

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 réactions indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ROCTAVIAN 2×10^{13} génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Le valoctogène roxaparvovec est un médicament de thérapie génique qui exprime la forme SQ dépourvue du domaine B du facteur VIII de coagulation humaine (hFVIII-SQ). Il s'agit d'un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) recombinant non répliquatif contenant l'ADNc de la forme SQ dépourvue du domaine B du gène du facteur VIII de coagulation humaine, sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie.

Le valoctogène roxaparvovec est produit dans un système d'expression du baculovirus dérivé de cellules de *Spodoptera frugiperda* (lignée cellulaire Sf9) par la technologie de l'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque mL de valoctogène roxaparvovec, solution pour perfusion, contient 2×10^{13} génomes du vecteur.

Chaque flacon contient 16×10^{13} génomes du vecteur de valoctogène roxaparvovec dans 8 mL de solution.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 29 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide, incolore à jaune pâle dont le pH est compris entre 6,9 et 7,8 et l'osmolarité entre 364 et 445 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ROCTAVIAN est indiqué pour le traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez des patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps décelables dirigés contre le virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles hémorragiques. Ce médicament doit être administré dans un établissement médical où le personnel et l'équipement nécessaires pour traiter les réactions liées à la perfusion sont immédiatement disponibles (voir rubriques 4.4 et 4.8).

ROCTAVIAN ne doit être administré qu'à des patients pour lesquels l'absence d'anticorps anti-AAV5 a été démontrée par un dosage validé.

Posologie

La dose recommandée de ROCTAVIAN est de 6×10^{13} génomes du vecteur par kilogramme (vg/kg) de poids corporel, administrés sous forme de perfusion intraveineuse unique.

Calcul de la dose du patient en millilitres (mL) et du nombre de flacons requis

- Calcul du volume de la dose du patient en mL :

Poids corporel en kg multiplié par 3 = dose en mL

Le facteur de multiplication 3 représente la dose par kilogramme (6×10^{13} vg/kg) divisée par la quantité de génomes du vecteur par mL de la solution ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/mL).

- Calcul du nombre de flacons à décongeler :

Volume de la dose du patient (mL) divisé par 8 = nombre de flacons à décongeler (arrondir au nombre entier de flacons supérieur).

Le facteur de division 8 représente le volume minimum de ROCTAVIAN extractible d'un flacon (8 mL).

Tableau 1 : Exemple de volume de dose et de nombre de flacons à décongeler

Poids du patient	Volume de la dose du patient (mL) (poids corporel multiplié par 3)	Nombre de flacons à décongeler (volume de la dose divisé par 8, arrondi au nombre supérieur)
70 kg	210 mL	27 flacons (arrondis à partir de 26,25)

Arrêt des concentrés de facteur VIII/agents hémostatiques

Lors de l'arrêt des concentrés de facteur VIII/agents hémostatiques, les médecins doivent prendre en compte les éléments suivants :

- Les taux de facteur VIII du patient doivent être suffisants pour prévenir les épisodes de saignements spontanés.
- La durée de l'effet des concentrés de facteur VIII/agents hémostatiques.

Populations particulières

Déficiences hépatiques

La sécurité et l'efficacité du valoctogène roxaparavec chez les patients souffrant de troubles hépatiques n'ont pas été établies. L'utilisation de valoctogène roxaparavec est contre-indiquée chez les patients présentant des infections hépatiques aiguës ou chroniques non contrôlées ou chez ceux atteints d'une fibrose hépatique importante ou d'une cirrhose connues (voir rubrique 4.3). L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'autres troubles hépatiques (voir rubrique 4.4).

Atteinte de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients souffrant d'une atteinte de la fonction rénale.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les personnes âgées. Les données disponibles chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

ROCTAVIAN doit être administré par perfusion intraveineuse. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus.

Ce médicament doit être administré dans un établissement médical où le personnel et l'équipement nécessaires pour traiter les réactions liées à la perfusion sont immédiatement disponibles (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'administration de ROCTAVIAN peut débuter à un débit de perfusion de 1 mL/min, qui peut être augmenté de 1 mL/min toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximal de 4 mL/min. Le débit de la perfusion doit être diminué ou la perfusion interrompue si le patient développe une réaction liée à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions détaillées concernant la préparation, l'administration 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 ou patients atteints d'une fibrose hépatique importante ou d'une cirrhose connues (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.

Patients porteurs d'anticorps dirigés contre la capsid du vecteur de l'AAV5 préexistant

L'expérience chez des patients porteurs d'anticorps anti-capsid du vecteur de l'AAV5 préexistants est limitée. Les études 270-201 et 270-301 excluaient les patients porteurs d'anticorps anti-AAV5 détectables au moment de la sélection (voir rubrique 5.1).

Des anticorps anti-AAV5 peuvent se former après une exposition naturelle. Comme on ignore encore si, ou dans quelles conditions, le valoctocogène roxaparvovec peut être administré de manière sûre et efficace en présence d'anticorps anti-AAV5, ce médicament n'est pas indiqué pour une utilisation chez les patients porteurs d'anticorps anti-AAV5 détectables. Avant l'administration, l'absence d'anticorps anti-AAV5 doit être démontrée par un dosage dûment validé (voir rubriques 4.1 et 4.2).

Réactions hépatiques et impact potentiel des troubles hépatiques ou des substances hépatotoxiques

Troubles hépatiques et substances hépatotoxiques

L'expérience de ce médicament chez des patients souffrant de troubles hépatiques ou recevant un médicament potentiellement hépatotoxique est limitée (voir rubrique 5.1). La sécurité et l'efficacité de ROCTAVIAN n'ont pas été établies dans ces circonstances. L'efficacité du valoctocogène roxaparavec repose sur l'expression hépatocellulaire du hFVIII-SQ. On ignore dans quelle mesure un nombre réduit de cellules hépatiques transductibles (par ex., du fait d'une cirrhose) ou la perte de cellules hépatiques transductibles (du fait d'une hépatite active ou de l'exposition à des agents hépatotoxiques) peut affecter l'effet thérapeutique du valoctocogène roxaparavec.

Le valoctocogène roxaparavec est contre-indiqué chez les patients présentant des infections hépatiques aiguës ou chroniques non contrôlées ou chez ceux atteints d'une fibrose hépatique importante ou d'une cirrhose connues (voir rubrique 4.3). Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant d'autres troubles hépatiques, des résultats des tests biologiques hépatiques anormaux (taux d'ALAT, d'ASAT, de GGT ou de bilirubine totale supérieurs à 1,25 fois la LSN lors d'au moins 2 mesures, ou INR supérieur ou égal à 1,4) ou chez ceux ayant des antécédents d'affection maligne hépatique (voir Surveillance de la fonction hépatique et du facteur VIII). Les patients doivent bénéficier d'un dépistage d'une éventuelle affection maligne hépatique avant de prescrire du valoctocogène roxaparavec.

