélation et le début de la préparation de la dose ne doit pas dépasser 3 heures.

Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé et peut être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage intérieur pendant 24 heures.

Solution diluée pour perfusion

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avec 0,25 % d'albumine sérique humaine (ASH), la stabilité physico-chimique avant utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 30 °C. L'administration de la dose de fidanacogene elaparovéc au patient doit être achevée dans les 24 heures suivant la préparation de la dose.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température comprise entre -90 °C et -60 °C et à transporter à une température comprise entre -100 °C et -60 °C. Les emballages d'origine retirés du lieu de congélation (-90 °C à -60 °C) peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 5 minutes maximum pour le transfert entre des environnements à très basse température.

À conserver en position verticale dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu du récipient et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration, ou l'implantation

BEQVEZ est fourni dans un flacon de 2 mL en copolymère d'oléfine cyclique muni d'un bouchon en élastomère et d'un capuchon encliquetable en plastique. Chaque flacon contient un volume suffisant pour garantir 1 mL de volume extractible.

Le nombre total de flacons dans chaque emballage correspond à la dose requise pour chaque patient, en fonction du poids corporel et de la concentration réelle, et est indiqué sur l'emballage, et la fiche d'information sur le lot (FIL). Le conditionnement final se compose de flacons, qui sont inclus dans l'emballage intérieur, et placés dans l'emballage extérieur (emballage spécifique au patient).

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

BEQVEZ doit être transporté dans l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

BEQVEZ doit être manipulé de manière aseptique et dans des conditions stériles.

Il convient de porter un équipement de protection individuelle (y compris des gants, des lunettes de sécurité, une blouse et des manches de laboratoire) lors de la manipulation ou de l'administration de BEQVEZ.

Décongélation

- À conserver dans l'emballage d'origine pour éviter l'exposition directe au soleil et aux rayons ultraviolets.
- Conserver BEQVEZ en position verticale dans l'emballage d'origine.
- Retirer l'emballage intérieur de l'emballage extérieur.

- Décongeler les flacons BEQVEZ en position verticale dans l’emballage intérieur pendant 1 heure à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Les flacons peuvent être agités délicatement, mais pas secoués ni retournés.
- La durée totale à température ambiante entre le retrait des flacons du lieu de congélation et le début de la préparation de la dose ne doit pas dépasser 3 heures.
- Vérifier visuellement que les flacons ne contiennent pas de particules et qu’ils ne présentent pas de coloration anormale avant de les utiliser. S’assurer de l’absence de cristaux de glace visibles dans la solution. Ne pas utiliser de flacons contenant des particules visibles. La solution décongelée dans le flacon doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à légèrement brunâtre.
- Les flacons ne doivent pas être recongelés.

Préparation avant l’administration

Ce médicament est préparé pour perfusion intraveineuse par dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avec de l’albumine sérique humaine (ASH) à 0,25 %.

Préparation de la solution de dilution (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %] avec de l’ASH à 0,25 %)

- L’ASH utilisée pour la préparation de ce médicament doit être disponible dans le commerce. Il est recommandé d’utiliser de l’ASH à 20 % p/v ou à 25 % p/v.
- Calculer le volume de HSA nécessaire pour obtenir une concentration finale d’ASH à 0,25 % p/v dans un volume de perfusion final de 200 mL.
- Calculer le volume de médicament nécessaire pour le traitement spécifique du patient.
 - Voir la FIL ci-jointe pour obtenir les informations relatives à la concentration de génomes du vecteur par flacon et pour les étapes de calcul du médicament.
 - Remarque : la concentration de génomes du vecteur sur la FIL est la concentration réelle de chaque flacon qui doit être utilisée pour le calcul de la préparation de la dose.
- Calculer le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) nécessaire pour obtenir un volume final de perfusion de 200 mL en cas d’association avec le médicament et la HSA.
- Ajouter le volume calculé d’ASH avec le volume calculé de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans un récipient approprié pour la perfusion intraveineuse.
- Mélanger doucement la solution de dilution. Ne pas agiter. Incuber la solution de dilution dans le récipient pour perfusion à température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant au moins 10 minutes avant d’ajouter BEQVEZ.

Préparation de la solution pour perfusion

- Inspecter visuellement le produit décongelé pour vérifier l’absence de particules avant l’administration. Ne pas utiliser de flacons contenant des particules visibles.
- Chaque flacon est exclusivement à usage unique.

- Extraire le volume calculé de BEQVEZ des flacons à l'aide d'une technique aseptique et de composants stériles.
- Ajouter le volume extrait de BEQVEZ avec la solution de dilution (chlorure de sodium à 0,9 % avec de l'ASH à 0,25 %) pour obtenir un volume de perfusion total de 200 mL.
- Mélanger délicatement la solution pour perfusion. Ne pas agiter.
- La solution pour perfusion doit être équilibrée à la température ambiante avant d'être administrée au patient.

Administration d'une solution pour perfusion

- Voie intraveineuse.
- Ne pas administrer en injection rapide ou bolus intraveineux.
- Un filtre intraveineux en ligne de 0,2 µm peut être utilisé pour l'administration.
- La solution pour perfusion doit être administrée au patient en 60 minutes environ.
- En cas de réaction à la perfusion pendant l'administration, le débit de perfusion doit être ralenti ou arrêté (voir rubrique 4.4).

