

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **BEQVEZ**^{MC}

Fidanacogène élaparvovec

Concentré pour solution pour perfusion, 1×10^{13} vecteurs génomes/mL

Antihémorragique

Code ATC : attribution à venir

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
27 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275853

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	13
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	16
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	19
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques,	

	données biochimiques et autres données quantitatives	19
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée.	20
	9.3 Interactions médicament-comportement	20
	9.4 Interactions médicament-médicament	20
	9.5 Interactions médicament-aliment	20
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	20
	9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
	10.1 Mode d'action.....	20
	10.2 Pharmacodynamie	20
	10.3 Pharmacocinétique	22
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	23
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	24
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	26
	14.1 Études cliniques, par indication	26
	14.3 Immunogénicité	29
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BEQVEZ (fidanacogène élaparovec) est une thérapie génique basée sur un vecteur viral adéno-associé (AAV) indiquée pour le traitement des adultes âgés de 18 ans et plus atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) modérément sévère ou sévère présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps neutralisants dirigés contre un variant AAV de sérotype rh74.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BEQVEZ n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans. Il n'existe aucune donnée à ce sujet.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : L'innocuité et l'efficacité de BEQVEZ chez les patients de 65 ans et plus n'ont pas été établies. Il n'existe aucune donnée à ce sujet.

2 CONTRE-INDICATIONS

BEQVEZ est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement doit être prescrit et administré dans des établissements cliniques par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de l'hémophilie B.

Avant l'administration de BEQVEZ :

Sélection des patients

Des évaluations de base, y compris les suivantes, s'imposent pour la sélection des patients :

- Recherche d'anticorps neutralisants dirigés contre le sérotype rhésus 74 du virus adéno-associé (AAVRh74var) préexistants ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Il est recommandé d'effectuer l'analyse peu avant la perfusion (c'est-à-dire dans les 8 semaines précédentes environ). La présence de tels anticorps rend le patient inadmissible au traitement par BEQVEZ ([voir 1 INDICATIONS](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).
- Recherche d'inhibiteurs du facteur IX. En cas de résultat positif au test de dépistage d'allo-anticorps anti-facteur IX, l'évaluation doit être refaite au cours des 2 semaines suivantes environ. Si les résultats des deux tests sont positifs, le patient ne doit pas recevoir BEQVEZ.
- Vérification de la santé du foie :
 - Dosage des enzymes (alanine-transaminase [ALT], aspartate-transaminase [AST] et phosphatase alcaline [PAL]) et mesure du taux de bilirubine totale dans les 4 semaines précédant la perfusion de BEQVEZ. Il est recommandé de mesurer de nouveau le taux

d'ALT au moins 1 fois avant l'administration de BEQVEZ pour établir le taux initial du patient.

- Échographie du foie et évaluation de la fibrose pour confirmer l'absence de fibrose hépatique importante dans les 3 mois précédant la perfusion de BEQVEZ.

En cas d'anomalies radiologiques du foie et/ou de hausses soutenues des taux d'enzymes hépatiques, il est recommandé d'envisager une consultation avec un hépatologue pour évaluer l'admissibilité au traitement par BEQVEZ, car les patients atteints d'une maladie hépatique importante ou instable ont été exclus des études cliniques portant sur BEQVEZ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- En cas de signe sérologique d'infection par le VIH-1 ou le VIH-2 : dans les 8 semaines précédant la perfusion, confirmer que le nombre de lymphocytes CD4⁺ est > 200 mm³ et que la charge virale est ≤ 20 copies/mL. Si un patient ne répond pas à ces critères, il faudra songer à répéter les évaluations. Tout patient qui ne répond pas à ces critères est inadmissible au traitement par BEQVEZ.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de BEQVEZ est de 5×10^{11} vecteurs génomes par kilogramme (vg/kg) de poids corporel administrés en dose unique, par perfusion intraveineuse.

La dose à administrer au patient doit être calculée en deux étapes, comme suit :

1. Calcul du poids déterminant la dose destinée au patient

La dose de BEQVEZ est limitée par l'indice de masse corporelle (IMC, en kg/m²) du patient. Calculer le poids déterminant la dose destinée au patient à partir du tableau suivant :

IMC du patient	Poids déterminant la dose destinée au patient
≤ 30 kg/m ²	Poids déterminant la dose = poids corporel réel
> 30 kg/m ²	Ajuster au moyen du calcul suivant : Poids déterminant la dose (kg) = 30 kg/m ² × [taille (m)] ²

2. Calcul du volume en millilitres de la dose destinée au patient

Dose de BEQVEZ (en mL) = Poids déterminant la dose en kilogrammes (calculé à l'étape 1) divisé par 20

Le diviseur (20) correspondant à la concentration de vecteurs génomes par mL de solution de BEQVEZ (1×10^{13} vg/mL) divisée par la quantité correspondant à la dose par kg (5×10^{11} vg/kg).

Exemples de calcul du volume de la dose :

Poids, taille et IMC du patient	Calcul, fondé sur l'IMC, du poids déterminant la dose destinée au patient	Poids déterminant la dose destinée au patient	Volume de la dose destinée au patient (poids déterminant la dose divisé par 20)
80 kg, 1,84 m 23,6 kg/m ²	Aucun ajustement	80 kg	4 mL
120 kg, 1,84 m 35,4 kg/m ²	$30 \text{ kg/m}^2 \times [1,84 \text{ (m)}]^2$	101,6 kg	5,08 mL

BEQVEZ est offert en divers formats d'emballage contenant le nombre de fioles requises pour répondre aux besoins posologiques de chaque patient, en fonction du poids déterminant la dose calculé. Le tableau 1 présente le nombre de fioles par emballage pour chaque intervalle de poids déterminant la dose destinée au patient.

Tableau 1. Formats d'emballage pour le traitement par BEQVEZ

Poids déterminant la dose destinée au patient (kg)	Nombre de fioles
≤ 55	3
De > 55 à ≤ 75	4
De > 75 à ≤ 95	5
De > 95 à ≤ 115	6
De > 115 à ≤ 135	7

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'une maladie hépatique importante/instable ont été exclus des études cliniques portant sur BEQVEZ; les critères d'exclusion étaient notamment des taux d'ALT, d'AST et de PAL supérieurs au double de la limite supérieure de la normale (LSN), un taux de bilirubine de plus de 1,5 fois la LSN, une maladie instable du foie ou de la vésicule biliaire en cours (définie par la présence d'une ascite, d'une coagulopathie liée au foie, d'hypoalbuminémie, de varices œsophagiennes ou gastriques, d'un ictère persistant ou d'une cirrhose), une hépatite virale évolutive et/ou un diagnostic antérieur d'hypertension portale, de splénomégalie ou d'encéphalopathie hépatique. L'innocuité et l'efficacité de BEQVEZ n'ont pas été établies chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique qui sont considérés comme admissibles au traitement par BEQVEZ. Voir [4.1 Considérations posologiques](#) pour connaître les consignes de sélection des patients, y compris la nécessité d'évaluer la santé du foie.

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale, définie par un taux de créatine > 2,0 mg/dL, ont été exclus des études cliniques. L'innocuité et l'efficacité de BEQVEZ n'ont pas été établies chez ces patients.

Personnes âgées

Les patients de 65 ans et plus ont été exclus des études cliniques sur BEQVEZ. L'innocuité et l'efficacité de BEQVEZ chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont donc pas été établies.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de BEQVEZ chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'existe aucune donnée à ce sujet. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).

Femmes

BEQVEZ n'est pas destiné à une administration chez les femmes.

4.4 Administration

Préparation

Il faut préparer BEQVEZ pour la perfusion intraveineuse en le diluant dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et d'albumine sérique humaine (ASH) à 0,25 %.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer BEQVEZ

Ce médicament contient des vecteurs viraux recombinants. Le port d'équipement de protection personnelle (comprenant des gants, des lunettes de protection étanches, une blouse de laboratoire et des manchons) s'impose lors de la préparation ou de l'administration de BEQVEZ.

Pour des instructions détaillées sur la manipulation de ce médicament, l'exposition accidentelle à celui-ci et sa mise au rebut, voir [12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT](#).

Préparation de la solution de diluant (chlorure de sodium à 0,9 % et ASH à 0,25 %)

- La solution d'ASH utilisée pour la préparation de BEQVEZ doit être offerte sur le marché canadien (c'est-à-dire qu'on doit lui avoir attribué un numéro d'identification d'un médicament). Une solution d'ASH à 20 % p/v ou à 25 % p/v est recommandée.
- Calculer le volume de solution d'ASH nécessaire pour obtenir une concentration finale de 0,25 % p/v d'ASH dans un volume de perfusion final de 200 mL.
- Calculer le volume de médicament requis en fonction du poids et de l'IMC du patient, de la façon décrite à la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).
- Calculer le volume de solution de chlorure de sodium à 0,9 % nécessaire pour obtenir un volume de perfusion final de 200 mL après le mélange avec le médicament et la solution d'ASH.
- Combiner le volume calculé de solution d'ASH et le volume calculé de solution de chlorure de sodium à 0,9 % dans un contenant pour perfusion intraveineuse (i.v.) approprié. Les matériaux compatibles avec BEQVEZ sont énumérés ci-dessous :

Composant	Matériau
Contenant pour perfusion intraveineuse (i.v.)	Polychlorure de vinyle (PVC) Copolymère d'acétate de vinyle-éthylène Polyoléfine (polyéthylène et/ou polypropylène)
Trouse de perfusion (tubulures et accessoires)	PVC Polybutadiène Polyuréthane Polyéthylène

- Mélanger délicatement la solution de diluant. Ne pas agiter. Incuber la solution de diluant dans le contenant pour perfusion à la température ambiante (15 à 30 °C) pendant au moins 10 minutes avant d'ajouter BEQVEZ.