Avant d'utiliser ce médicament chez des patients présentant un trouble hépatique ou recevant des médicaments potentiellement hépatotoxiques, les médecins doivent tenir compte du risque d'effet thérapeutique réduit et de réactions hépatiques plus graves, ainsi que de la possible nécessité de changer de médicaments concomitants, en prévoyant une période de sevrage, si nécessaire (voir rubriques 4.5 et 4.8).

L'effet de la consommation d'alcool sur l'ampleur et la durée de l'effet thérapeutique est inconnu. Dans les études cliniques, des cas d'élévations des taux d'ALAT ont été imputés à la consommation d'alcool. Il est recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant au moins un an après l'administration de ce médicament, puis de limiter leur consommation d'alcool.

Réactions hépatiques

Après l'administration du valoctocogène roxaparavec, la majorité des patients (80 %) ont présenté des réactions hépatiques indiquées par une augmentation des taux d'ALAT (voir rubrique 4.8) ; certaines de ces réactions ont été temporellement associées à une diminution de l'expression de la protéine transgénique du facteur VIII. Le mécanisme de ces réactions n'a pas encore été établi.

Les taux d'ALAT et de facteur VIII doivent être surveillés après l'administration de valoctocogène roxaparavec (voir Surveillance de la fonction hépatique et du facteur VIII), et une corticothérapie doit être instaurée en réponse à des élévations du taux d'ALAT, le cas échéant, pour contrôler les réactions hépatiques et prévenir ou limiter une réduction potentielle de l'expression du transgène.

Lors de l'établissement de l'indication et du moment de l'administration du valoctocogène roxaparavec pour un patient donné, les médecins doivent s'assurer que ce patient sera disponible pour une surveillance étroite des paramètres biologiques hépatiques et de l'activité du facteur VIII après l'administration et vérifier que les risques associés à la corticothérapie seront acceptables pour le patient concerné. L'expérience avec des schémas thérapeutiques incluant d'autres agents immunosuppresseurs est limitée (voir rubrique 4.8).

Dosages du facteur VIII

L'activité du facteur VIII produite par ROCTAVIAN dans le plasma humain est plus élevée si elle est mesurée par un dosage de coagulation chromométrique en un temps (OS) par rapport à un dosage utilisant un substrat chromogénique (CS). Dans les études cliniques, il y avait une forte corrélation entre les niveaux d'activité du facteur VIII, quelle que soit la méthode de dosage utilisée (OS ou CS) sur toute la plage de résultats pour chaque type de dosage. Pour la surveillance biologique de routine des niveaux d'activité du facteur VIII, l'un ou l'autre des dosages peut être utilisé. Le facteur de conversion entre les dosages peut être calculé approximativement comme suit, en se basant sur les résultats des études cliniques : $OS = 1,5 \times CS$. Par exemple, un taux de facteur VIII de 50 UI/dL mesuré par la méthode de dosage CS équivaut à un taux de 75 UI/dL avec la méthode OS. Les tests de laboratoire centraux suivants ont été utilisés dans des études cliniques : acide ellagique pour la méthode OS (des résultats similaires ont été obtenus pour la silice et le kaolin) et facteur IX bovin pour la méthode CS (des résultats similaires ont été obtenus pour le facteur IX humain).

Lors du remplacement d'un agent hémostatique (par ex., l'émicizumab) par valoctocogène roxaparvovec, les médecins doivent se référer aux informations pertinentes sur le produit afin d'éviter toute interférence potentielle avec le dosage de l'activité du facteur VIII pendant la période de transition.

Surveillance de la fonction hépatique et du facteur VIII

Au cours de la première année après l'administration de ROCTAVIAN, l'objectif de la surveillance hépatique et du facteur VIII est de détecter des augmentations du taux d'ALAT, qui peuvent s'accompagner d'une diminution de l'activité du facteur VIII et témoigner de la nécessité d'initier une corticothérapie (voir rubriques 4.2 et 4.8). Au-delà de la première année après l'administration, la surveillance hépatique et du facteur VIII a pour but d'évaluer régulièrement la santé du foie et le risque de saignement, respectivement.

Une évaluation de référence de la santé du foie (comprenant des tests hépatiques dans les 3 mois et une évaluation récente de la fibrose dans les 6 mois, par imagerie telle que l'élastographie par ultrasons, ou par des analyses biologiques en laboratoire) doit être obtenue avant l'administration de ROCTAVIAN. Le taux d'ALAT de référence du patient doit être établi par au moins deux mesures de ce taux avant l'administration ou par la moyenne de précédentes mesures de ce taux (par exemple dans les 4 mois). Il est recommandé d'évaluer la fonction hépatique selon une approche pluridisciplinaire avec l'implication d'un hépatologue afin d'adapter au mieux la surveillance à l'état du patient.

Il est recommandé (si possible) de faire appel au même laboratoire pour les tests hépatiques à l'inclusion et pour le suivi ultérieur, en particulier pendant la période de prise de décision concernant la corticothérapie, afin de limiter l'impact de la variabilité inter-laboratoire.

Après l'administration, les taux d'ALAT et de facteur VIII du patient doivent être surveillés conformément au tableau 2. Pour faciliter l'interprétation des résultats des taux d'ALAT, une surveillance conjointe des taux d'ALAT, d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de créatine phosphokinase (CPK) doit être effectuée pour exclure les autres causes d'élévation du taux d'ALAT (telles que des agents ou médicaments potentiellement hépatotoxiques, la consommation d'alcool ou une activité physique intense). En fonction de l'élévation du taux d'ALAT, une corticothérapie peut être indiquée (voir Corticothérapie). Une surveillance hebdomadaire est recommandée et si elle est cliniquement indiquée, pendant la diminution progressive de la corticothérapie.

Il convient de s'assurer de la disponibilité du patient pour la surveillance fréquente des paramètres biologiques hépatiques et de l'activité du facteur VIII après administration.

Tableau 2 : Surveillance de la fonction hépatique et de l'activité du facteur VIII

	Mesures	Calendrier	Fréquence de la surveillance ^a
Avant l'administration	Tests hépatiques	Dans les 3 mois précédant la perfusion	Mesure de référence
	Évaluation d'une fibrose récente	Dans les 6 mois précédant la perfusion	
Après l'administration	Taux d'ALAT et activité du facteur VIII ^b	26 premières semaines	Hebdomadaire
		Semaines 26 à 52 (1 ^{re} année)	Toutes les 2 à 4 semaines
		De la 1 ^{re} année jusqu'à la fin de la 2 ^e année	<ul style="list-style-type: none"> Tous les 3 mois pour les patients dont l'activité du facteur VIII est > 5 UI/dL Envisager une surveillance plus fréquente chez les patients dont l'activité du facteur VIII est ≤ 5 UI/dL et tenir compte de la stabilité des taux de facteur VIII et de la mise en évidence d'un saignement.
		Après la 2 ^e année	<ul style="list-style-type: none"> Tous les 6 mois pour les patients dont l'activité du facteur VIII est > 5 UI/dL Envisager une surveillance plus fréquente chez les patients dont l'activité du facteur VIII est ≤ 5 UI/dL et tenir compte de la stabilité des taux de facteur VIII et de la mise en évidence d'un saignement.