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

L'exposition accidentelle au BEQVEZ doit être évitée. En cas d'exposition de la peau, la zone affectée doit être soigneusement nettoyée avec de l'eau et du savon conformément aux procédures locales. En cas d'exposition des yeux, la zone affectée doit être soigneusement rincée à l'eau pendant au moins 15 minutes.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel à usage unique ayant été en contact avec BEQVEZ (par exemple, les flacons, tout le matériel utilisé pour l'injection, y compris les aiguilles et tout produit non utilisé) doivent être éliminés conformément aux directives locales relatives aux déchets pharmaceutiques.

Tout déversement de BEQVEZ doit être essuyé à l'aide d'une gaze absorbante et la zone de déversement doit être désinfectée à l'aide d'une solution d'eau de Javel suivie de lingettes alcoolisées. Tous les matériaux de nettoyage doivent être emballés dans un double sac et éliminés conformément aux directives locales relatives à la manipulation des déchets pharmaceutiques.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/24/1838/001

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

Date de première autorisation : 24 juillet 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park Road
Sanford NC 27330-9550
États-Unis

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

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km. 23. Desvio Algete Km. 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Espagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de BEQVEZ dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, notamment des supports de communication, des modalités de diffusion et de tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le programme éducatif vise à fournir des informations sur la sécurité d'emploi de BEQVEZ et à informer sur les risques importants associés à l'utilisation de BEQVEZ.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce que, dans chaque État membre où BEQVEZ est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/soignants susceptibles de prescrire, d'utiliser ou de superviser l'administration de BEQVEZ aient accès au dossier d'information suivant ou se le voient remettre. Ces documents seront traduits dans la langue locale afin de garantir la compréhension des mesures d'atténuation proposées par les médecins et les patients :

- Dossier éducatif destiné aux médecins
- Dossier d'information destiné aux patients

Le dossier éducatif destiné aux médecins comprend les éléments suivants :

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Guide pour les professionnels de santé
- Guide du patient
- Carte patient

Guide pour les professionnels de santé :

- Les patients doivent être sélectionnés pour le traitement par BEQVEZ en fonction de l'absence d'anticorps préexistants dirigés contre l'AAVRh74var à l'aide d'un dosage validé et de l'état de santé hépatique d'après les données de laboratoire et d'imagerie.
- Évocation des risques importants identifiés d'hépatotoxicité et des risques potentiels importants de développement d'inhibiteurs du facteur IX, d'événements thromboemboliques, de risque de tumeur maligne en lien avec l'intégration du vecteur dans l'ADN des cellules de l'organisme, de transmission à des tiers (transmission horizontale) et de transmission germinale, ainsi que des informations manquantes sur la sécurité à long terme et des détails concernant la manière dont ces risques peuvent être réduits.
- Avant de prendre une décision thérapeutique, le professionnel de santé devra discuter avec le patient des risques, des bénéfices et des incertitudes associés au traitement par BEQVEZ lors de la présentation de BEQVEZ comme option thérapeutique, et doit notamment évoquer les points suivants :
 - Mention selon laquelle aucun facteur prédictif de non-réponse ou de faible réponse n'a été identifié. Mention selon laquelle les patients qui ne répondent pas au traitement sont toujours exposés à des risques à long terme.
 - Mention selon laquelle il est impossible de prévoir les effets à long terme du traitement.

- Mention selon laquelle il n'est pas prévu d'administrer à nouveau le médicament aux patients qui ne présentent aucune réponse ou qui présentent une perte de la réponse.
- Rappel aux patients de l'importance de participer à un registre pour le suivi des effets à long terme.
- Mention selon laquelle l'utilisation de BEQVEZ nécessitera, dans certains cas, l'administration concomitante de corticoïdes pour prendre en charge les lésions hépatiques que ce médicament pourrait induire. Cela nécessite une surveillance adéquate des patients et un examen attentif des autres médicaments administrés de façon concomitante, des compléments à base de plantes et/ou de la consommation d'alcool afin de réduire le risque de toxicité hépatique et de diminution potentielle de l'effet thérapeutique de BEQVEZ.
- Mention selon laquelle le patient doit subir systématiquement des tests en vue de détecter le développement d'inhibiteurs du facteur IX après le traitement par BEQVEZ.
- Mention selon laquelle le professionnel de santé remettra au patient le guide du patient et la carte patient.

Le dossier d'information destiné aux patients comprend les éléments suivants :

- Notice d'information destinée aux patients
- Guide du patient
- Carte patient

Guide du patient :

- Mention de l'importance de bien comprendre les bénéfices et les risques associés au traitement par BEQVEZ, ce qui est connu et ce qui n'est pas encore connu sur les effets à long terme, en termes de sécurité et d'efficacité.
- Par conséquent, avant de prendre la décision de débiter le traitement, le médecin évoquera les points suivants avec le patient :
 - Mention selon laquelle BEQVEZ nécessitera, dans certains cas, une corticothérapie concomitante pour traiter les lésions hépatiques que ce médicament peut induire, et selon laquelle le médecin veillera à ce que les patients soient disponibles pour effectuer des analyses de sang régulières afin de vérifier les réponses au traitement par BEQVEZ et d'évaluer l'état de santé du foie. Les patients doivent informer le professionnel de santé de leur utilisation actuelle de corticoïdes ou d'autres immunosuppresseurs. Si le patient ne peut pas prendre de corticoïdes, le médecin peut recommander d'autres médicaments pour traiter les troubles hépatiques.
 - Mention selon laquelle tous les patients ne retireront peut-être pas un bénéfice du traitement par BEQVEZ, les raisons de cette situation n'ayant pas été établies. Les patients qui ne répondent pas au traitement seront toujours exposés aux risques à long terme du traitement par BEQVEZ.
 - Informations sur la façon dont les risques potentiels importants de développement d'inhibiteurs du facteur IX, d'événements thromboemboliques, de risques de tumeur maligne liés à l'intégration du vecteur dans l'ADN des cellules de l'organisme, de transmission à des tiers (transmission horizontale) et de transmission germinale peuvent être reconnus et réduits grâce à une surveillance régulière, comme le recommandent les médecins.