Décongélation des fioles de produit

- Retirer BEQVEZ du congélateur.
- Sortir l’emballage intérieur de l’emballage extérieur.
- Faire décongeler les fioles de BEQVEZ en position verticale dans l’emballage intérieur pendant 1 heure à la température ambiante (15 à 30 °C).
- Les fioles peuvent être tournoyées doucement, mais ne doivent pas être agitées ni inversées.
- Avant l’utilisation, s’assurer que la solution est exempte de cristaux de glace visibles.
- La durée totale de maintien des fioles à la température ambiante entre la sortie du congélateur et le début de la préparation de la dose doit être d’au plus 3 heures.
- Avant l’utilisation, inspecter visuellement les fioles pour déceler la présence de particules et un changement de couleur. Ne pas utiliser les fioles contenant des particules visibles. La solution décongelée dans la fiole doit être limpide à légèrement opalescente, et incolore à brun pâle.
- Les fioles ne doivent pas être recongelées.

Préparation de la solution pour perfusion

- Inspecter visuellement le produit décongelé pour déceler la présence de particules avant l’administration. Ne pas utiliser les fioles qui contiennent des particules visibles.
- La présentation ne contient aucun agent de conservation et est destinée à un usage unique.
- Extraire le volume calculé de BEQVEZ des fioles en utilisant une technique d’asepsie et du matériel stérile.
- Combiner le volume extrait de BEQVEZ à la solution de diluant (chlorure de sodium à 0,9 % et ASH à 0,25 %) pour obtenir un volume de perfusion total de 200 mL.
- Retourner doucement le contenant pour perfusion afin de mélanger la solution diluée. Pour prévenir toute formation excessive de mousse, éviter d’agiter vigoureusement. La solution pour perfusion doit être bien mélangée.
- La solution pour perfusion doit être équilibrée à la température ambiante avant d’être administrée au patient.

Administration

Pour utilisation intraveineuse.

Une dose unique de BEQVEZ est administrée en perfusion intraveineuse sur une période d’environ 60 minutes.

Un filtre en polyéthersulfone ou en nylon à pores de 0,2 µm intégré à la tubulure de perfusion intraveineuse peut être utilisé pour l’administration.

Une fois que toute la solution du contenant a été administrée, la tubulure de perfusion doit être rincée selon les méthodes préconisées par l’établissement.

Pour les précautions à prendre après la manipulation ou l'administration de ce médicament, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#).

Surveillance après la perfusion

Une surveillance régulière s'impose après l'administration de BEQVEZ. Les évaluations suivantes doivent être faites :

- Mesurer les taux d'enzymes hépatiques pour détecter toute élévation, qui pourrait indiquer une hépatotoxicité à médiation immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Surveiller les taux d'ALT et d'AST en les mesurant 2 fois par semaine pendant au moins 3 mois après l'administration de BEQVEZ. Consulter le tableau 2 pour connaître les consignes de surveillance de la fonction hépatique après l'administration de BEQVEZ.
- Évaluer l'activité du facteur IX (p. ex. 2 fois par semaine pendant au moins 3 mois)
 - Surveiller régulièrement l'activité du facteur IX (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et le tableau 2](#)).
 - L'utilisation de concentrés de facteur IX exogène avant et après l'administration de BEQVEZ peut affecter l'estimation précise de l'activité du facteur IX dérivé de BEQVEZ.
- Effectuer régulièrement un dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) et une échographie abdominale (p. ex. annuellement) chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Surveiller les patients pour déceler la présence d'inhibiteurs du facteur IX humain. Il faut effectuer des analyses après l'administration de la dose si les taux d'activité plasmatique du facteur IX ne sont pas atteints, s'ils diminuent ou si l'hémorragie n'est pas maîtrisée ou si elle réapparaît.

Tableau 2. Surveillance recommandée de la fonction hépatique (taux d'ALT et d'AST) et de l'activité du facteur IX appliquée dans les études cliniques sur BEQVEZ

Période	Fréquence de surveillance
Semaines 1 à 12	Deux fois par semaine
Semaines 13 à 18	Une fois par semaine
Semaines 19 à 52 (année 1)	Toutes les 8 à 10 semaines
Année 1 jusqu'à la fin de l'année 3	Tous les 3 mois
Année 4 jusqu'à la fin de l'année 6	Tous les 6 mois
Après l'année 6	Une fois l'an

Il est recommandé d'utiliser autant que possible le même laboratoire pour la surveillance au fil du temps, particulièrement durant la période de prise de décision concernant la corticothérapie, afin de réduire au minimum les répercussions d'une variabilité interlaboratoires.

Traitement par corticostéroïdes

Une réponse immunitaire aux protéines de capsid de l'AAVRh74var se produira après l'administration de BEQVEZ (voir [14.3 Immunogénicité](#)). Cela peut entraîner une hausse des taux de transaminases hépatiques (transaminite) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il convient d'envisager une corticothérapie pour contrer l'hépatite à médiation immunitaire en présence des critères suivants :

Élévation du taux de transaminases

- Une seule hausse du taux de transaminases à $\geq 1,5$ fois la valeur initiale ou à 2 fois la LSN par rapport à la dernière valeur mesurée avant la perfusion
- Hausses consécutives (taux de transaminases accrus selon 2 analyses sanguines subséquentes, indépendamment de l'activité du facteur IX)

Baisse de l'activité du facteur IX

- En l'absence d'une autre cause, une seule baisse importante qui pourrait entraîner le risque de saignement
- Baisse consécutives (réduction de l'activité du facteur IX selon 2 analyses sanguines consécutives, indépendamment des taux de transaminases) si elles surviennent dans les 120 premiers jours suivant la perfusion.

Le tableau 3 fournit le traitement recommandé par des doses décroissantes de corticostéroïdes oraux (c.-à-d. prednisone/prednisolone) qui sera considéré en premier pour éliminer une apparente hépatite d'origine immunitaire. Il est recommandé de consulter les renseignements sur le corticostéroïde utilisé pour connaître les risques associés et les précautions requises.

Tableau 3. Schéma recommandé pour le traitement par des corticostéroïdes oraux appliqué dans les études cliniques sur BEQVEZ

Calendrier (schéma de traitement par des corticostéroïdes oraux)	Prednisolone/prednisone (mg/jour)
Semaine 1	De ~60 à 100*
Semaine 2	60**
Semaine 3	40
Semaine 4	30
Semaine 5	30
Semaine 6	20***
Semaine 7	15
Semaine 8	10

* Dose basée principalement sur le poids corporel.

** Voir le paragraphe sous ce tableau.

*** Maintenir la dose de 20 mg/jour jusqu'au retour au taux initial de transaminases; ensuite, la réduire de 5 mg/jour jusqu'à l'atteinte d'une dose de 10 mg/jour, puis de 2,5 mg/semaine jusqu'à l'atteinte d'une dose de 5 mg par jour.

Une dose initiale de corticostéroïdes oraux d'environ 60 à 100 mg une fois par jour est recommandée la première semaine. Il ne faut pas réduire graduellement la dose de prednisolone/prednisone avant d'avoir constaté une diminution des taux d'ALT et/ou d'AST selon au moins 2 analyses de laboratoire consécutives ou le retour de ces taux à des valeurs à peu près semblables aux valeurs initiales (avant l'administration), et l'atteinte d'un plateau dans tout déclin de l'activité du facteur IX.

Le schéma de traitement suivant par une association de corticostéroïdes oraux et intraveineux (méthylprednisolone) est recommandé s'il n'y a aucun signe de résolution de la hausse des taux de transaminases pendant un traitement par des corticostéroïdes oraux seuls (*voir* tableau 4).

Tableau 4. Schéma recommandé pour le traitement par une association de corticostéroïdes oraux et intraveineux appliqué dans les études cliniques sur BEQVEZ

Calendrier (schéma de traitement par des corticostéroïdes)	Prednisolone/prednisone par voie orale (mg/jour)	Méthylprednisolone par voie intraveineuse (g/jour)
Jours 1 à 3	Sans objet	1
Jours 4 à 7	20	Sans objet
Semaine 2	60	Sans objet
Semaine 3	60	Sans objet
Semaine 4	40	Sans objet
Semaine 5	30	Sans objet
Semaine 6	30	Sans objet
Semaine 7	20	Sans objet
Semaine 8	10	Sans objet
Semaine 9	5	Sans objet

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

Il peut s'écouler plusieurs semaines avant que l'amélioration de la maîtrise hémostatique devienne apparente après la perfusion de BEQVEZ (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, un soutien hémostatique continu par le facteur IX humain exogène peut être nécessaire pendant les premières semaines suivant l'administration de BEQVEZ pour fournir un apport suffisant de facteur IX pendant les premiers jours suivant le traitement. Il est recommandé de surveiller l'activité du facteur IX (p. ex. 2 fois par semaine pendant au moins 3 mois) après l'administration de la dose pour suivre la réponse du patient à BEQVEZ (voir le tableau 2). Lors des études cliniques, une dose prophylactique de traitement de substitution du facteur IX a été administrée avant la perfusion de BEQVEZ.