^a Une surveillance hebdomadaire est recommandée, ou si elle est cliniquement indiquée, pendant la diminution progressive des corticostéroïdes. En fonction de la situation du patient, un ajustement de la fréquence de la surveillance peut également être indiqué.

^b Une surveillance conjointe des taux d'ALAT, d'ASAT et de CPK doit être effectuée, pour exclure d'autres causes d'élévation du taux d'ALAT (telles que des agents ou médicaments potentiellement hépatotoxiques, la consommation d'alcool ou une activité physique intense).

Si un patient revient à une utilisation prophylactique de concentrés de facteur VIII/agents hémostatiques pour un contrôle de l'hémostase, la surveillance et la prise en charge de ces agents doivent être conformes à leurs instructions respectives. Un bilan de santé annuel doit inclure des tests de la fonction hépatique.

Variabilité de l'activité du facteur VIII

Une variabilité inter-patient du niveau d'activité du facteur VIII a été observée après l'administration du traitement, sans que des facteurs de variabilité potentiels n'aient été identifiés. Dans l'étude 270-301, la variabilité inter-patient ne pouvait pas s'expliquer par les caractéristiques des patients à l'inclusion, les données démographiques ou d'autres facteurs prédictifs. Certains patients

pouvaient avoir des niveaux d'activité du facteur VIII faibles après le traitement par ROCTAVIAN, mais pouvaient malgré tout en tirer un bénéfice clinique se traduisant par une réduction de l'utilisation de facteur VIII exogène et des taux de saignement annualisés. Une tendance à un niveau plus faible de l'activité du facteur VIII a été observée chez les patients noirs de la population de l'étude. Étant donné la petite taille de l'échantillon, le nombre limité de centres ayant recruté des patients noirs par rapport à la population totale, l'existence de facteurs de confusion potentiels et les multiples analyses *post-hoc*, cette tendance était insuffisante pour tirer des conclusions significatives sur les différences de taux de réponse basées sur la race ou d'autres facteurs influençant l'expression du facteur VIII après la perfusion de valoctocogène roxaparavec. Malgré les différences des niveaux d'activité du facteur VIII, le TSA et l'utilisation de facteur VIII annualisée étaient comparables entre toutes les races.

Corticothérapie

Dans l'étude 270-301, des corticostéroïdes ont été instaurés lorsque des élévations des taux d'ALAT ont été observées, pour atténuer les réactions inflammatoires potentielles et les éventuelles réductions associées de l'expression du facteur VIII. La corticothérapie recommandée est basée sur l'expérience clinique actuelle. Pour connaître les risques et les précautions requises, il est recommandé de se reporter aux informations sur les corticostéroïdes.

Si le taux d'ALAT du patient augmente de plus de $1,5 \times$ son taux de référence (voir la définition du taux de référence dans le paragraphe Surveillance de la fonction hépatique et du facteur VIII, ci-dessus) ou est supérieur à la LSN, il est recommandé d'évaluer les autres causes possibles d'élévation du taux d'ALAT (telles que des agents ou médicaments potentiellement hépatotoxiques, la consommation d'alcool ou une activité physique intense). Envisager de répéter les dosages du taux d'ALAT dans les 24 à 48 heures et, si cela est cliniquement indiqué, effectuer d'autres tests pour exclure d'autres étiologies (voir rubrique 4.5). En l'absence d'une autre cause d'élévation du taux d'ALAT, une corticothérapie doit être initiée rapidement à une dose quotidienne de 60 mg de prednisone (ou une dose équivalente d'un autre corticostéroïde) pendant 2 semaines. La dose quotidienne de corticostéroïde peut être diminuée progressivement par paliers conformément au tableau 3. Les patients dont les taux d'ALAT de référence sont $> LSN$ à $1,25 \times$ la LSN doivent débiter la corticothérapie décrite dans le tableau 3 si leur taux d'ALAT dépasse $1,5 \times$ leur taux de référence.

Chez les patients qui n'ont pas atteint des niveaux d'activité du facteur VIII d'au moins 5 UI/dL à 5 mois, l'administration de corticostéroïdes n'a pas amélioré l'expression du facteur VIII. Le bénéfice de l'initiation ou de la prolongation d'une corticothérapie au-delà de 5 mois est limité dans cette population, sauf pour la prise en charge d'une élévation significative du taux d'ALAT ou en cas de préoccupations concernant la santé du foie.

Les informations concernant le bénéfice de commencer une nouvelle corticothérapie plus d'un an après l'administration de ROCTAVIAN sont limitées.

Tableau 3 : Schéma thérapeutique de la corticothérapie recommandé en réponse à des élévations des taux d'ALAT

	Schéma thérapeutique (prednisone ou dose équivalente d'un autre corticostéroïde)
Posologie initiale ^a	60 mg par jour pendant 2 semaines
Diminution progressive ^b	40 mg par jour pendant 3 semaines 30 mg par jour pendant 1 semaine 20 mg par jour pendant 1 semaine 10 mg par jour pendant 1 semaine

^a Si le taux d'ALAT continue à augmenter ou ne s'est pas amélioré après 2 semaines, augmenter la dose de corticostéroïde jusqu'à 1,2 mg/kg au maximum, après avoir exclu les autres causes d'élévation du taux d'ALAT.

^b La diminution progressive des corticostéroïdes peut débuter après 2 semaines, si le taux d'ALAT reste stable et/ou plus tôt si le taux d'ALAT commence à diminuer. La diminution progressive de la dose peut être faite au cas par cas en fonction de l'évolution de la fonction hépatique, en tenant compte de l'état de santé du patient, de sa tolérance aux corticostéroïdes et du risque de symptômes de sevrage.

Si les corticostéroïdes sont contre-indiqués, un autre traitement immunosuppresseur peut être envisagé. Il est recommandé de mettre en place une consultation pluridisciplinaire impliquant un hépatologue, afin d'adapter au mieux l'alternative aux corticostéroïdes et la surveillance à l'état du patient. Les médecins doivent également envisager l'arrêt des corticostéroïdes si ces derniers sont inefficaces ou non tolérés. L'expérience de l'utilisation d'autres immunosuppresseurs est limitée (voir rubrique 4.8). Si le taux d'ALAT ne s'est pas amélioré malgré 4 semaines de corticothérapie à la dose maximale et s'il est supérieur à $3 \times$ LSN, d'autres immunosuppresseurs peuvent être envisagés, de même que des examens supplémentaires pour rechercher d'autres causes d'élévation du taux d'ALAT.

Des investigations sont en cours afin de déterminer la corticothérapie optimale.