- Le patient devra consulter immédiatement un médecin en cas de symptôme évocateur d'un événement thromboembolique.
 - Les patients de sexe masculin ou leurs partenaires féminines devront utiliser une méthode de contraception barrière au cours des six mois suivant l'administration de BEQVEZ.
 - Mention selon laquelle BEQVEZ contient un vecteur viral et peut être associé à un risque accru de tumeur maligne. Une surveillance régulière du foie pendant au moins 5 ans après le traitement par BEQVEZ est nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire.
 - Les patients ne doivent pas donner de sang, de sperme ou d'organes, de tissus ni de cellules en vue d'une greffe.
- Mention selon laquelle la carte patient devra être conservée par le patient à tout moment et remise à tout médecin ou infirmier/ère en cas de rendez-vous médical du patient.
 - Mention indiquant l'importance de participer au registre des patients pour une surveillance à long terme de 15 ans.

Carte patient :

- Cette carte est destinée à informer les professionnels de santé que le patient a reçu BEQVEZ dans le cadre du traitement de l'hémophilie B.
- Le patient devra présenter sa carte patient à un médecin ou à un(e) infirmier/ère chaque fois qu'il a un rendez-vous.
- Le patient devra consulter un médecin en cas de symptôme évocateur d'un événement thromboembolique.
- Mention selon laquelle le patient devra se soumettre à des analyses de sang et à des examens réguliers, conformément aux instructions de son médecin.
- La carte doit avertir les professionnels de santé que le patient peut être traité par corticoïdes afin de réduire le risque d'hépatotoxicité associé au traitement par BEQVEZ.
- Le patient ne doit pas donner de sang, de sperme ou d'organes, de tissus et de cellules en vue d'une greffe.
- Les patients de sexe masculin devront veiller à utiliser une méthode de contraception de barrière au cours des 6 mois suivant l'administration de BEQVEZ.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

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

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme du BEQVEZ chez les adultes atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère (déficit congénital en facteur IX) sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX et sans anticorps détectables contre le variant de l'AAV de sérotype Rh74, le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats finaux de l'Etude C0371007 basée sur le registre, selon un protocole établi.	31 décembre 2045
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme du BEQVEZ chez les adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère ayant reçu ce traitement le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats finaux de l'Etude C0371017 qui inclut les patients qui ont été traités par BEQVEZ dans tous les essais cliniques sponsorisés par le titulaire de l'AMM.	31 mars 2040

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

Ceci étant une autorisation de mise sur le marché conditionnelle et en vertu de l'article 14-a du règlement (CE) No 726/2004, le titulaire de l'AMM doit prendre les mesures suivantes dans les délais impartis :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du BEQVEZ chez les adultes atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère (déficit congénital en facteur IX) sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX et sans anticorps détectables contre le variant de l'AAV de sérotype Rh74, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats intermédiaires (6 années de données) de l'Etude pivot C0371002 portant sur 45 sujets ayant reçu une dose calculée sur la base de la concentration réelle du lot et au moins 34 mois de données sur les sujets ayant reçu une dose basée sur la concentration nominale.	31 décembre 2028
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du BEQVEZ chez les adultes atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère (déficit congénital en facteur IX) sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX et sans anticorps détectables contre le variant de l'AAV de sérotype Rh74, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats finaux (5 années de données) de l'Etude de suivi à long terme C0371003 portant sur 14 sujets ayant reçu 5×10^{11} génomes du vecteur par kg (vg/kg) de poids corporel.	31 janvier 2025

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BEQVEZ $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ génomes du vecteur /mL, solution à diluer pour perfusion fidanacogene elaparvovec.

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

Chaque flacon contient $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ génomes du vecteur de fidanacogene elaparvovec dans 1 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (E339), du hydrogénophosphate disodique heptahydraté (E339), du chlorure de sodium, du poloxamère 188 et de l'eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

Voir la concentration réelle et la fiche d'information sur le lot pour le calcul de la dose du patient.

Concentration réelle vg/mL

Nombre de flacons flacons. Chaque flacon contient un volume délivrable de 1 mL.

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après dilution.

À usage unique.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre -90 °C et -60 °C et à transporter entre -100 °C et -60 °C.

À conserver en position verticale dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après décongélation, ne pas recongeler. Voir la notice pour des informations supplémentaires sur la conservation.

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

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Éliminer conformément aux directives locales relatives aux déchets pharmaceutiques.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/24/1838/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

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

BEQVEZ 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ génomes du vecteur /mL, solution à diluer pour perfusion fidanacogene elaparvovec.

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

Chaque flacon contient 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ génomes du vecteur de fidanacogene elaparvovec dans 1 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (E339), du hydrogénophosphate disodique heptahydraté (E339), du chlorure de sodium, du poloxamère 188 et de l'eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

Voir la concentration réelle et la fiche d'information sur le lot pour le calcul de la dose du patient.

Concentration réelle vg/mL

Nombre de flacons flacons. Chaque flacon contient un volume délivrable de 1 mL.

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après dilution.