4.5 Dose omise

BEQVEZ est administré une seule fois.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de données d'études cliniques concernant une surdose de BEQVEZ.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, les professionnels de la santé doivent noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 5. Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Concentré pour solution pour perfusion / 1×10^{13} vecteurs génomes (vg)/mL	Phosphate disodique heptahydraté Phosphate monosodique monohydraté Poloxamère 188 Chlorure de sodium Eau pour injection

BEQVEZ est présenté en concentré pour solution pour perfusion dans une fiole de plastique munie d'un bouchon en élastomère et d'un capuchon de plastique encliquetable. BEQVEZ est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

Chaque fiole contient 1×10^{13} vecteurs génomes (vg) de fidanacogène élaparovec dans un volume extractible de 1 mL. BEQVEZ doit être dilué avant d'être administré. BEQVEZ est une solution stérile et ne contient aucun agent de conservation.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Les vecteurs viraux contenus dans BEQVEZ peuvent se transmettre à d'autres personnes par les excréments et sécrétions du patient recevant le traitement (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). En effet, les vecteurs utilisés pour les thérapies géniques à base d'AAV administrées par voie intraveineuse telles que BEQVEZ peuvent être excrétés dans le sang, le sperme, l'urine, les fèces et la salive. Pour réduire le plus possible le risque de transmission à d'autres personnes, les patients doivent être informés des mesures d'hygiène des mains appropriées advenant un contact direct avec leurs sécrétions ou excréments. Ces précautions doivent être suivies pendant 6 mois après la perfusion de BEQVEZ, plus particulièrement en cas de grossesse ou d'immunodéficience de contacts étroits. Une méthode de contraception barrière est recommandée pendant 1 an après l'administration de BEQVEZ pour les hommes et leurs partenaires de sexe féminin pouvant avoir des enfants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes](#)). Les soignants doivent être avisés de la bonne manipulation des déchets produits par les fournitures médicales contaminées pendant et après le traitement par BEQVEZ (voir [12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT](#)).

Don de sang, d'organes et de tissus

Bien préciser aux patients traités par BEQVEZ de ne faire aucun don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules aux fins de greffe ou de transplantation afin de minimiser le risque d'exposition de personnes non ciblées.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients traités par BEQVEZ peuvent éprouver des symptômes peu après l'administration de BEQVEZ, ce qui peut affecter leur capacité à conduire et à utiliser des machines. Les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines avant que les symptômes aient disparu.

Système sanguin et lymphatique

Risque d'événements thromboemboliques

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

La restauration de l'activité du facteur IX après l'administration de BEQVEZ, qui code pour une variante hyperactive du facteur IX (Padoue), peut entraîner un risque potentiel d'événements thromboemboliques. Ce risque potentiel est accru chez les patients atteints d'hémophilie B présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thromboemboliques comme des antécédents de maladie cardiovasculaire, d'artériosclérose, d'hypertension, de diabète et les patients d'âge avancé.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

Les patients atteints d'hémophilie B présentant un taux d'ALT, d'AST et de PAL > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), un taux de bilirubine \geq 1,5 fois la LSN, une maladie instable du foie ou de la vésicule biliaire (définie par la présence d'une ascite, d'une coagulopathie, d'hypoalbuminémie, de varices œsophagiennes ou gastriques, d'un ictère persistant ou d'une cirrhose), une hépatite virale évolutive et/ou un diagnostic antérieur d'hypertension portale, de splénomégalie ou

d'encéphalopathie hépatique ont été exclus des études cliniques portant sur BEQVEZ. Il convient d'examiner attentivement la situation avant d'administrer BEQVEZ à ces patients (*voir [4.1 Considérations posologiques](#)*).

L'administration de BEQVEZ pourrait entraîner une hausse des taux de transaminases hépatiques (transaminite) (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). La transaminite, particulièrement lorsqu'elle est observée dans les 4 premiers mois suivant l'administration de BEQVEZ, est présumée survenir en raison d'une lésion à médiation immunitaire des hépatocytes transduits et peut réduire l'efficacité thérapeutique du vecteur de thérapie génique dérivé d'un AAV. Dans les études cliniques sur BEQVEZ, des hausses transitoires, asymptomatiques et principalement légères des taux de transaminases hépatiques ont été observées chez la plupart des sujets, le plus souvent dans les 120 jours suivant l'administration de BEQVEZ (*voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)*).

Pour atténuer le risque d'hépatotoxicité, les transaminases ainsi que le niveau d'activité du facteur IX doivent être surveillés au début du traitement et 2 fois par semaine pendant les 3 mois suivant l'administration de BEQVEZ (*voir [4.4. Administration](#)*, tableau 2). Une corticothérapie doit être envisagée en cas d'augmentation des taux d'enzymes hépatiques et/ou de diminution de l'activité du facteur IX (*voir [4.4. Administration](#)*). Dans les études cliniques sur BEQVEZ, chez les patients ayant besoin d'un traitement par des corticostéroïdes après l'administration de BEQVEZ, l'activité du FIX transgénique était inférieure en valeur absolue à celle des patients qui n'étaient pas traités par des corticostéroïdes (*voir [10.2 Pharmacodynamie](#)*)

Une surveillance de suivi des taux de transaminases chez tous les patients qui ont présenté une hausse des taux d'enzymes hépatiques est recommandée sur une base régulière jusqu'à ce que ces taux reviennent aux valeurs initiales (*voir [4.4. Administration](#)*).

Conseiller aux patients traités par BEQVEZ d'éviter l'utilisation concomitante de médicaments hépatotoxiques, de produits à base de plantes et/ou d'alcool en raison du risque de diminution de l'efficacité de BEQVEZ et de réactions hépatiques plus graves à la suite de l'administration de BEQVEZ.

Cancérogénicité hépatocellulaire

Il existe un risque théorique d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire résultant de l'intégration dans le génome de l'ADN d'un vecteur AAV ciblant le foie. BEQVEZ est composé d'un vecteur AAVRh74var non répliquant dont l'ADN demeure en grande partie sous forme épisomale, bien que des événements d'intégration de l'ADN aient été signalés dans le cadre d'études non cliniques (*voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)*).

Il est recommandé que les patients présentant des facteurs de risque préexistants de carcinome hépatocellulaire (comme la cirrhose hépatique, la fibrose hépatique avancée, l'hépatite C ou B, la stéatose hépatique non alcoolique) fassent régulièrement l'objet d'échographies de l'abdomen et soient régulièrement surveillés (p. ex. annuellement) pour détecter toute hausse du taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) dans les 5 ans suivant l'administration du traitement (*voir [4.1 Considérations posologiques](#)*).

Système immunitaire

Immunité préexistante contre le variant AAVRh74

Dans les vecteurs de thérapie génique dérivés d'un AAV, les anticorps neutralisants anti-AAV préexistants peuvent entraver l'expression transgénique aux niveaux thérapeutiques souhaités. Des anticorps anti-AAVRh74var peuvent se former après une exposition à un virus semblable au vecteur. Une recherche d'anticorps neutralisants anti-AAVRh74var doit être effectuée chez tous les patients avant une perfusion de BEQVEZ (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). Il est recommandé d'administrer la perfusion peu après (c'est-à-dire dans les 8 semaines environ) suivant l'obtention d'un résultat négatif au dépistage d'anticorps neutralisants anti-AAVRh74var. Seuls les patients ne présentant pas de tels anticorps sont admissibles au traitement par BEQVEZ (voir [1 INDICATIONS](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

Réactions liées à la perfusion

Aucune réaction d'hypersensibilité aiguë ni aucune réaction liée à la perfusion n'ont été observées avec BEQVEZ, à la dose recommandée.

Des réactions graves liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité et une anaphylaxie, peuvent survenir après l'administration de BEQVEZ. Pour réduire au minimum le risque de réactions d'hypersensibilité aiguës, surveiller de près les patients pour déceler des signes et symptômes de réactions liées à la perfusion tout au long de l'administration et pendant au moins 3 heures après la fin de celle-ci. Préciser aux patients quels sont les symptômes et signes des réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée et leur recommander de communiquer sans tarder avec leur médecin et/ou d'obtenir des soins d'urgence s'ils en présentent. Si une réaction liée à la perfusion survient pendant la perfusion, interrompre immédiatement celle-ci et évaluer s'il faut l'arrêter et/ou administrer un traitement approprié. Si la perfusion est interrompue, elle peut être reprise à un débit plus lent dès que le professionnel de la santé le juge bon et si le patient peut en tolérer les effets.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des épreuves de laboratoire initiales sont requises avant l'administration de BEQVEZ (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). Après l'administration de BEQVEZ, l'activité du facteur IX d'un patient doit être surveillée régulièrement (voir [4.4 Administration](#)).