Il convient d'évaluer l'éligibilité du patient à recevoir des corticostéroïdes, si cela s'avérait nécessaire, pendant une période de temps prolongée. Il convient également de s'assurer que les risques associés au schéma thérapeutique décrit sont susceptibles d'être acceptables pour le patient concerné.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion de valoctogène roxaparavec peuvent se manifester de diverses façons (manifestations cutanées, muqueuses, respiratoires, gastro-intestinales et cardiovasculaires, fièvre) et peuvent nécessiter une réduction du débit de la perfusion, une interruption de la perfusion, une intervention pharmacologique et une observation prolongée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Les patients doivent être surveillés, pendant et après la perfusion, afin de détecter d'éventuelles réactions à la perfusion (voir rubrique 4.8). Il est conseillé au patient lors de sa sortie de consulter un médecin en cas de nouvelle réaction ou de réaction récurrente.

Risque d'évènements thrombotiques

Une augmentation de l'activité du facteur VIII peut contribuer à un risque multifactoriel individuel d'évènements thrombotiques artériels et veineux pour le patient. On ne dispose d'aucune expérience chez des patients ayant des antécédents pertinents d'évènements thromboemboliques/thrombotiques artériels ou veineux ou des antécédents connus de thrombophilie.

Certains patients ont présenté des élévations de l'activité du facteur VIII à des taux supérieurs à la LSN (voir rubrique 4.8).

Avant et après l'administration de valoctogène roxaparavec, les facteurs de risque de thrombose et les facteurs de risque cardiovasculaires généraux doivent être évalués chez les patients. Selon l'activité du facteur VIII atteinte, les patients doivent être conseillés en tenant compte de leur état de santé. Les patients doivent consulter immédiatement un médecin s'ils observent des signes ou des symptômes pouvant indiquer un évènement thrombotique.

Mesures contraceptives liées à l'élimination de l'ADN transgénique dans le sperme

Il convient d'informer les patients de sexe masculin qu'il est nécessaire qu'eux-mêmes et leurs partenaires de sexe féminin en âge de procréer aient recours à des mesures contraceptives (voir rubrique 4.6)

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

L'expérience fait défaut en ce qui concerne le don de sang, d'organes, de tissus et de cellules en vue d'une transplantation après une thérapie génique à base de vecteur d'AAV. Par conséquent, les patients traités par ce médicament ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus, ni de cellules à des fins de greffe. Ces informations figurent sur la carte du patient qui doit lui être remise après le traitement.

Patients immunodéprimés

Aucun patient immunodéprimé, y compris des patients recevant un traitement immunosuppresseur dans les 30 jours précédant la perfusion de valoctogène roxaparavec, n'a été inclus dans les études cliniques pré-enregistrement. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ces patients. L'utilisation chez les patients immunodéprimés est basée sur le jugement du prescripteur, en tenant compte de l'état de santé général du patient et de la possibilité de recourir à une corticothérapie après le traitement par valoctogène roxaparavec.

Patients VIH positifs

Seuls quelques patients infectés par le VIH ont été traités par le valoctogène roxaparavec dans le cadre des études cliniques. Parmi eux, un patient a présenté une élévation des enzymes hépatiques suggérant une interaction avec l'éfavirenz utilisé dans son protocole de traitement contre le VIH. Compte tenu du risque d'hépatotoxicité et/ou d'effet sur l'expression du facteur VIII, le traitement antirétroviral existant d'un patient infecté par le VIH doit être évalué attentivement avant l'instauration du traitement et après le traitement par le valoctogène roxaparavec. Le médecin traitant l'infection par le VIH doit être consulté afin de déterminer si un protocole antirétroviral moins hépatotoxique pourrait être disponible et convenir au patient, et s'il est indiqué et si cela est possible, faire passer le patient sous ce nouveau protocole antirétroviral (voir rubrique 4.5).

Patients atteints d'infections actives

On ne dispose d'aucune expérience de l'administration de ROCTAVIAN à des patients présentant des infections aiguës (telles que des infections respiratoires aiguës ou une hépatite aiguë) ou chroniques non contrôlées (telles qu'une hépatite B chronique évolutive). Il est possible que de telles infections affectent la réponse au valoctogène roxaparavec et réduisent son efficacité et/ou provoquent des effets indésirables. Par conséquent, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant de telles infections (voir rubrique 4.3). En présence de signes ou de symptômes d'infections actives aiguës ou chroniques non contrôlées, le traitement doit être différé jusqu'à ce que l'infection soit résolue ou contrôlée.

Patients ayant développé des inhibiteurs du facteur VIII, surveillance des inhibiteurs

Les patients qui développent ou ont développé des inhibiteurs (anticorps neutralisants) du facteur VIII ont été exclus de la participation aux études cliniques. On ignore si, ou dans quelle mesure, de tels inhibiteurs affectent la sécurité ou l'efficacité du valoctogène roxaparavec.

Aucun patient n'avait développé d'inhibiteurs du facteur VIII à aucun des points temporels où ils ont été évalués après la perfusion.

ROCTAVIAN n'est pas indiqué pour une utilisation chez des patients ayant des antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII.

Après administration de valoctogène roxaparavec, les patients doivent être surveillés afin de déceler par des observations cliniques et des tests de laboratoire appropriés, le développement éventuel d'inhibiteurs du facteur VIII.

Utilisation de concentrés de facteur VIII ou d'agents hémostatiques après le traitement par valoctocogène roxaparvovec

Après administration de valoctocogène roxaparvovec :

- les concentrés de facteur VIII/agents hémostatiques doivent être utilisés en cas d'interventions invasives, d'interventions chirurgicales, de traumatismes ou de saignements, conformément aux recommandations thérapeutiques actuelles de prise en charge de l'hémophilie et en fonction du niveau de l'activité du facteur VIII du patient à ce moment-là.
- si le niveau d'activité du facteur VIII du patient est constamment inférieur à 5 UI/dL et si le patient a présenté des épisodes de saignements spontanés récurrents, les médecins doivent envisager l'utilisation de concentrés de facteur VIII/d'agents hémostatiques pour limiter de tels épisodes, conformément aux recommandations thérapeutiques actuelles de prise en charge de l'hémophilie. Les articulations cibles doivent être traitées conformément aux recommandations thérapeutiques pertinentes.

Traitement répété et impact sur d'autres thérapies médiées par un AAV

On ignore encore si, ou dans quelles conditions, le traitement par valoctocogène roxaparvovec peut être répété, et dans quelle mesure les anticorps présentant une réaction croisée pourraient interagir avec les capsides des vecteurs d'AAV utilisés dans d'autres thérapies géniques et potentiellement affecter leur efficacité.

Risque de malignité suite à l'intégration du vecteur

Une analyse des sites d'intégration a été réalisée sur des échantillons hépatiques de 5 patients traités par ROCTAVIAN dans des études cliniques. Les échantillons ont été prélevés environ 0,5 à 4,1 ans après administration. L'intégration du vecteur dans l'ADN génomique humain a été observée dans tous les échantillons.