À usage unique exclusivement.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre -90 °C et -60 °C et à transporter entre -100 °C et -60 °C.

À conserver en position verticale dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après décongélation, ne pas recongeler. Voir la notice pour des informations supplémentaires sur la conservation.

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

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.
Éliminer conformément aux directives locales relatives aux déchets pharmaceutiques.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/24/1838/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON (SOLUTION À DILUER)

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

BEQVEZ $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ génomes du vecteur /mL, solution à diluer stérile
fidanacogene elaparvovec
IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FICHE D'INFORMATION SUR LE LOT (FIL)
INCLUSE AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN PATIENT**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BEQVEZ $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ génomes du vecteur /mL, solution à diluer pour perfusion
fidanacogene elaparvovec

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

Chaque flacon contient $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ génomes du vecteur de fidanacogene elaparvovec dans 1 mL.

La concentration réelle indiquée ci-dessous doit être utilisée pour calculer la dose du patient.

3. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ ET DOSE DU MÉDICAMENT

CALCUL DE LA DOSE AU PATIENT

Chaque flacon contient 1 mL de volume délivrable.

La dose recommandée de BEQVEZ est une dose unique de 5×10^{11} génomes du vecteur par kg (vg/kg) de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse après dilution

Poids du patient (kg) : _____ Taille (m) : _____ IMC (kg/m^2) : _____

Pour déterminer la dose du patient, les étapes de calcul suivantes sont nécessaires :

1. Calcul de la dose du patient

La posologie de BEQVEZ est basée sur le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) du patient en kg/m^2 .

Ajustement de la dose du patient en fonction du poids et de l'IMC

IMC du patient	Ajustement de la dose du patient selon le poids
$\leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	dose = poids corporel réel
$> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Déterminer à l'aide du calcul suivant : dose en fonction du poids (kg) = $30 \text{ kg}/\text{m}^2 \times [\text{Taille (m)}]^2$

Remarque :

- Le calcul intermédiaire de la taille (m^2) NE doit PAS être arrondi.
- La dose en fonction du poids doit être arrondi à la première décimale.

2. Calcul du volume de la dose du patient en millilitres (mL)

Poids de la dose du patient en kg \times dose par kilogramme (5×10^{11} vg/kg) = dose en vg à administrer

_____ kg $\times 5 \times 10^{11}$ vg/kg = _____ vg

Dose en vg à administrer \div **concentration réelle** (vg/mL) = volume de la dose du patient en mL

_____ vg ÷ _____ (vg/mL) = _____ mL

4. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

5. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Enregistrez ce document et ayez-le à portée de main lors de la préparation de l'administration de BEQVEZ.

6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

7. DATE DE PÉREMPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU LOT

INFORMATIONS SUR LE LOT FOURNI

Le lot suivant a été fabriqué et inclus dans cet envoi :

Numéro de lot

Nombre de flacons

Concentration réelle (génomés du vecteur /mL)

Date de péremption

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

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.
Éliminer conformément aux directives locales relatives aux déchets pharmaceutiques.

9. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/24/1838/001

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

BEQVEZ 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ génomes du vecteur /mL, solution à diluer pour perfusion
fidanacogene elaparvovec

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

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que **BEQVEZ** et dans quels cas est-il utilisé ?

BEQVEZ est un produit de thérapie génique qui contient la substance active fidanacogene elaparvovec. Un produit de thérapie génique agit en introduisant un gène dans l'organisme pour corriger un défaut génétique.

BEQVEZ est utilisé pour le traitement de l'hémophilie B sévère et modérément sévère (déficit congénital en facteur IX) chez les adultes n'ayant pas d'inhibiteurs du facteur IX actuels ou passés et n'ayant pas d'anticorps dirigés contre le vecteur viral AAV de sérotype Rh74var.

Les personnes atteintes d'hémophilie B sont nées avec une forme altérée d'un gène nécessaire à la fabrication du facteur IX, une protéine essentielle à la coagulation du sang et à l'arrêt des saignements. Les personnes atteintes d'hémophilie B présentent des niveaux insuffisants de facteur IX et sont sujettes à des épisodes d'hémorragie interne ou externe.

Comment **BEQVEZ** agit-il ?

La substance active de **BEQVEZ**, le fidanacogene elaparvovec, délivre une version fonctionnelle du gène du facteur IX dans l'organisme pour corriger l'anomalie génétique à l'origine des problèmes de saignement. Le gène est intégré dans un virus qui a été modifié de façon à ce qu'il ne puisse pas se propager dans l'organisme mais qu'il puisse délivrer une copie du gène du facteur IX dans les cellules de votre foie. Cela permet aux cellules du foie de produire la protéine du facteur IX et d'augmenter les taux de facteur IX fonctionnel dans le sang. Cela aide le sang à mieux coaguler et prévient ou réduit les épisodes de saignement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir **BEQVEZ** ?

Vous ne devez jamais recevoir **BEQVEZ**

- si vous êtes allergique au fidanacogene elaparvovec ou à l'un des autres composants contenus

- dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez d'une infection active qui est soit une infection aiguë (à court terme), soit une infection chronique (à long terme) qui n'est pas contrôlée par la prise de médicaments (voir rubrique 2 Avertissements et précautions).
- si vous souffrez d'une fibrose hépatique avancée (cicatrisation et épaississement des tissus hépatiques) ou d'une cirrhose hépatique avancée (cicatrisation due à des lésions hépatiques de longue durée) (voir rubrique 2 Avertissements et précautions).

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de recevoir BEQVEZ.