Mesures de l'activité du facteur IX

Une étude sur le terrain a été réalisée pour déterminer la variabilité de l'éventail de valeurs obtenues pour l'activité du facteur IX lorsque celle-ci est établie par des laboratoires de centres différents qui font appel à des protocoles standards ainsi qu'à des réactifs et à des instruments commercialisés pour mesurer l'activité du facteur IX à partir du plasma de sujets d'études traités par le fidanacogène élaparovec. Les résultats font état d'une variabilité interlaboratoires avec les différents réactifs en un temps utilisés, un plus grand écart étant observé quand les échantillons étaient associés à de plus faibles taux d'activité du facteur IX (0,025 UI/mL). Par ailleurs, bien que tous les types d'épreuves aient permis de mesurer l'activité du facteur IX générée par le transgène, l'étude a révélé que l'activité absolue du facteur IX variait selon les techniques utilisées, les valeurs étant constamment plus fortes avec les dosages en un temps à base de silice qu'avec les dosages en un temps faisant appel à d'autres activateurs/instruments ou qu'avec le dosage chromogénique. Ces résultats vont dans le même sens que les publications faisant état d'écarts dans la détermination de l'activité du facteur IX en contexte de thérapie génique ciblant le foie ainsi que les résultats observés dans les études cliniques sur BEQVEZ (voir [10.2 Pharmacocinétique](#), tableau 8).

Il est recommandé d'utiliser autant que possible le même laboratoire et la même technique pour la surveillance de l'activité du facteur IX au fil du temps, particulièrement durant la période de prise de décision concernant la corticothérapie, car les résultats obtenus après un changement de laboratoire ou de méthode pourraient faire croire à tort à une diminution de l'activité du facteur IX.

Surveiller les patients par des observations cliniques et des épreuves de laboratoire appropriées pour détecter la formation d'inhibiteurs du facteur IX après l'administration de BEQVEZ. Effectuer une épreuve qui détecte les inhibiteurs du facteur IX si un saignement n'est pas maîtrisé ou en cas de baisse des taux plasmatiques d'activité du facteur IX. Si l'activité du facteur IX diminue en l'absence d'inhibiteurs du facteur IX, il faut alors soupçonner une perte d'expression du transgène dans le foie.

Considérations périopératoires

Prise en charge dans le contexte périopératoire

Les concentrés de facteur IX/agents hémostatiques peuvent être employés pour des interventions effractives, des interventions chirurgicales, ou dans des cas de traumatismes ou d'hémorragies, conformément aux lignes directrices thérapeutiques actuelles relatives à la prise en charge de l'hémophilie et en fonction du taux d'activité du facteur IX mesuré chez le patient.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de BEQVEZ sur la fertilité des femmes ou des hommes.

Contraception après l'administration à des hommes

Dans le sperme, la période maximale qu'il a fallu pour que l'ADN du vecteur soit complètement éliminé (résultats sous la limite de quantification pour 3 mesures consécutives) a été de 154 jours. Il faut conseiller aux hommes d'être abstinent ou d'utiliser une méthode contraceptive barrière pendant 1 an après une perfusion de BEQVEZ (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Femmes aptes à procréer

Aucune étude portant expressément sur la fertilité ou le développement embryofœtal n'a été menée. Comme BEQVEZ n'a pas été étudié chez les femmes, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population à l'heure actuelle.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de BEQVEZ chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de BEQVEZ a été évaluée auprès de 60 patients qui ont reçu par voie intraveineuse une dose unique de 5×10^{11} vecteurs génomes/kg dans le cadre de 2 études cliniques sans insu. L'effet indésirable signalé le plus souvent (fréquence $\geq 5\%$) imputé à BEQVEZ au cours des études cliniques (N = 60) a été une hausse des taux de transaminases (46,6 %) (l'un des termes privilégiés suivants avait été utilisé : alanine aminotransférase (ALT) augmentée, aspartate aminotransférase (AST) augmentée, enzymes hépatiques augmentées, fonction hépatique anormale, test hépatique anormal,, hypertransaminasémie, hépatotoxicité et transaminases augmentées) ([voir 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Les effets indésirables graves liés à BEQVEZ ont été l'anémie et le saignement d'un ulcère duodénal chez un patient après une corticothérapie non accompagnée de protection gastrique pour la prise en charge de la hausse des taux de transaminases. Pour connaître l'ensemble des effets indésirables survenus pendant le traitement (fréquence $\geq 5\%$), consulter le tableau 6.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Tableau 6. Effets indésirables (toutes causes confondues, fréquence $\geq 5\%$) survenus à la suite du traitement par BEQVEZ

Système, appareil ou organe (classification du MedDRA) Effets indésirables survenus pendant le traitement	BEQVEZ N = 60 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	
Anémie	3 (5,0 %)
Troubles digestifs	
Douleur abdominale ^a	8 (13,3 %)
Diarrhée	3 (5,0 %)
Dyspepsie	3 (5,0 %)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	3 (5,0 %)
Affections hépatobiliaires	
Stéatose hépatique	3 (5,0 %)
Infections et infestations	

Système, appareil ou organe (classification du MedDRA) Effets indésirables survenus pendant le traitement	BEQVEZ N = 60 n (%)
Rhinopharyngite	11 (18,3 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (15,0 %)
COVID-19	6 (10,0 %)
Gastro-entérite	3 (5,0 %)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention	
Entorse	3 (5,0 %)
Claquage musculaire	3 (5,0 %)
Épreuves de laboratoire	
Hausse des taux de transaminases ^b	28 (46,6 %)
Diminution du taux de facteur IX de coagulation	3 (5,0 %)
Résultat positif au dépistage du SRAS-CoV-2	3 (5,0 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	
Arthralgie	9 (15,0 %)
Arthropathie ^c	6 (10,0 %)
Dorsalgie	4 (6,7 %)
Enflure des articulations	3 (5,0 %)
Myalgie	3 (5,0 %)
Douleur aux extrémités	3 (5,0 %)
Troubles du système nerveux	
Céphalées ^d	10 (16,6 %)
Étourdissements	3 (5,0 %)
Troubles psychiatriques	
Insomnie	4 (6,7 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Toux ^e	3 (5,0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Acné	3 (5,0 %)
Troubles vasculaires	
Hypertension	3 (5,0 %)

a) Comprend les termes suivants : douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et sensibilité abdominale.

b) Comprend les termes suivants : alanine aminotransférase (ALT) augmentée, aspartate aminotransférase (AST) augmentée, enzymes hépatiques augmentées, fonction hépatique anormale, test hépatique anormal, hypertransaminasémie, hépatotoxicité et transaminases augmentées.

c) Comprend les termes suivants : arthropathie, arthropathie hémophilique, amplitude articulaire diminuée et raideur articulaire.

d) Comprend les termes suivants : céphalées, céphalées de tension et céphalées liées à une sinusite.

e) Comprend les termes suivants : toux et toux productive.

Pour des renseignements additionnels, consulter la section [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles cardiaques : angine de poitrine (1,7 %), palpitations (3,3 %)

Troubles hépatobiliaires : lésion hépatique d'origine médicamenteuse (1,7 %), hépatite (1,7 %), trouble hépatique (1,7 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée (1,7 %)

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

Anomalies de la fonction hépatique aux épreuves de laboratoire

Le tableau 7 décrit les anomalies hépatiques biochimiques observées après l'administration de BEQVEZ. Les augmentations du taux d'ALT peuvent indiquer la nécessité d'instaurer un traitement par corticostéroïdes (*voir* [4.4 Administration](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Tableau 7. Anomalies des analyses de laboratoire hépatiques chez les patients ayant reçu 5×10^{11} vg/kg de poids corporel de BEQVEZ dans le cadre d'études cliniques

Augmentations des paramètres de laboratoire ^a	BEQVEZ N = 60 n (%)
Augmentation du taux d'ALT > LSN^b	31 (51,7 %)
> LSN – $3,0 \times$ LSN ^c	26 (43,3 %)
> $3,0 - 5,0 \times$ LSN ^d	5 (8,3 %)
Augmentation du taux d'AST > LSN^b	24 (40,0 %)
> LSN – $3,0 \times$ LSN ^c	21 (35,0 %)
> $3,0 - 5,0 \times$ LSN ^d	1 (1,7 %)
> $5,0 - 20,0 \times$ LSN ^e	2 (3,3 %)
Augmentation du taux de bilirubine > LSN^b	5 (8,3 %)
> LSN – $1,5 \times$ LSN ^c	5 (8,3 %)

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

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

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

c) Grade 1 de l'échelle CTCAE.

d) Grade 2 de l'échelle CTCAE.

e) Grade 3 de l'échelle CTCAE.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les risques comportementaux n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le fidanacogène élaparavec est une thérapie génique conçue pour introduire une copie fonctionnelle d'un variant à forte activité du gène du facteur IX (FIX-R338L) dans les hépatocytes dans le but de s'attaquer à la cause de l'hémophilie B.

Le fidanacogène élaparavec est un vecteur de virus adéno-associé (AAV) recombinant non répliquatif qui, au moyen de la capsid AAVRh74var, délivre un transgène fonctionnel du facteur IX humain. La capsid AAVRh74var est issue du sérotype rhésus 74 (Rh 74) de l'AAV, non connu pour causer la maladie chez l'humain. La capsid AAVRh74var est capable de transduire les hépatocytes, le site naturel de synthèse du facteur IX. Le gène du facteur IX présent dans le fidanacogène élaparavec est conçu pour résider principalement sous forme d'ADN épisomique dans les cellules transduites. L'expression du transgène est régie par un promoteur hépato-spécifique, de sorte que le facteur IX est exprimé dans un tissu en particulier. Par conséquent, BEQVEZ contribue à restaurer l'activité procoagulante du facteur IX circulant chez les patients atteints d'hémophilie B et leur potentiel hémostatique, ce qui limite les épisodes hémorragiques et la nécessité d'un traitement par facteur IX exogène.