ROCTAVIAN peut également s'insérer dans l'ADN d'autres cellules du corps humain (comme observé dans des échantillons d'ADN de la glande parotide prélevés chez un patient traité par ROCTAVIAN dans une étude clinique). La pertinence clinique des événements d'intégration individuels n'est pas connue à cette date, mais il est reconnu que ces cas pourraient contribuer à un risque de malignité (voir rubrique 5.3).

À ce jour, aucun cas de malignité associée au traitement par ROCTAVIAN n'a été rapporté. En cas de survenue d'une malignité, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être contacté afin d'obtenir des instructions sur la collecte d'échantillons du patient pour l'analyse des sites d'intégration.

Suivi à long terme

Il est attendu que les patients soient inscrits dans un registre de suivi des patients hémophiles pendant 15 ans, afin de mieux comprendre l'efficacité et la sécurité à long terme de cette thérapie génique.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 29 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Avant l'administration de valoctocogène roxaparvovec, les médicaments pris par le patient doivent être passés en revue afin de déterminer s'ils doivent être modifiés pour prévenir les risques d'interactions prévues décrites dans cette rubrique.

Les médicaments concomitants du patient doivent être surveillés après administration de valoctocogène roxaparavec, en particulier au cours de la première année, et la nécessité de modifier les médicaments concomitants, en fonction du statut et du risque hépatiques du patient doit être évaluée. Lorsqu'un nouveau médicament est instauré, une surveillance étroite des taux d'ALAT et de facteur VIII (toutes les semaines à toutes les deux semaines le premier mois, par ex.) est recommandée pour évaluer ses effets potentiels sur ces deux taux.

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée.

Isotrétinoïne

Une diminution de l'activité du facteur VIII sans élévation du taux d'ALAT a été détectée chez un patient après le début d'un traitement par isotrétinoïne systémique, après la perfusion de valoctocogène roxaparavec ; l'activité du facteur VIII était de 75 UI/dL à la semaine 60 et a diminué transitoirement à un taux < 3 UI/dL à la semaine 64, après l'initiation de l'isotrétinoïne. Après l'interruption de l'isotrétinoïne (à la semaine 72), l'activité du facteur VIII était remontée à 46 UI/dL à la semaine 122. L'isotrétinoïne peut moduler l'expression de certains gènes. L'isotrétinoïne n'est pas recommandée chez les patients qui bénéficient de ROCTAVIAN, car elle peut affecter l'expression du facteur VIII. L'utilisation de traitements ne contenant pas d'isotrétinoïne doit être envisagée.

Médicaments ou substances hépatotoxiques

L'expérience de l'utilisation de ce médicament chez les patients recevant un des médicaments hépatotoxiques ou utilisant des substances hépatotoxiques est limitée. La sécurité et l'efficacité du valoctocogène roxaparavec n'ont pas été établies dans ces circonstances (voir rubrique 4.4).

Un patient VIH positif traité par un protocole antirétroviral composé d'éfavirenz, de lamivudine et de ténofovir a présenté des élévations asymptomatiques de grade 3 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des taux d'ALAT, d'ASAT et de GGT ($> 5,0 \times \text{LSN}$) et une élévation de grade 1 du taux de bilirubine sérique ($> \text{LSN}$ et jusqu'à $1,5 \times \text{LSN}$) à la semaine 4, suggérant une interaction avec l'éfavirenz (voir rubrique 4.4). La réaction n'a pas répondu à une corticothérapie mais a répondu à l'arrêt de l'éfavirenz et a été résolue après la modification de son protocole thérapeutique antirétroviral, duquel l'éfavirenz a été supprimé. Le patient est ensuite repassé à une utilisation prophylactique de concentrés de facteur VIII/d'agents hémostatiques.

Avant d'administrer du valoctocogène roxaparavec à des patients recevant des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou utilisant des agents hépatotoxiques (y compris alcool, produits à base de plantes et compléments alimentaires potentiellement hépatotoxiques) et pour décider de l'acceptabilité de tels agents après un traitement par valoctocogène roxaparavec, les médecins doivent tenir compte du fait qu'ils peuvent réduire l'efficacité du valoctocogène roxaparavec et augmenter le risque de réactions hépatiques plus graves, en particulier dans l'année qui suit l'administration de valoctocogène roxaparavec (voir rubrique 4.4).

Interactions avec des agents pouvant réduire ou augmenter les concentrations plasmatiques de corticostéroïdes

Les agents qui peuvent réduire ou augmenter la concentration plasmatique de corticostéroïdes (par ex. agents qui induisent ou inhibent le cytochrome P450 3A4) peuvent diminuer l'efficacité de la corticothérapie ou augmenter ses effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Vaccinations

Avant la perfusion de valoctocogène roxaparavec, s'assurer que les vaccinations du patient sont à jour. Il peut être nécessaire d'ajuster le calendrier de vaccination du patient en fonction du traitement immunomodulateur concomitant (voir rubrique 4.4). Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients sous traitement immunomodulateur.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Aucune étude embryofœtale/de fertilité dédiée n'a été conduite chez l'animal afin d'établir si l'utilisation chez les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse pourrait être délétère pour le nouveau-né (risque théorique d'intégration du vecteur viral dans les cellules du fœtus par transmission verticale). De plus, aucune donnée n'est disponible pour recommander une durée spécifique de prise des mesures contraceptives chez les femmes en âge de procréer. Par conséquent, ROCTAVIAN n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Contraception après administration à des hommes

Dans les études cliniques, après administration de ROCTAVIAN, l'ADN du transgène était temporairement détectable dans le sperme (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Pendant les 6 mois qui suivent l'administration de ROCTAVIAN,

- les patients traités en âge de procréer et leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent éviter ou différer une grossesse en utilisant une contraception à double barrière, et
- les hommes ne doivent pas donner leur sperme.

Grossesse

On ne dispose pas d'expérience en ce qui concerne l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec ROCTAVIAN. On ignore si ce médicament peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. ROCTAVIAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le valoctogène roxaparavec est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. ROCTAVIAN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude clinique ou non clinique n'a été menée pour évaluer l'effet du valoctogène roxaparavec sur la fertilité (se reporter à Contraception après administration à des hommes).

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

La perfusion de valoctogène roxaparavec peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables potentiels tels que pré-syncope temporaire, sensations vertigineuses, fatigue et céphalées étant survenus peu après administration de valoctogène roxaparavec, il convient de conseiller aux patients d'user de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines tant qu'ils ne sont pas certains que ce médicament ne peut pas leur nuire (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents de ROCTAVIAN ont été des augmentations des taux d'ALAT (80 %) et d'ASAT (67 %), du LDL (54 %), des nausées (37 %) et des céphalées (35 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont basés sur un total de 141 patients des études 270-201 et 270-301, qui ont tous reçu une dose de 6×10^{13} vg/kg (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes corporels MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont classées comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des effets indésirables du valoctogène roxaparavec

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Symptômes de type grippe	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Niveaux d'activité du facteur VIII supérieurs à la LSN ^a	Très fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité ^b	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Sensation vertigineuse ^b	Fréquent
	Prodromes de syncope ^b	Peu fréquent
Affections cardiaques	Pression artérielle augmentée ^b	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^b	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale, diarrhée	Très fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
Affections hépatobiliaires ^c	ALAT augmentée, ASAT augmentée, GGT augmentée, bilirubine augmentée et LDH augmentée	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^d , prurit ^b	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	CPK augmentée	Très fréquent
	Myalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^e	Très fréquent
	Réaction liée à la perfusion ^f	Fréquent

^a Au moins un cas d'activité du facteur VIII > 170 UI/dL (LSN du dosage CS utilisée) ou > 150 UI/dL (LSN du dosage OS utilisée). Voir Description de certains effets indésirables.