Avertissements et précautions

Votre médecin effectuera plusieurs examens avant de vous administrer le traitement par BEQVEZ.

Tests sanguins de détection d'anticorps

Votre médecin effectuera une analyse de sang préalable pour vérifier si vous avez des anticorps (protéines) dirigés contre le type de virus utilisé pour fabriquer ce médicament. Ces anticorps peuvent empêcher le médicament d'agir correctement.

Examens permettant de vérifier l'état de santé du foie

Le facteur IX est produit dans les cellules du foie après un traitement par BEQVEZ. Si vous avez ou avez eu des problèmes de foie, parlez-en à votre médecin.

Ce médicament peut entraîner une augmentation de certaines enzymes (protéines présentes dans l'organisme) que le foie produit normalement lorsqu'il présente des lésions.

Afin de déterminer si ce médicament vous convient, votre médecin effectuera des examens pour vérifier l'état de santé de votre foie avant que vous ne commenciez le traitement. Ces examens comprennent :

- des analyses de sang permettant de vérifier votre taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine (un produit de dégradation des globules rouges) ;
- des examens permettant de vérifier la présence de fibrose (cicatrisation et épaississement des tissus) dans votre foie.

Discutez avec votre médecin de ce que vous pouvez faire pour améliorer et maintenir la santé de votre foie, y compris pour savoir comment d'autres médicaments que vous pouvez prendre peuvent affecter le foie (voir rubrique 2 « Autres médicaments et BEQVEZ »).

Après le traitement avec BEQVEZ

Effets indésirables liés à la perfusion

Des effets indésirables liés à la perfusion, notamment des réactions d'hypersensibilité (allergiques), peuvent survenir pendant ou peu après la perfusion de BEQVEZ (goutte à goutte). Votre médecin vous surveillera pendant l'administration de la perfusion et pendant au moins 3 heures après celle-ci.

Les symptômes des effets indésirables liés à la perfusion peuvent inclure une pression artérielle basse, de la fièvre, des palpitations, des nausées, des vomissements, des frissons ou des maux de tête. Informez **immédiatement** votre médecin si vous présentez ces symptômes ou tout autre symptôme pendant ou peu après la perfusion.

En fonction de vos symptômes, votre perfusion peut être ralentie ou interrompue. Si la perfusion est interrompue, elle peut être reprise à un débit plus faible après la disparition de la réaction à la

perfusion. Votre médecin pourra également envisager de vous administrer des médicaments pour prendre en charge la réaction à la perfusion.

Analyses de sang régulières

Après le traitement par BEQVEZ, votre médecin poursuivra la surveillance de votre état de santé. Il est important que vous discutiez avec votre médecin du calendrier de ces analyses de sang afin qu'elles puissent être effectuées si nécessaire. Au cours de la première année, votre médecin répétera le test des enzymes hépatiques et le test du facteur IX une ou deux fois par semaine au cours des 12 premières semaines, une fois par semaine de la 13^e à la 18^e semaine, et aux 24^e, 32^e, 42^e et 52^e semaines. Ensuite, de la 2^e année à la fin de la 3^e année, les tests seront effectués tous les trimestres, puis deux fois par an de la 4^e année à la fin de la 6^e année, et une fois par an après la 6^e année.

Enzymes hépatiques

BEQVEZ déclenche une réponse du système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme). Cela pourrait entraîner une augmentation du taux sanguin de certaines enzymes hépatiques appelées transaminases. Votre médecin contrôlera régulièrement votre taux d'enzymes hépatiques pour s'assurer que le médicament agit comme il se doit :

- Si vous constatez une augmentation des enzymes hépatiques, il se peut que vous deviez effectuer des analyses de sang plus fréquemment pour vérifier vos taux d'enzymes hépatiques, jusqu'à leur retour à la normale.
- Si nécessaire, votre médecin pourra également effectuer des examens supplémentaires pour exclure d'autres causes de l'augmentation de vos enzymes hépatiques, en consultation avec un spécialiste des maladies du foie.
- Médicament supplémentaire : il se peut que vous deviez prendre un autre médicament (corticoïdes) pendant 2 mois ou plus après le début du traitement pour prendre en charge les augmentations des transaminases ou la réduction de l'activité du facteur IX observées dans les analyses biologiques. Votre médecin pourra adapter la dose de ce médicament en fonction des résultats de vos analyses de sang et de votre réponse au traitement.

Taux de facteur IX

Votre médecin contrôlera régulièrement vos taux de facteur IX pour vérifier si le traitement par BEQVEZ a été efficace. Si vous présentez une augmentation des enzymes hépatiques ou si vous devez prendre un autre médicament (par exemple, des corticoïdes), vous devrez subir des analyses de sang plus fréquemment pour vérifier votre taux de facteur IX, jusqu'à ce que vos enzymes hépatiques reviennent à la normale ou que vous arrêtiez de prendre l'autre médicament.

Anticorps neutralisants contre les protéines du facteur IX (inhibiteurs du facteur IX)

Après l'administration de BEQVEZ, il existe un risque de développement d'anticorps neutralisants contre le facteur IX dans votre organisme, ce qui peut empêcher le facteur IX d'agir correctement. Votre médecin pourra vérifier la présence de ces anticorps dans votre sang si les épisodes de saignement ne peuvent être contrôlés.