10.2 Pharmacodynamie

Activité du facteur IX

Les niveaux d'activité moyens et médians du facteur IX observés après l'administration du fidanacogène élaparavec sont présentés dans le tableau 8. Au cours de l'étude déterminante

C0371002, 45 patients dont l'activité du facteur IX avait déjà été inférieure à 2 % ont reçu du fidanacogène élaparvovec. L'activité du facteur IX dans ce groupe a été mesurée au fil du temps par trois méthodes (soit l'épreuve en un temps faisant appel au réactif SynthAsil, l'épreuve en un temps faisant appel au réactif Actin-FSL et l'épreuve sur substrat chromogénique). L'épreuve à base de silice (SynthAsil) a constamment donné des valeurs d'activité du facteur IX plus élevées que les deux autres méthodes.

Tableau 8. Étude C0371002 : Activité du facteur IX au fil du temps, par épreuve

	Épreuve en un temps (à base de silice)* (N = 45)	Épreuve en un temps (réactif Actin-FSL) (N = 45)	Épreuve chromogénique (N = 45)
Semaine 12			
N	44	43	44
Moyenne (É.-T.)	27,8 (15,23)	13,5 (8,13)	13,9 (9,30)
Médiane (min.-max.)	26,5 (3,2-68,6)	13,5 (1,7-35,1)	12,1 (1,4-36,3)
Mois 6			
n	39	41	40
Moyenne (É.-T.)	27,7 (21,34)	13,1 (11,14)	14,8 (12,96)
Médiane (min.-max.)	23,2 (1,9-99,7)	10,1 (0,6-55,0)	10,3 (1,0-57,7)
Mois 15			
N	35	34	35
Moyenne (É.-T.)	27,5 (25,74)	13,1 (12,79)	15,8 (17,00)
Médiane (min.-max.)	23,3 (1,9-119,0)	10,3 (1,8-62,0)	10,2 (1,9-74,2)

Tous les échantillons prélevés dans les 7 jours (14 jours si un produit à demi-vie prolongée était utilisé) suivant l'administration d'un traitement substitutif par un facteur IX exogène n'étaient pas admissibles.

Pour les participants ayant retiré leur consentement, quitté prématurément l'étude ou repris une prophylaxie par un facteur IX, une valeur de 1,9 % a été imputée pour les évaluations aux visites effectuées après le retrait, l'abandon ou la reprise.

É.-T. : écart-type; min. : minimum; max. : maximum

* Réactif SynthAsil

Entre la semaine 12 et le mois 15, les taux de facteur IX sont demeurés relativement stables. Au mois 15, le taux était à l'intérieur ou au-dessus de la plage d'activité légère (activité du facteur IX > 5 %) chez 86 % (30/35) des patients selon l'épreuve en un temps SynthAsil et chez 68 % et 71 % des patients respectivement selon l'épreuve en un temps Actin-FSL et une épreuve chromogénique.

Au cours des études de confirmation C0371005 et C0371003, l'activité du facteur IX (sans imputation) est demeurée stable au fil du temps (période maximale de 6 ans), sa valeur moyenne (épreuve en un temps avec le réactif Actin-FSL) ayant été de 27,9 % au mois 15 (n = 9), de 24,9 % au mois 24 (n = 14), de 21,5 % au mois 48 (année 4; n = 11) et de 21,5 % au mois 72 (année 6; n = 5). Aucun patient n'a repris la prophylaxie par le facteur IX après la perfusion de BEQVEZ.

Dans l'ensemble, au cours des études cliniques, des corticostéroïdes ont été administrés à 31 (51,7 %) des 60 patients, à la discrétion de l'investigateur et suivant les orientations fournies dans le protocole. Dans l'étude déterminante C0371002, des corticostéroïdes ont été administrés à 28 (62,2 %) des 45 patients en raison d'élévations des taux d'enzymes hépatiques et/ou d'une diminution de l'activité du facteur IX. Le temps moyen écoulé avant l'instauration de la corticothérapie a été de 45 jours

(min.-max. : 11-123). La durée moyenne de la corticothérapie a été de 113 jours (min.-max. : 41-276 jours). Chez les patients atteints d'hémophilie B traités par BEQVEZ qui avaient reçu des corticostéroïdes, l'activité du facteur IX à l'état d'équilibre était inférieure en valeur absolue (moyenne géométrique de l'activité entre la semaine 12 et le mois 15) que chez leurs homologues qui n'avaient pas reçu de corticostéroïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)). L'activité du facteur IX à l'état d'équilibre en fonction de l'utilisation de corticostéroïdes (oui, n = 28; non, n = 17) après le traitement par BEQVEZ est présentée au tableau 9.

Tableau 9. Étude C0371002 : Activité du facteur IX à l'état d'équilibre (entre la semaine 12 et le mois 15) en fonction de l'utilisation de corticostéroïdes et en fonction de l'épreuve

	Activité du facteur IX (%)	
	Avec corticostéroïdes (N = 17)	Sans corticostéroïdes (N = 28)
Épreuve en un temps à base de silice*		
Moyenne (É.-T.)	32,0 (18,78)	22,2 (14,75)
Médiane (Q 1; Q 3)	28,3 (23,5-33,8)	20,1 (10,0-32,4)
Épreuve en un temps (réactif Actin-FSL)		
Moyenne (É.-T.)	15,8 (9,66)	10,7 (8,01)
Médiane (Q 1; Q 3)	13,9 (10,7-17,6)	8,4 (3,8-15,5)
Épreuve chromogénique		
Moyenne (É.-T.)	16,8 (11,57)	11,5 (9,29)
Médiane (Q 1; Q 3)	12,6 (9,4-21,2)	8,9 (4,6-17,4)

Tous les échantillons prélevés dans les 7 jours (14 jours si un produit à demi-vie prolongée était utilisé) suivant l'administration d'un traitement substitutif par un facteur IX exogène n'étaient pas admissibles.

Pour les participants ayant retiré leur consentement, quitté prématurément l'étude ou repris une prophylaxie par un facteur IX, une valeur de 1,9 % a été imputée pour les évaluations aux visites effectuées après le retrait, l'abandon ou la reprise.

L'activité coagulante du facteur IX à l'état d'équilibre est calculée pour chaque participant en faisant la moyenne géométrique de toutes les mesures admissibles réalisées entre la semaine 12 et le mois 15 suivant la perfusion intrapéritonéale.

* Réactif SynthAsil

10.3 Pharmacocinétique

L'excrétion d'ADN du vecteur BEQVEZ a été évaluée et s'est produite dans le sang, le sperme, la salive et l'urine des patients recevant BEQVEZ. Bien que l'ADN du vecteur demeure principalement épisomique, l'intégration dans le génome de l'ADN viral a été signalée dans des études non cliniques réalisées chez des primates non humains; ainsi les risques d'effets indésirables pour la santé humaine sont possibles.

Les taux d'ADN de vecteurs de fidanacogène élaparavec ont été mesurés dans le cadre des études C0371002 et C0371005/1003 et quantifiés dans le sang (cellules mononuclées du sang périphérique, sérum/plasma), la salive, le sperme et l'urine à l'aide d'une épreuve de réaction en chaîne de la

polymérase (PCR) quantitative. Cette épreuve est sensible et spécifique à l'ADN du vecteur fidanacogène élaparvovec, y compris aux fragments d'ADN de fidanacogène élaparvovec. Elle n'indique pas si l'ADN est présent dans la capsid du vecteur, dans les cellules ou dans la phase liquide de la matrice (p. ex. plasma sanguin, liquide séminal) ou si le vecteur intact est présent..

Pharmacocinétique clinique et excrétion

L'excrétion de vecteurs après la perfusion de BEQVEZ a été évaluée chez 60 patients à plusieurs moments au cours des études cliniques. L'ADN de vecteur a été excrété dans les cellules mononucléées du sang périphérique, la salive, l'urine, le sperme et le sérum/plasma. En général, les concentrations maximales d'ADN de vecteur ont été atteintes dans les 2 semaines suivant la perfusion. Les plus fortes concentrations maximales d'ADN de vecteur ont été notées dans le sérum/plasma, comparativement aux autres matrices liquides (salive, urine, sperme). La clairance de l'ADN de vecteur a été définie comme l'obtention de trois résultats consécutifs sous la limite de quantification. Compte tenu de cette définition, le temps moyen écoulé avant la clairance de l'ADN de vecteur dans le sérum, le plasma, la salive et le sperme a été respectivement de 3, 3, 1,5 et 3 mois après la perfusion, et a été le plus long dans les cellules mononucléées du sang périphérique (moyenne de 12 mois). Dans le sperme, le temps maximal observé avant la clairance de l'ADN de vecteur a été de 154 jours.

Biodistribution non clinique

Au cours d'une étude sur la biodistribution chez des singes, 22 échantillons de tissus ont été prélevés 30 et 92 jours après le traitement. Les plus fortes concentrations d'ADN de vecteur ont été mesurées dans le foie et ont été environ 20 fois plus élevées que dans la rate, l'organe qui venait au deuxième rang pour ce qui est de l'abondance des quantités d'ADN génomique. La biodistribution dans les testicules a été très faible.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique sur BEQVEZ n'a été menée dans des populations particulières.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre -90 °C et -60 °C; lors du transport, conserver entre -100 °C et -60 °C.