^b Considéré(e) comme un effet indésirable uniquement pendant les 48 heures qui suivent la perfusion.

^c Reflète les anomalies biologiques supérieures à la LSN.

^d Le rash inclut le rash maculopapuleux et l'urticaire.

^e La fatigue inclut la léthargie et le malaise.

^f Les réactions liées à la perfusion incluent les manifestations cutanées, au niveau des muqueuses, des voies respiratoires (incluant urticaire, prurit, rash maculopapuleux, éternuement, toux, dyspnée, rhinorrhée, écoulement oculaire et picotements de la gorge), manifestations gastro-intestinales (incluant nausée et diarrhée), manifestations cardiovasculaires (incluant pression artérielle augmentée, hypotension, tachycardie et prodromes de syncope) et manifestations musculo-squelettiques (incluant myalgie et dorsalgie), ainsi que fièvre, rigidité et frissons.

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Onze patients (8 % ; 11/141) ont présenté une ou plusieurs des réactions liées à la perfusion suivantes, avec des symptômes pendant la perfusion ou dans les 6 heures après la fin de celle-ci : manifestations cutanées, au niveau des muqueuses, des voies respiratoires (incluant urticaire, prurit, rash maculopapuleux, éternuement, toux, dyspnée, rhinorrhée, écoulement oculaire et picotements de la gorge), manifestations gastrointestinales (incluant nausée et diarrhée), manifestations cardiovasculaires (incluant pression artérielle augmentée, hypotension, tachycardie et prodromes de syncope) et manifestations musculo-squelettiques (incluant myalgie et dorsalgie), ainsi que fièvre, rigidité et frissons. Le délai médian de survenue était d'une heure (plage : 0,25, 5,87) à partir du début de la perfusion, et la durée médiane était d'une heure. Quatre patients ont présenté des réactions pendant la perfusion. Trois de ces patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité de grade 3 (CTCAE) et une interruption temporaire de la perfusion a été requise, suivie de la reprise à un débit plus bas. Tous les patients qui ont présenté des réactions liées à la perfusion ont terminé leur perfusion. Sept des 11 patients ont reçu un ou plusieurs des médicaments suivants : des antihistaminiques systémiques, une corticothérapie et/ou des antiémétiques. En outre, 1 patient a reçu des liquides intraveineux et de l'adrénaline. Tous les cas de réactions liées à la perfusion ont guéri sans séquelles.

Anomalies des tests biologiques hépatiques

Le tableau 5 décrit les anomalies des tests biologiques hépatiques après administration de ROCTAVIAN. Les augmentations du taux d'ALAT sont mieux caractérisées, car elles peuvent s'accompagner d'une activité du facteur VIII diminuée et témoigner de la nécessité d'instaurer une corticothérapie (voir rubrique 4.4).

Tableau 5 : Anomalies des tests biologiques hépatiques chez les patients ayant reçu 6×10^{13} vg/kg de ROCTAVIAN dans les études 270-201 et 270-301

	Nombre de patients (%) N = 141
Augmentations du taux d'ALAT > LSN	113 (80 %)
Grade 2 CTCAE ^a	28 (20 %)
Grade 3 CTCAE ^b	12 (9 %)
Augmentations du taux d'ASAT > LSN^c	95 (67 %)
Grade 2 CTCAE ^a	15 (11 %)
Grade 3 CTCAE ^b	9 (6 %)
Augmentations du taux de GGT > LSN^c	19 (13 %)
Grade 2 CTCAE ^a	1 (1 %)
Grade 3 CTCAE ^b	1 (1 %)
Augmentations du taux de bilirubine > LSN^{c,d}	17 (12 %)
Grade 2 CTCAE ^e	5 (4 %)
Augmentations du taux de LDH > LSN	76 (54 %)

^a Grade 2 CTCAE : > 3,0 et jusqu'à 5,0 × LSN

^b Grade 3 CTCAE : > 5,0 × LSN

^c Les valeurs post-inclusion sont basées sur le grade CTCAE le plus élevé

^d Aucun patient n'a présenté d'élévations de grade 3 CTCAE

^e Grade 2 CTCAE : > 1,5 et jusqu'à 3,0 × LSN

Augmentations du taux d'ALAT

La majorité des augmentations du taux d'ALAT au-dessus de la LSN (50 %) sont survenues dans les 26 premières semaines ; 34 % des augmentations du taux d'ALAT sont survenues entre les semaines 27 et 52 et 16 % sont survenues plus de 52 semaines après l'administration. La durée médiane des augmentations du taux d'ALAT au-dessus de la LSN était de 2 semaines. Quatre-vingt-onze des 141 patients (65 %) ont présenté deux épisodes ou plus d'augmentations du taux d'ALAT au-dessus de la LSN.

Douze patients (9 %) ont présenté des élévations du taux d'ALAT de grade 3 (15 épisodes au total). La plage des élévations du taux d'ALAT de grade 3 allait de 216 UI/dL à 623 UI/dL. La majorité des élévations du taux d'ALAT de grade 3 (73 %) sont survenues dans les 26 premières semaines, 3 (20 %) sont survenues entre les semaines 27 et 52 et 1 (7 %) est survenue plus de 52 semaines après l'administration. Toutes les élévations du taux d'ALAT de grade 3 ont guéri avec des corticostéroïdes, y compris 2 patients qui ont reçu de la méthylprednisolone IV.

Chez les patients qui ont présenté des augmentations du taux d'ALAT au-dessus de la LSN, le délai médian (plage) avant la réduction initiale du taux d'ALAT (définie comme la première diminution d'au moins 10 U/L ou par un taux d'ALAT \leq LSN) après une nouvelle corticothérapie ou l'augmentation de la dose de corticostéroïde était de 8 jours (2, 71).