Risque de tumeur maligne potentiellement associé à BEQVEZ

Le traitement par BEQVEZ insère un nouvel ADN dans vos cellules hépatiques. Bien que les études cliniques portant sur BEQVEZ n'en aient fourni aucune preuve, cet ADN peut en théorie s'intégrer à l'ADN des cellules du foie ou à l'ADN d'autres cellules de l'organisme. Cela pourrait contribuer à un risque de cancer, tel que le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). Vous devez donc en discuter avec votre médecin.

Après le traitement par BEQVEZ, il vous sera demandé de participer à une étude de suivi afin d'étudier l'effet à long terme du traitement pendant 15 ans, son efficacité et les éventuels effets

indésirables liés au traitement. En cas de cancer, votre médecin pourra prélever un échantillon (biopsie) pour vérifier si BEQVEZ s'est inséré dans l'ADN des cellules.

Si vous êtes un patient présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire (par exemple, si vous avez une fibrose du foie, une hépatite B, une hépatite C ou une stéatose hépatique [stéatose hépatique non alcoolique]), votre médecin surveillera régulièrement (par exemple, chaque année) votre santé hépatique à long terme pendant au moins 5 ans après le traitement par BEQVEZ et effectuera les examens suivants :

- échographie du foie annuelle et
- analyse de sang annuelle pour vérifier l'augmentation de l'alpha-fœtoprotéine.

Risque de caillots sanguins anormaux

Le facteur IX est la protéine nécessaire à la formation de caillots stables dans le sang. Après le traitement par BEQVEZ, le taux de protéine du facteur IX devrait augmenter. Chez certains patients, il peut atteindre des taux supérieurs à la normale pendant un certain temps.

Des taux anormalement élevés de facteur IX peuvent entraîner une coagulation anormale de votre sang, augmentant ainsi le risque de formation de caillots sanguins, par exemple dans les poumons (embolie pulmonaire) ou dans un vaisseau sanguin de la jambe (thrombose veineuse ou artérielle). Vous pouvez être exposé(e) à un risque de coagulation sanguine anormale si vous avez des problèmes préexistants au niveau de votre cœur et de vos vaisseaux sanguins (par exemple, si vous présentez des antécédents de maladie cardiaque [maladie cardiovasculaire], des artères épaisses et dures [artériosclérose], une pression artérielle élevée [hypertension], ou si vous êtes diabétique ou âgé[e] de plus de 50 ans).

Consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez des signes de coagulation anormale, tels qu'une douleur thoracique soudaine, un essoufflement, une faiblesse musculaire soudaine, une perte de sensibilité et/ou d'équilibre, une baisse de la vigilance, des difficultés à parler, ou un gonflement de l'une ou des deux jambes.

Patients immunodéprimés ou porteurs du VIH ou d'une autre infection

Si vous êtes immunodéprimé(e) (lorsque votre système immunitaire est affaibli, ce qui réduit votre capacité à combattre les infections), si vous suivez ou êtes sur le point de suivre un traitement inhibant votre système immunitaire, ou si vous présentez une infection par le VIH ou une autre infection nouvelle ou récente, votre médecin déterminera si vous pouvez recevoir BEQVEZ. L'utilisation de BEQVEZ est contre-indiquée chez les patients souffrant d'infections actives qui sont soit des infections aiguës (à court terme), soit des infections chroniques (à long terme) qui ne sont pas contrôlées par des médicaments (voir rubrique 2 Vous ne devez jamais recevoir BEQVEZ).

Utilisation d'autres traitements de l'hémophilie

Après l'utilisation de BEQVEZ, adressez-vous à votre médecin pour savoir si ou quand vous devez arrêter vos autres traitements contre l'hémophilie et élaborer un plan de traitement sur ce qu'il faut faire en cas d'intervention chirurgicale, de traumatisme, de saignements ou de toute autre intervention susceptible d'augmenter le risque de saignement. Il est très important de poursuivre votre surveillance et vos visites médicales afin de déterminer si vous devez prendre d'autres traitements pour gérer l'hémophilie. En cas d'épisodes hémorragiques récurrents ou incontrôlés, consultez immédiatement votre médecin.

Recevoir à nouveau une thérapie génique à l'avenir

Après avoir reçu BEQVEZ, votre système immunitaire produira des anticorps dirigés contre les protéines présentes sur l'enveloppe du virus adéno-associé (AAV) contenu dans BEQVEZ. On ne sait pas encore si ou dans quelles conditions le traitement par BEQVEZ peut être répété. Si votre organisme est exposé une seconde fois au médicament, on ne sait pas si ces anticorps reconnaîtront le

virus et empêcheront le médicament d'agir. On ne sait pas non plus si ou dans quelles conditions l'utilisation ultérieure d'une autre thérapie génique par AAV est possible.

Éviter les dons de sang et les dons en vue d'une greffe

La substance active de BEQVEZ peut être temporairement excrétée dans le sang, le sperme ou les déchets corporels, un processus appelé excrétion (voir également rubrique 2 « Utilisation de la contraception »).

Afin de garantir que les personnes non atteintes d'hémophilie B ne soient pas exposées à l'ADN de BEQVEZ, vous ne devez pas donner de sang, de sperme ou d'organes, de tissus ni de cellules en vue d'une greffe après le traitement par BEQVEZ.

Enfants et adolescents

BEQVEZ ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas encore été étudié dans cette population.

Autres médicaments et BEQVEZ

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament et/ou complément à base de plantes, car ils peuvent affecter le bon fonctionnement de ce médicament.

Certains médicaments, les compléments à base de plantes ou l'alcool affectent le foie, ce qui peut avoir un impact sur la réponse à ce médicament et augmenter le risque de lésions hépatiques. Vous devez informer votre médecin des nouveaux médicaments que vous avez commencé à prendre après le traitement, car ces médicaments peuvent affecter votre foie.