Dès leur réception, les emballages d'origine retirés du contenant de transport pour produits congelés (à une température de -100 à -60 °C) peuvent être laissés à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 5 minutes au maximum pendant leur transfert.

Conserver en position verticale dans l'emballage d'origine et éviter l'exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets. Si des boîtes ou des fioles sont renversées ou inversées durant la conservation et la manipulation, remettre immédiatement les boîtes ou les fioles dans la position verticale.

Après la décongélation, ne pas recongeler.

Fioles décongelées **non ouvertes**

La décongélation des fioles congelées dans l'emballage intérieur prendra jusqu'à 1 heure à la température ambiante (jusqu'à 30 °C). La durée totale de maintien des fioles à la **température ambiante** (de 15 à 30 °C) entre la sortie du congélateur et le début de la préparation de la dose ne doit pas dépasser 3 heures.

Une fois décongelée, la fiole ne doit pas être recongelée et peut être conservée au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C, dans l'emballage intérieur pendant une période maximale de 24 heures.

Solution diluée pour perfusion

Après la dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et d'albumine sérique humaine à 0,25 %, la stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température de 2 à 30 °C. Cependant, la dose préparée doit être administrée au patient dans les plus brefs délais.

Précautions particulières pour la mise au rebut

Ce médicament contient des vecteurs viraux recombinants.

Tout médicament non utilisé et toutes les matières (déchets solides et liquides) qui ont été en contact avec le vecteur viral recombinant doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux dans un contenant dédié aux matières présentant un risque biologique, stérilisés à l'autoclave et détruits conformément aux directives locales en matière de biosécurité.

Le matériel non jetable doit être nettoyé avec un désinfectant à l'activité virucide prouvée pour les virus non enveloppés, p. ex. un désinfectant dégageant du chlore tel que l'hypochlorite contenant 0,1 % de chlore disponible (1000 ppm) après utilisation, puis stérilisé à l'autoclave, si possible. Les surfaces de contact doivent être désinfectées avec un désinfectant semblable.

Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec des produits médicaux autres que ceux mentionnés à la section [4.4 Administration](#).

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer BEQVEZ

BEQVEZ doit être transporté à l'intérieur de l'établissement dans des contenants fermés, incassables et étanches.

Ce médicament contient des vecteurs viraux recombinants.

Il faut prendre des précautions appropriées pour la manipulation et la mise au rebut de BEQVEZ ou en cas d'exposition accidentelle à BEQVEZ :

- BEQVEZ doit être manipulé de façon aseptique dans des conditions stériles.
- Le port d'équipement de protection personnelle (comprenant des gants, des lunettes de protection étanches, une blouse de laboratoire et des manchons ainsi qu'un masque) s'impose lors de la préparation ou de l'administration de BEQVEZ. Les membres du personnel ne doivent pas manipuler BEQVEZ s'ils ont une coupure ou une éraflure sur la peau.
- Il faut décontaminer les surfaces de travail et le matériel qui pourraient avoir été en contact avec BEQVEZ avec un désinfectant approprié à l'activité virucide prouvée pour les virus non enveloppés, p. ex. les essuyer avec un tampon de gaze absorbante imbibé de solution de javellisant, puis avec des lingettes imbibées d'alcool.

- Tout le matériel qui pourrait avoir été en contact avec BEQVEZ (p. ex. fioles, tout le matériel ayant servi à la perfusion, y compris les aiguilles, et tout produit inutilisé) doit être mis au rebut conformément aux exigences locales sur la manipulation des déchets biologiques. Tout le matériel de nettoyage doit être placé dans des sacs doublés et mis au rebut conformément aux exigences locales sur la manipulation des déchets biologiques.
- L'exposition accidentelle à BEQVEZ doit être évitée.
 - En cas de contact avec la peau, la région touchée doit être nettoyée soigneusement avec de l'eau et du savon pendant au moins 15 minutes.
 - En cas de contact avec les yeux, la région touchée doit être rincée abondamment avec de l'eau pendant au moins 15 minutes.
 - En cas d'exposition accidentelle par piqûre d'aiguille, encourager le saignement de la plaie et bien laver la zone d'injection avec de l'eau et du savon.
 - En cas d'inhalation accidentelle, transporter la personne à l'extérieur.
 - En cas d'exposition orale accidentelle, rincer abondamment la bouche avec de l'eau.
 - Dans chaque cas, obtenir des soins médicaux par la suite.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Fidanacogène élaparovec

Formule développée : Le fidanacogène élaparovec est une thérapie génique à base de virus adéno-associé (AAV) qui consiste en une capsule virale recombinante (AAVRh74var) issue d'un génome d'emballage du sérotype d'AAV (Rh74) naturel contenant le transgène du facteur IX (FIX) de coagulation humaine modifié sous forme de variant à forte activité du facteur IX appelé FIX-R338L.

Propriétés physicochimiques : Solution claire à légèrement opalescente, incolore à brun pâle

Caractéristiques du produit :

Le fidanacogène élaparovec est un vecteur d'AAV recombinant non réplicatif de sérotype Rh74var contenant une séquence d'ADN optimisée pour les codons codant pour le variant R338L (Padoue) du facteur IX de coagulation humaine sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie (l'activateur de l'apolipoprotéine E associé au promoteur de l' α 1-antitrypsine [ApoE/hAAT]). Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

Adultes atteints d'hémophilie B exempts d'inhibiteurs du facteur IX

Tableau 10. Résumé des données démographiques dans l'étude clinique déterminante sur l'hémophilie B

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
C0371002 (phase III)	Étude multicentrique sans insu à un seul groupe recevant une dose unique	Perfusion i.v. unique de 5×10^{11} vg/kg	45	33,18 ans (18 à 62)	Masculin (100 %)

Résultats de l'étude

L'efficacité de BEQVEZ a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique sans insu à un seul groupe et à dose unique toujours en cours (C0371002). L'étude est menée chez 45 patients adultes de

sexe masculin âgés de 18 à 62 ans (au moment de la perfusion) atteints d'hémophilie B modérément sévère ou sévère (activité du facteur IX ≤ 2 %). Les patients admissibles ont reçu une seule perfusion intraveineuse de BEQVEZ à une dose de 5×10^{11} vg/kg de poids corporel. Dans le cas des participants dont l'IMC était > 30 kg/m², la dose a été établie en fonction d'un poids ajusté n'autorisant pas d'IMC supérieur à 30. Avant la perfusion, tous les patients ont terminé une étude préparatoire d'au moins 6 mois comportant le traitement prophylactique de référence, soit l'administration de facteur IX.

Pour être admissibles à l'étude, tous les patients devaient se soumettre à un dépistage d'anticorps anti-AAVRh74var réalisé au moyen d'un test de neutralisation par anticorps en culture cellulaire. Dans les cas où des anticorps neutralisants étaient détectés (titre $\geq 1:1$), les patients étaient exclus de l'étude; ainsi, 61,1 % des patients sélectionnés ont été exclus. Étaient également exclus les patients de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans, ceux qui avaient obtenu un résultat positif au dépistage d'inhibiteurs du facteur IX (antérieurement ou au moment de la sélection), qui présentaient une hépatite B ou C évolutive, des taux d'ALT, d'AST ou de PAL > 2 fois la LSN, un taux de bilirubine $> 1,5$ fois la LSN, une maladie instable du foie ou de la vésicule biliaire (définie par la présence d'une ascite, d'une coagulopathie, d'hypoalbuminémie, de varices œsophagiennes ou gastriques, d'un ictère persistant ou d'une cirrhose), une fibrose hépatique ou une maladie hépatique importantes (hypertension portale, splénomégalie ou encéphalopathie hépatique), un taux de créatinine $> 2,0$ mg/dL, un taux de plaquettes $< 100\ 000$ /mL et une infection par le VIH accompagnée d'un nombre de lymphocytes CD4⁺ ≤ 200 /mm³ ou d'une charge virale > 20 copies/mL. Dans cette étude, 33 (73,3 %) des 45 patients étaient blancs, 7 (15,6 %) étaient asiatiques, 1 (2,2 %) était noir ou afro-américain et 4 (8,9 %) étaient de race non rapportée.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était le taux d'hémorragie annualisé (THA) pour l'ensemble des hémorragies (THA_{total}; traitées et non traitées) entre la semaine 12 et le mois 15 par rapport aux soins habituels par des facteurs IX substitutifs en prophylaxie, avant et après la perfusion de BEQVEZ.

Les principaux paramètres d'évaluation secondaires étaient le THA pour les hémorragies traitées (THA_{traitées}) et le taux de perfusion annualisé (TPA) de facteur IX exogène, tous mesurés de la semaine 12 au mois 15.

Après la perfusion de BEQVEZ, la prophylaxie par le facteur IX a été reprise chez 5 (11,1 %) des 45 patients entre la semaine 12 et le mois 15. De plus, étant donné que le protocole l'autorisait, 6 patients ont reçu des injections de facteur IX exogène (de 1 à 9 injections chacun) avant de se livrer à des actions planifiées comportant un risque élevé de blessure (p. ex. intervention chirurgicale ou activité sportive) entre la semaine 12 et le mois 15 suivant la perfusion de BEQVEZ.