Utilisation d'immunosuppresseurs pour prévenir ou limiter les élévations du taux d'ALAT

Dans l'étude 270-301, 106 des 134 patients (79 %) ont reçu une corticothérapie (prednisone ou prednisolone) en réponse à des élévations du taux d'ALAT, débutée dans un délai médian de 8 semaines après l'administration de ROCTAVIAN. La majorité de ces patients (93 % ; 99 sur 106) ont débuté une corticothérapie dans les 26 premières semaines, 6 patients (4 %) l'ont débutée entre les semaines 26 et 52 et 1 patient après 52 semaines. La plage du délai d'initiation de la corticothérapie a été guidée par la variabilité dans le temps de la première élévation du taux d'ALAT parmi les patients et par les différences de critères définissant le taux d'ALAT seuil pour l'instauration de la corticothérapie qui ont évolué au cours de l'étude. La durée médiane (plage) totale de l'utilisation de corticostéroïdes (y compris un renouvellement du traitement) était de 33 semaines (plage : 3 - 86). Une corticothérapie prolongée a également été observée chez des patients qui ne parvenaient pas à un taux de facteur VIII > 5 UI/dL (faibles répondeurs). L'allongement de la durée de la corticothérapie n'a pas conduit à un bénéfice significatif pour les taux de facteur VIII (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude 270-301, les patients ont reçu des immunosuppresseurs (AIS) autres que la prednisone ou la prednisolone, du fait de leur incapacité à tolérer les corticostéroïdes ou de l'inefficacité des corticostéroïdes. Dix-sept patients (13 %) avaient des taux d'ALAT supérieurs à la LSN avant de recevoir des AIS. Ces traitements se composaient d'un ou plusieurs des médicaments suivants : tacrolimus, mycophénolate et budésone. La méthylprednisolone IV a été administrée chez 2 patients pour des élévations des taux d'ALAT de grade 3.

Activité du facteur VIII supérieure à la LSN

Au moins un cas d'activité du facteur VIII supérieure à la LSN a été observé dans les études 270-301 et 270-201 (voir tableau 6 et rubrique 4.4). Deux patients ont présenté des taux de facteur VIII transitoires supérieurs à la limite de quantification des dosages (> 463 UI/dL pour le dosage CS et > 500 UI/dL pour le dosage OS). Un patient a reçu de l'énoxaparine pour la prophylaxie antithromboembolie veineuse basée sur le facteur de risque propre à ce patient. Quatre des 38 patients (11 %) de l'étude 270-301 avaient toujours des taux de facteur VIII supérieurs à la LSN au moment de la clôture du recueil des données, ce qui n'a pas été le cas des patients de l'étude 270-201.

Tableau 6 : Taux de facteur VIII supérieurs à la LSN^a

	Étude 270-301 Population ITT (N = 134)		Étude 270-201 Cohorte 6 × 10 ¹³ vg/kg (N = 7)	
	OS	CS	OS	CS
Proportion de patients n (%)	38 (28 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Délai avant la première mesure du taux de facteur VIII > LSN (semaines)				
Moyenne (ÉT)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Médiane (plage)	13,4 (6,1 ; 44,1)	18,1 (8,3 ; 29,1)	20,1 (15,3 ; 34,1)	24,7 (21,3 ; 28,1)
Durée des mesures du taux de facteur VIII > LSN (semaines)				
Moyenne (ÉT)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Médiane (plage)	11,8 (0,7 ; 97,7)	13,5 (0,7 ; 62,9)	31,2 (2,3 ; 74,6)	2,4 (2,0 ; 2,7)

^a LSN > 150 UI/dL pour le dosage OS et LSN > 170 UI/dL pour le dosage CS

Immunogénicité

Dans les études 270-201 et 270-301, tous les patients recevant le traitement devaient avoir un dépistage d'anticorps anti-AAV5 négatif et d'inhibiteurs du facteur VIII négatif (< 0,6 UB) avec la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen après au moins 150 jours d'exposition à une thérapie de remplacement du facteur VIII au moment de l'inclusion (voir rubriques 4.1 et 4.4).

Au moment de la clôture du recueil des données, aucun patient n'avait, à la suite de la perfusion de ROCTAVIAN, développé d'inhibiteurs du facteur VIII à aucun des points temporels où ils ont été évalués après la perfusion.

Tous les patients sont devenus séropositifs pour les anticorps anti-AAV5 dans les 8 semaines qui ont suivi l'administration. Les titres moyens d'anticorps anti-AAV5 totaux ont atteint leur maximum 36 semaines après l'administration et sont restés stables jusqu'à la dernière mesure.

Les réponses immunitaires cellulaires contre la capsid de l'AAV5 et contre le transgène facteur VIII ont été testées par le dosage IFN-γ ELISpot chez les patients traités par ROCTAVIAN. Des réponses immunitaires cellulaires spécifiques de la capsid de l'AAV5 ont été détectées à partir de la semaine 2 suivant l'administration de la dose et ont souvent diminué ou sont redevenues négatives au cours des 52 premières semaines chez la majorité des patients pour lesquels des données étaient disponibles. Les réponses immunitaires cellulaires spécifiques de la capsid de l'AAV5 étaient associées à des valeurs moyennes plus élevées des taux d'ALAT aux points temporels correspondants où elles ont été évaluées.

Moins de sujets ont présenté des réponses spécifiques du facteur VIII, qui étaient souvent sporadiques, détectées lors d'une seule mesure et redevenaient négatives chez la plupart des patients. Aucune association entre la réponse immunitaire cellulaire contre le facteur VIII et les mesures du taux d'ALAT ou de l'activité du facteur VIII n'a pu être détectée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de cas de perfusion accidentelle d'un volume de dose trop élevé. S'il est considéré comme nécessaire, le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et destiné au maintien des fonctions vitales. L'administration de doses supérieures aux recommandations peut conduire à des niveaux d'activité du facteur VIII augmentés et peut être théoriquement associée à un risque accru d'évènements thrombotiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : <non encore attribué>, code ATC: <non encore attribué>

Mécanisme d'action

Le valoctogène roxaparvovec est un vecteur de thérapie génique dérivé du virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5), qui exprime la variante SQ dépourvue du domaine B d'un facteur VIII de coagulation recombinant humain (hFVIII-SQ), sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie. Le facteur hFVIII-SQ exprimé remplace le facteur VIII de coagulation déficitaire nécessaire à une hémostase efficace. Après la perfusion de valoctogène roxaparvovec, l'ADN du vecteur est traité *in vivo* pour former des transgènes épisomiques pleine longueur qui persistent sous des formes stables d'ADN permettant la production à long terme du facteur hFVIII-SQ.

Effets pharmacodynamiques

L'effet pharmacodynamique du valoctogène roxaparvovec a été évalué par le dosage des niveaux d'activité du facteur VIII circulant (voir la sous-rubrique « Efficacité et sécurité cliniques » ci-après).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'une perfusion intraveineuse unique à la dose de 6×10^{13} vg/kg de valoctogène roxaparvovec a été évaluée dans une étude de phase III ouverte à un seul bras (étude 270-301) conduite chez des hommes adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'hémophilie A sévère (activité résiduelle du facteur VIII ≤ 1 UI/dL). Les patients avaient été traités par une thérapie de remplacement prophylactique du facteur VIII pendant au moins 12 mois avant leur entrée dans l'étude et exposés à des concentrés de facteur VIII.