Après le traitement par BEQVEZ, vous pourriez avoir besoin d'un traitement par corticoïdes (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »). Étant donné que les corticoïdes peuvent affecter le système immunitaire de l'organisme, les vaccins peuvent ne pas fonctionner correctement. Il est important que vous ayez reçu vos vaccins avant de recevoir le traitement par BEQVEZ. Votre médecin pourra adapter le calendrier des vaccinations et vous recommander de ne pas recevoir certains vaccins pendant le traitement par corticoïdes. Le traitement par corticoïdes peut également être affecté par d'autres médicaments. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

- BEQVEZ n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir. Les effets sur la grossesse et l'enfant à naître étant inconnus, on ignore si BEQVEZ peut être utilisé en toute sécurité chez ces patientes.
- BEQVEZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. On ne sait pas si ce médicament peut nuire à l'enfant à naître lorsqu'il vous est administré pendant votre grossesse.
- BEQVEZ ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

Utilisation de la contraception

Les patients de sexe masculin doivent veiller à utiliser une méthode de contraception barrière au cours des 6 mois suivant l'administration du traitement par BEQVEZ et les partenaires doivent éviter tout contact avec le sperme pendant cette période. Ils ne doivent pas non plus faire de don de sperme après avoir reçu le traitement.

Cela permet de prévenir le risque théorique que le gène du facteur IX provenant du traitement par BEQVEZ d'un père soit transmis à un enfant ou au partenaire sexuel du patient avec des conséquences inconnues. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les personnes recevant BEQVEZ ont ressenti des effets indésirables, tels que des maux de tête temporaires et des sensations vertigineuses pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si vous présentez de tels effets indésirables, vous devez faire preuve de prudence jusqu'à ce que vous soyez certain(e) qu'ils n'affectent pas votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin.

BEQVEZ contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment BEQVEZ est-il administré ?

Votre traitement sera administré dans un hôpital ou un centre de traitement de l'hémophilie par un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de la coagulation sanguine.

Le médecin déterminera la quantité de traitement que vous recevrez en fonction de votre poids (5×10^{11} vg/kg). Le traitement par BEQVEZ consiste en une perfusion intraveineuse (goutte à goutte). La perfusion sera administrée pendant 1 heure. Votre perfusion peut être ralentie si vous présentez des symptômes de réaction à la perfusion (voir rubrique 2 Avertissements et précautions).

Médicaments supplémentaires dont vous pourriez avoir besoin

Votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament (corticoïdes) pour moduler la réponse immunitaire de l'organisme contre le virus. Prenez ce médicament conformément aux instructions du médecin. Il/Elle pourra également administrer un traitement par facteur IX avant votre perfusion.

Arrêt du traitement par le facteur IX exogène

Il peut s'écouler plusieurs semaines avant qu'une amélioration du contrôle des saignements ne soit obtenue après la perfusion de BEQVEZ.

Votre médecin contrôlera régulièrement les taux d'activité du facteur IX dans votre sang, c'est-à-dire une ou deux fois par semaine pendant les 12 premières semaines, et à intervalles réguliers par la suite, et déterminera si et quand vous devez recevoir, réduire ou arrêter votre traitement par facteur IX exogène (voir rubrique 2 Avertissements et précautions).

Adressez-vous à votre médecin pour toute question sur l'utilisation de BEQVEZ.

Si vous avez reçu plus de BEQVEZ que vous n'auriez dû

Il est peu probable que l'on vous administre une trop grande quantité de ce médicament puisque la dose est administrée à l'hôpital. Cependant, si vous avez reçu trop de BEQVEZ, votre médecin peut être amené à effectuer d'autres analyses de sang et vous prendre en charge si nécessaire.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Augmentation des taux de transaminases (enzymes hépatiques) observée dans les analyses de sang.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Maux de tête
- Douleurs au ventre (abdominales)
- Sensations vertigineuses

- Etat nauséeux
- Fièvre (pyrexie)
- Fatigue (asthénie)
- Augmentation des taux de créatinine (produit de dégradation des muscles) observée dans les analyses de sang
- Augmentation des taux de lactate déshydrogénase (marqueur de lésions tissulaires) observée dans les analyses de sang.

Si vous présentez d'autres effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver BEQVEZ ?

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé qui préparent et administrent le médicament.

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

BEQVEZ doit être conservé en position verticale et dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

À conserver entre -90 °C et -60 °C et à transporter entre -100 °C et -60 °C. Les emballages retirés du lieu de congélation (-90 °C à -60 °C) peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 5 minutes maximum pour le transfert entre des environnements à très basse température.

Après décongélation, ne pas recongeler.

La décongélation des flacons dans l'emballage intérieur prend jusqu'à 1 heure à température ambiante (jusqu'à 30 °C). La durée totale à température ambiante entre le retrait des flacons du lieu de congélation et le début de la préparation de la dose ne doit pas dépasser 3 heures.

Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé et peut être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage intérieur pendant 24 heures. La durée de conservation après dilution est de 24 heures.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BEQVEZ

- La substance active est le fidanacogene elaparovéc. Chaque flacon de 1 mL contient une concentration approximative de $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ génomes du vecteur /mL.
- Les autres composants sont le dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (E339), le hydrogénophosphate disodique heptahydraté (E339), le chlorure de sodium, le poloxamère 188 et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « BEQVEZ contient du sodium »).