Le tableau 11 décrit les résultats relatifs à l'efficacité de BEQVEZ. La non-infériorité de BEQVEZ a été démontrée, car la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements pour ce qui est du THA_{total} (différence entre BEQVEZ et la prophylaxie préliminaire) était inférieure à la marge de non-infériorité (préétablie à 3).

Tableau 11. Étude C0371002 : Taux d'hémorragie annualisé et consommation annualisée de facteur IX

	Facteur IX en prophylaxie^a (N = 45)	BEQVEZ^b (N = 45)
THA_{total}^{c,d}		
n (%) de patients exempts d'hémorragies	13 (28,9)	29 (64,4)
Estimation basée sur le modèle (IC à 95 %)	4,51 (1,85 à 7,17)	2,17 (0,64 à 3,70)
Différence entre les traitements Période post-perfusion de BEQVEZ – prophylaxie préliminaire (IC à 95 %)		-2,34 (-4,97 à 0,29)
THA_{traitées}^c		
n (%) de patients exempts d'hémorragies	16 (35,6)	33 (73,3)
Estimation basée sur le modèle (IC à 95 %)	3,35 (1,71 à 4,98)	0,73 (0,25 à 1,21)
Différence entre les traitements Période post-perfusion de BEQVEZ – prophylaxie préliminaire (IC à 95 %)		-2,62 (-4,27 à -0,96)
Hémorragies spontanées		
n (%) de patients exempts d'hémorragies	18 (40,0)	35 (77,8)
Hémarthroses		
n (%) de patients exempts d'hémorragies	20 (44,4)	31 (68,9)
TPA		
n (%) de patients sans perfusion	0	29 (64,4)
Moyenne (É.-T.)	58,83 (29,056)	4,46 (10,028)
Différence entre les traitements Période post-perfusion de BEQVEZ – prophylaxie préliminaire (IC à 95 %)		-54,37 (-63,64 à -45,10)

É.-T. : écart-type

IC : intervalle de confiance

THA_{total} : taux d'hémorragie annualisé pour toutes les hémorragies (traitées et non traitées par le facteur IX, excluant les hémorragies liées à une intervention)

THA_{traitées} : taux d'hémorragie annualisé pour les hémorragies traitées (par le facteur IX, excluant les hémorragies liées à une intervention)

TPA : taux de perfusion annualisé (toutes raisons confondues, y compris perfusions périopératoires)

a) Prophylaxie préliminaire

b) La période post-perfusion s'étend de la semaine 12 au mois 15 suivant la perfusion de BEQVEZ, pour s'assurer que cette période représentait l'expression du facteur IX à l'état d'équilibre du transgène.

c) Estimations du THA basées sur le modèle et valeur *p* pour la différence entre les traitements obtenues à partir d'un modèle linéaire généralisé à mesures répétées avec distribution binomiale négative et fonction de lien identité. Le modèle prend en compte l'appariement prévu dans la conception de l'étude en incluant comme

paramètre les durées des périodes précédant et suivant la perfusion.

d) Il y a eu imputation multiple pour 5 patients qui ont repris la prophylaxie par facteur IX entre la date autorisée et le mois 15 en utilisant une distribution binomiale négative selon l'hypothèse prudente d'un TAH_{total} moyen de 20 (équivalent au nombre d'hémorragies pendant le traitement à la demande) avec un paramètre de dispersion de 0,5 pour refléter une variabilité plus élevée du nombre d'hémorragies sous traitement à la demande.

14.3 Immunogénicité

Une hausse soutenue du titre d'anticorps neutralisants anti-AAVRh74var a été observée après l'administration de BEQVEZ chez tous les sujets qui ont participé aux études cliniques et ont subi un dépistage des anticorps neutralisants.

Aucun patient n'est devenu porteur d'inhibiteurs du facteur IX durant les études cliniques sur BEQVEZ. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité de BEQVEZ lorsqu'il est utilisé chez des patients ayant des antécédents d'inhibiteurs du facteur IX. Les porteurs d'inhibiteurs du facteur IX ne doivent pas recevoir BEQVEZ.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Aucun effet défavorable n'a été observé durant une étude de 92 jours sur la toxicité générale de doses uniques allant jusqu'à 5×10^{12} vg/kg administrées par voie intraveineuse à des macaques de Buffon.

Cancérogénicité :

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur BEQVEZ.

Génotoxicité :

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée sur BEQVEZ.

Au cours d'une étude de 2 ans sur l'intégration du vecteur chez des macaques de Buffon ayant reçu une dose de 5×10^{12} vg/kg (10 fois la dose recommandée chez l'humain), rien n'a indiqué que l'intégration de l'ADN du vecteur à l'ADN des cellules hôtes (seuls des échantillons de foie ont été étudiés) entraînait une dysfonction hépatique ou une hyperplasie et un carcinome hépatocellulaires. Le profil d'intégration a été jugé à faible risque, car les intégrations étaient essentiellement distribuées uniformément dans le génome (enrichissement observé au niveau des chromosomes 7 et 19), et les sites d'insertion courants ont été identifiés. On n'a observé que des signes minimes d'expansion clonale possible.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction et sur l'altération de la fertilité n'a été menée sur BEQVEZ.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrBEQVEZ^{MC}

Fidanacogène élaparovec

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir BEQVEZ. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur BEQVEZ sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on BEQVEZ?

BEQVEZ est utilisé pour traiter les personnes atteintes d'hémophilie B porteuses d'un gène défectueux qui ne permet pas au corps de fabriquer en quantité suffisante une protéine appelée « facteur IX ». Cette protéine joue un rôle important dans la coagulation du sang et l'arrêt des saignements. BEQVEZ est administré pour aider les patients atteints d'hémophilie B à fabriquer suffisamment de la protéine du facteur IX fonctionnelle pour arrêter les saignements.

Comment BEQVEZ agit-il?

BEQVEZ est un médicament dit de « thérapie génique ». La substance active de BEQVEZ, le fidanacogène élaparovec, est dérivée d'un virus qui ne cause pas de maladie chez l'humain. Ce virus ne peut pas se propager dans le corps, mais peut distribuer une copie du gène du facteur IX dans les cellules de l'organisme. Cela permet à l'organisme de produire le facteur IX et d'augmenter les taux de facteur IX fonctionnel dans le sang pour aider le sang à coaguler plus normalement et contribuer à prévenir ou réduire les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.

Quels sont les ingrédients de BEQVEZ?

Ingrédient médicamenteux : fidanacogène élaparovec

Ingrédients non médicamenteux : phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique monohydraté, poloxamère 188, chlorure de sodium, eau pour injection.

Ce médicament contient des vecteurs viraux adéno-associés recombinants.

BEQVEZ se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

BEQVEZ est offert en fiole de plastique. Une fois décongelé, BEQVEZ est une solution claire à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

N'utilisez pas BEQVEZ dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au fidanacogène élaparovec ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir BEQVEZ, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :

- avez, ou avez déjà eu, des problèmes de foie ou de reins;
- avez une infection;
- prévoyez avoir des enfants.

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

Avant le traitement par BEQVEZ

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

- Tests sanguins de dépistage des anticorps : Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour vérifier la présence de certains anticorps (protéines) avant le traitement par BEQVEZ, notamment :
 - Des analyses de sang pour vérifier la quantité d'anticorps dans votre sang dirigés contre le type de virus utilisé pour fabriquer BEQVEZ. Si vous avez ces anticorps, vous ne recevrez pas BEQVEZ.
 - Des analyses de sang pour vérifier la présence d'anticorps dans votre sang dirigés contre le facteur IX humain (inhibiteurs du facteur IX). Si vous obtenez un résultat positif au test de dépistage de ces anticorps, un autre test sera effectué environ 2 semaines plus tard. Si les résultats de l'analyse initiale et de la seconde analyse sont positifs, vous ne recevrez pas BEQVEZ.
- Santé du foie : Si votre foie est en mauvaise santé, vous pourriez ne pas recevoir BEQVEZ. Votre professionnel de la santé vérifiera l'état de santé de votre foie avant de commencer le traitement par BEQVEZ et procédera aux examens suivants :
 - Analyses de sang pour vérifier le taux d'enzymes du foie dans le sang;
 - Échographie du foie;
 - Examens pour vérifier la présence de lésions cicatricielles ou d'un épaissement du foie (évaluation de la fibrose).

Pendant ou peu de temps après la perfusion de BEQVEZ

- Des effets secondaires liés à la perfusion peuvent survenir pendant ou peu de temps après la perfusion de BEQVEZ (goutte à goutte). Votre professionnel de la santé vous surveillera pendant la perfusion de BEQVEZ et pendant au moins 3 heures après celle-ci. Vous pourriez, entre autres, avoir des symptômes tels qu'une hypotension (« basse pression »), de la fièvre, des palpitations (battements cardiaques rapides ou irréguliers), des nausées, des vomissements, des frissons ou des maux de tête. Avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez ces symptômes ou tout autre symptôme pendant ou peu après la perfusion du médicament.
- Selon vos symptômes, votre perfusion pourrait être interrompue. Si la perfusion est interrompue, votre professionnel de la santé pourra décider de la redémarrer à un débit plus lent. Votre professionnel de la santé pourrait également envisager de vous administrer un autre médicament pour prendre en charge la réaction à la perfusion.