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Comment se présente BEQVEZ et contenu de l'emballage extérieur

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

BEQVEZ se présente en flacon en plastique de 2 mL avec un volume extractible de 1 mL.
Après décongélation, BEQVEZ est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement brunâtre.

BEQVEZ est fourni dans une boîte contenant le nombre de flacons nécessaires à l'administration d'une seule dose pour un patient.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km. 23. Desvio Algete Km. 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Espagne

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

Belgique/België/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

España**Portugal**

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Autres sources d'informations

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

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

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

Important : veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant utilisation.

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

BEQVEZ doit être transporté dans l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

BEQVEZ doit être manipulé de manière aseptique et dans des conditions stériles.

Il convient de porter un équipement de protection individuelle (y compris des gants, des lunettes de sécurité, une blouse et des manches de laboratoire) lors de la manipulation ou de l'administration de BEQVEZ.

Décongélation

- À conserver dans l'emballage d'origine pour éviter l'exposition directe au soleil et aux rayons ultraviolets.
- Conserver BEQVEZ en position verticale dans l'emballage d'origine.
- Retirer l'emballage intérieur de l'emballage extérieur.
- Décongeler les flacons BEQVEZ en position verticale dans l'emballage intérieur pendant 1 heure à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Les flacons peuvent être agités délicatement, mais pas secoués ni retournés.
- La durée totale à température ambiante entre le retrait des flacons du lieu de congélation et le début de la préparation de la dose ne doit pas dépasser 3 heures.
- Vérifier visuellement que les flacons ne contiennent pas de particules et qu'ils ne présentent pas de coloration anormale avant de les utiliser. S'assurer de l'absence de cristaux de glace visibles dans la solution. Ne pas utiliser de flacons contenant des particules visibles. La solution décongelée dans le flacon doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore à légèrement brunâtre.
- Les flacons ne doivent pas être recongelés.

Préparation avant l'administration

Ce médicament est préparé pour perfusion intraveineuse par dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avec de l'albumine sérique humaine (ASH) à 0,25 %.

Préparation de la solution de dilution (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %] avec de la HSA à 0,25 %)

- La HSA utilisée pour la préparation de ce médicament doit être disponible dans le commerce. Il est recommandé d'utiliser de la HSA à 20 % p/v ou à 25 % p/v.
- Calculer le volume d'ASH nécessaire pour obtenir une concentration finale d'ASH à 0,25 % p/v dans un volume de perfusion final de 200 mL.
- Calculer le volume de médicament nécessaire pour le traitement spécifique du patient.
 - Voir la fiche d'information sur le lot (FIL) ci-jointe pour obtenir les informations relatives à la concentration de génomes du vecteur par flacon et pour les étapes de calcul du médicament.
 - Remarque : la concentration de génomes du vecteur sur la FIL est la concentration réelle de chaque flacon qui doit être utilisée pour le calcul de la préparation de la dose.
- Calculer le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) nécessaire pour obtenir un volume final de perfusion de 200 mL en cas d'association avec le médicament et l'ASH.

- Combiner le volume calculé d'ASH avec le volume calculé de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans un récipient approprié pour la perfusion intraveineuse.
- Mélanger doucement la solution de dilution. Ne pas agiter. Incuber la solution de dilution dans le récipient pour perfusion à température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant au moins 10 minutes avant d'ajouter BEQVEZ.

Préparation de la solution pour perfusion

- Inspecter visuellement le produit décongelé pour vérifier l'absence de particules avant l'administration. Ne pas utiliser de flacons contenant des particules visibles.
- Chaque flacon est exclusivement à usage unique.
- Extraire le volume calculé de BEQVEZ des flacons à l'aide d'une technique aseptique et de composants stériles.
- Combiner le volume extrait de BEQVEZ avec la solution de dilution (chlorure de sodium à 0,9 % avec de l'ASH à 0,25 %) pour obtenir un volume de perfusion total de 200 mL.
- Mélanger délicatement la solution pour perfusion. Ne pas agiter.
- La solution pour perfusion doit être équilibrée à la température ambiante avant d'être administrée au patient.

Administration d'une solution pour perfusion

- Voie intraveineuse.
- Ne pas perfuser en rapide ou bolus intraveineux.
- Un filtre intraveineux en ligne de 0,2 µm peut être utilisé pour l'administration.
- La solution pour perfusion doit être administrée au patient en 60 minutes environ.
- En cas de réaction à la perfusion pendant l'administration, le débit de perfusion doit être ralenti ou arrêté (voir rubrique 4.4).

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

L'exposition accidentelle au BEQVEZ doit être évitée. En cas d'exposition de la peau, la zone affectée doit être soigneusement nettoyée avec de l'eau et du savon conformément aux procédures locales. En cas d'exposition des yeux, la zone affectée doit être soigneusement rincée à l'eau pendant au moins 15 minutes.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel à usage unique ayant été en contact avec BEQVEZ (par exemple, les flacons, tout le matériel utilisé pour l'injection, y compris les aiguilles et tout produit non utilisé) doivent être éliminés conformément aux directives locales relatives aux déchets pharmaceutiques.

Tout déversement de BEQVEZ doit être essuyé à l'aide d'une gaze absorbante et la zone de déversement doit être désinfectée à l'aide d'une solution d'eau de Javel suivie de lingettes alcoolisées. Tous les matériaux de nettoyage doivent être emballés dans un double sac et éliminés conformément aux directives locales relatives à la manipulation des déchets pharmaceutiques.