Après le traitement par BEQVEZ

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

- Enzymes du foie : BEQVEZ déclenchera une réponse au sein de votre système immunitaire qui pourrait entraîner une augmentation du taux de certaines enzymes du foie dans le sang appelées *transaminases* (transaminite). Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement vos taux d'enzymes du foie pour s'assurer que le médicament fonctionne comme il le devrait :
 - Au cours des 3 premiers mois, vous ferez l'objet d'analyses de sang 2 fois par semaine pour surveiller vos taux d'enzymes du foie.
 - Si vous présentez une augmentation des taux d'enzymes du foie, vous pourriez devoir vous prêter à des analyses de sang plus fréquentes pour en vérifier les taux jusqu'à ce qu'ils reviennent à la normale. Vous pourriez également devoir prendre un autre médicament (corticostéroïdes) pour prendre en charge ces effets secondaires. Comme les corticostéroïdes peuvent causer des effets secondaires, votre professionnel de la santé pourrait devoir ajuster régulièrement votre dose selon les résultats de vos analyses sanguines.
 - Votre professionnel de la santé pourrait également effectuer d'autres analyses pour exclure d'autres causes d'augmentation des taux d'enzymes du foie, au besoin, en consultation avec un professionnel de la santé expérimenté dans les maladies du foie (hépatologue).
 - Votre professionnel de la santé répétera les analyses des taux d'enzymes du foie au fil du temps après l'administration de BEQVEZ.
- Taux de facteur IX : Votre professionnel de la santé vérifiera régulièrement votre taux de facteur IX pour déterminer si le traitement par BEQVEZ a été efficace.
 - Pendant au moins les 3 mois suivant le traitement par BEQVEZ, vous aurez des prises de sang 2 fois par semaine qui serviront à vérifier votre taux de facteur IX. Par la suite, votre professionnel de la santé continuera à surveiller votre taux de facteur IX à intervalles réguliers après l'administration de BEQVEZ.

Arrêt d'autres traitements contre l'hémophilie B

Consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devriez arrêter vos autres traitements contre l'hémophilie B, ou quand les arrêter, puis élaborez un plan de traitement décrivant ce qu'il faut faire en cas d'intervention chirurgicale, de traumatisme, de saignement ou pour toute intervention qui augmenterait votre risque d'hémorragie. Il est important de continuer à surveiller votre état de santé et de respecter vos visites chez le professionnel de la santé.

Risque de cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) potentiellement associé à BEQVEZ

BEQVEZ s'insérera dans les cellules de votre organisme et pourrait éventuellement s'insérer dans votre ADN. Cela pourrait contribuer à un risque de cancer, comme le cancer du foie. Bien que les études cliniques menées à ce jour n'aient fourni aucune preuve à ce sujet, l'augmentation du risque de cancer

demeure possible en raison de la nature même du médicament. Vous devez donc en discuter avec votre professionnel de la santé.

Si vous êtes un patient présentant des facteurs de risque de cancer du foie (vous présentez une cirrhose du foie, des lésions cicatricielles et un épaissement du foie, une hépatite B, une hépatite C ou une stéatose hépatique), votre professionnel de la santé surveillera la santé de votre foie chaque année pendant au moins 5 ans après l'administration de BEQVEZ et procédera aux examens suivants :

- échographie du foie annuelle;
- analyses de sang annuelles pour détecter toute augmentation du taux d'alpha-fœtoprotéine.

Évitement des dons de sang et de dons pour des greffes et transplantations

Pour veiller à ce que l'ADN de BEQVEZ ne soit pas transféré de vous à une autre personne, vous ne pourrez pas faire don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules après avoir reçu BEQVEZ.

Coagulation anormale du sang (thromboembolie)

Après le traitement par BEQVEZ, votre taux de facteur IX pourrait augmenter. Bien que de tels cas n'aient pas été observés dans le cadre des études cliniques sur BEQVEZ, il se pourrait que votre taux de facteur IX augmente au-delà de la normale. Un taux anormalement élevé de facteur IX peut causer des problèmes de coagulation et accroître le risque de formation de caillots de sang. Vous risquez davantage d'avoir des problèmes de coagulation si vous êtes atteint de maladies du cœur et des vaisseaux sanguins (p. ex. si vous avez déjà eu une maladie cardiaque, si vous avez déjà fait de la haute pression ou si vous êtes diabétique). Votre professionnel de la santé demandera régulièrement des analyses de votre sang pour surveiller votre taux de facteur IX. Consultez immédiatement votre médecin si vous observez des signes de coagulation anormale du sang, comme une douleur soudaine dans la poitrine, un essoufflement, une faiblesse musculaire apparue subitement, une perte de sensation et/ou d'équilibre, une diminution de la vigilance, de la difficulté à parler ou une enflure d'une jambe ou des deux jambes.

Possibilité de recevoir d'autres thérapies géniques

Après le traitement par BEQVEZ, votre système immunitaire produira des anticorps dirigés contre l'enveloppe du vecteur viral adéno-associé. On ne sait pas encore s'il est possible de répéter le traitement par BEQVEZ ou dans quelles conditions il serait possible de le faire. On ne sait pas non plus s'il est possible d'utiliser plus tard une autre thérapie génique ou dans quelles conditions il serait possible de le faire.

Suivi à long terme

Après avoir reçu ce traitement, vous devrez être inscrit à un registre de suivi des patients hémophiles, afin de contribuer à améliorer les connaissances sur l'innocuité (la sécurité) et l'efficacité à long terme du médicament.

Autres mises en garde

- Enfants et adolescents : BEQVEZ n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- Grossesse, allaitement et fertilité : BEQVEZ n'est pas destiné à une utilisation chez la femme, et aucune donnée n'a été recueillie sur l'emploi de BEQVEZ chez des femmes enceintes ou qui allaitent. Il n'existe pas d'information concernant l'effet de BEQVEZ sur la fertilité des femmes ou des hommes.

- Capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines : Certains des effets secondaires de BEQVEZ peuvent influencer temporairement sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Vous devez attendre que ces effets secondaires disparaissent avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.
- Précautions en matière d'hygiène après l'administration de BEQVEZ : La substance active contenue dans BEQVEZ peut être transmise à d'autres personnes par les déchets et liquides corporels du patient recevant le traitement, notamment le sang et le sperme; l'action par laquelle la substance active se retrouve dans les déchets et liquides corporels est appelée « excrétion ». Vous et vos aidants devez prendre des précautions et avoir une hygiène des mains appropriée en cas de contact direct avec vos déchets et liquides corporels. Ces précautions sont nécessaires pendant 6 mois après la perfusion de BEQVEZ, surtout en cas de grossesse ou de contact étroit avec une personne ayant un système immunitaire affaibli.
- Contraception : Il est recommandé que vous et votre partenaire de sexe féminin utilisiez une méthode de contraception barrière appropriée pendant 1 an après votre traitement par BEQVEZ, pour éviter que l'ADN qu'il contient soit transmis à un enfant. Pour les mêmes raisons, vous ne devez pas faire de dons de sperme.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les médicaments et les suppléments à base de plantes médicinales qui agissent sur le foie, ainsi que l'alcool, pourraient modifier la réponse à ce médicament et augmenter le risque de lésions au foie.

Comment BEQVEZ s'administre-t-il?

BEQVEZ vous sera administré à l'hôpital sous la direction d'un professionnel de la santé expérimenté et formé dans le traitement de l'hémophilie B. La dose que votre professionnel de la santé vous administrera dépendra de votre poids. Le traitement par BEQVEZ consiste en **une seule perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine.**

Si vous avez des questions sur l'utilisation de BEQVEZ, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient, en fonction de votre poids corporel. La dose est de 5×10^{11} copies du génome (l'unité par laquelle on mesure la dose de BEQVEZ) par kg de poids corporel.

Surdose

Il n'existe pas de données sur le surdosage de BEQVEZ.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de BEQVEZ, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

BEQVEZ est administré une seule fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BEQVEZ?

Comme tous les médicaments, BEQVEZ peut produire des effets secondaires chez certains patients.

Si vous ressentez tout effet secondaire, parlez-en à votre professionnel de la santé. Voici l'un des effets secondaires possibles :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Hausse des taux de transaminases (enzymes du foie) observée dans les analyses sanguines
- Maux de tête
- Douleur dans les articulations
- Infections respiratoires

Fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 100 et au maximum 1 personne sur 10)

- Anémie (faible nombre de globules rouges)
- Douleur abdominale (mal de ventre)
- Diarrhée
- Dyspepsie (dérangements d'estomac)
- Reflux gastro-oesophagien (reflux acide, brûlures d'estomac)
- Fonctionnement anormal du foie, foie gras
- Gastro-entérite (grippe intestinale)
- Entorse
- Claquage musculaire
- Diminution du taux du facteur IX de coagulation
- Maux de dos
- Gonflement des articulations
- Douleurs musculaires
- Douleur dans les extrémités
- Étourdissements
- Insomnie
- Toux
- Acné
- Haute pression

Lorsque vous prenez BEQVEZ, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous présentez un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

BEQVEZ sera conservé par les professionnels de la santé dans votre établissement de soins de santé. Vous ne conserverez pas BEQVEZ vous-même.

Pour en savoir plus sur BEQVEZ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca) ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique de Pfizer).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 27 décembre 2023