L'étude excluait les patients atteints d'une infection active par le virus de l'hépatite B ou C, d'une fibrose significative objectivée par une biopsie du foie antérieure (stade 3 ou 4 sur l'échelle de Batts-Ludwig ou équivalent), d'une cirrhose hépatique connue ou ayant des antécédents d'affection maligne hépatique. À l'exception d'un taux de bilirubine totale élevé chez 2 patients atteints de la maladie de Gilbert, les taux d'ALAT, d'ASAT, de GGT, de bilirubine et de phosphatase alcaline étaient normaux ou inférieurs à $1,25 \times$ LSN dans l'étude 270-301. Des anticorps anti-AAV5 détectables lors de la sélection, une infection active et/ou des antécédents d'évènements thrombotiques/thromboemboliques artériels ou veineux (en dehors des thromboses associées au cathéter) ou une thrombophilie connue étaient des critères d'exclusion dans l'étude 270-301. Les patients immunodéprimés (y compris les patients sous médicament immunosuppresseur) étaient exclus. Voir rubrique 4.4.

Dans l'étude 270-301, 134 patients (population en intention de traiter ; ITT), âgés de 18 à 70 ans (médiane : 30 ans ; 1 patient (0,7 %) était âgé de ≥ 65 ans), ont reçu une dose de 6×10^{13} vg/kg de ROCTAVIAN et ont été suivis sur une période allant de 66 à 197 semaines (moyenne : 122 semaines). 72 % de la population était de race blanche (96 patients), 14 % de race asiatique (19 patients), 11 % de race noire (15 patients) et 3 % classée comme autre ou non précisée. Cent trente-deux (132) patients étaient VIH négatifs (population en intention de traiter modifiée ; mITT). Cent douze (112) patients ont préalablement participé à une étude non interventionnelle (NIS) au cours de laquelle des données prospectives de référence ont été collectées pendant au moins 6 mois avant le recrutement dans l'étude 270-301. Cent six des 134 patients ont débuté une corticothérapie uniquement en réponse à une élévation de leur taux d'ALAT (généralement à une dose initiale de 60 mg/jour progressivement diminuée par la suite) ; voir rubrique 4.8.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation de l'activité du facteur VIII entre l'inclusion et la semaine 104 après la perfusion de ROCTAVIAN (imputée à 1 UI/dL), mesurée par le dosage CS. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la variation par rapport à l'inclusion du TSA nécessitant l'utilisation de facteur VIII exogène et l'utilisation annualisée de facteur VIII exogène dans la période post-prophylaxie par facteur VIII.

Activité du facteur VIII

L'évolution dans le temps des niveaux d'activité du facteur VIII (UI/dL) après la perfusion de ROCTAVIAN mesurés par les dosages CS et OS est présentée dans le tableau 7. Les tests de laboratoire centraux suivants ont été utilisés dans des études cliniques : acide ellagique pour la méthode OS (des résultats similaires ont été obtenus pour la silice et le kaolin) et facteur IX bovin pour la méthode CS (des résultats similaires ont été obtenus pour le facteur IX humain). Le profil dans le temps de l'activité du facteur VIII est généralement caractérisé par une réponse triphasique, avec une augmentation rapide au cours des 6 premiers mois, suivie d'une diminution initiale, puis d'une diminution plus progressive.

Tableau 7 : Évolution dans le temps des niveaux d'activité du facteur VIII (UI/dL) chez des patients souffrant d'hémophilie A sévère^a (population ITT ; N = 134)

Point temporel	Patients (n)	Niveau d'activité du facteur VIII (UI/dL) ^b	
		CS	OS
Mois 6	134		
Moyenne (ÉT)		52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Médiane (plage)		38,1 (0 ; 367,3)	60,5 (1,8 ; 483,9)
Mois 12	134		
Moyenne (ÉT)		42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Médiane (plage)		23,9 (0 ; 231,2)	40,2 (0 ; 311,1)
Mois 18	134		
Moyenne (ÉT)		26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Médiane (plage)		13,2 (0 ; 167,9)	21,4 (0 ; 232,2)
Mois 24	134		
Moyenne (ÉT)		22,7 (32,8)	35,6 (47,0)
Médiane (plage)		11,7 (0 ; 187,1)	21,4 (0 ; 271,3)
Mois 36	19		
Moyenne (ÉT)		15,2 (20,4)	24,6 (29,6)
Médiane (plage)		8,4 (0 ; 62,2)	15,0 (0 ; 93,4)

^a Patients ayant un taux de facteur VIII résiduel ≤ 1 UI/dL selon les antécédents médicaux.

^b Basé sur les mesures de l'activité médiane du facteur VIII effectuées au cours des semaines 23 à 26 du mois 6, des semaines 49 à 52 du mois 12, dans une fenêtre de 4 semaines autour de la semaine 76 du mois 18, une fenêtre de 4 semaines autour de la semaine 104 du mois 24 et à la semaine 156 du mois 36.

La proportion de patients parvenant à des seuils d'activité du facteur VIII par an est présentée dans le tableau 8, par dosage CS et OS. La majorité des patients (95 %) qui atteignent des taux de facteur VIII ≥ 5 UI/dL les maintiennent 5 mois après la perfusion.

Tableau 8 : Patients atteignant des seuils d'activité du facteur VIII dans l'étude 270-301 par an (population ITT ; N = 134)

Seuil d'activité du facteur VIII atteint par dosage ^a	Année 1 N = 134 n (%)	Année 2 N = 134 n (%)	Année 3 N = 19 n (%)
CS			
> 150 UI/dL	7 (5 %)	2 (1 %)	0 (0 %)
40 - \leq 150 UI/dL	42 (31 %)	18 (13 %)	3 (16 %)
15 - < 40 UI/dL	46 (34 %)	35 (26 %)	1 (5 %)
5 - < 15 UI/dL	23 (17 %)	46 (34 %)	8 (42 %)
3 - < 5 UI/dL	3 (2 %)	13 (10 %)	2 (11 %)
< 3 UI/dL ^b	13 (10 %)	20 (15 %)	5 (26 %)
OS			
> 150 UI/dL	13 (10 %)	5 (4 %)	0 (0 %)
40 - \leq 150 UI/dL	55 (41 %)	30 (22 %)	4 (21 %)
15 - < 40 UI/dL	43 (32 %)	47 (35 %)	6 (32 %)
5 - < 15 UI/dL	13 (10 %)	32 (24 %)	4 (21 %)
1 - < 5 UI/dL	8 (6 %)	12 (9 %)	2 (11 %)
< 1 UI/dL ^b	2 (1 %)	8 (6 %)	3 (16 %)

^a Basé sur les mesures de l'activité médiane du facteur VIII effectuées au cours des semaines 49 à 52 de la 1^{re} année, dans une fenêtre de 4 semaines autour de la semaine 104 de la 2^e année et une fenêtre de 6 semaines autour de la semaine 156 de la 3^e année.

^b 3 UI/dL est la limite inférieure de quantification du dosage CS utilisé et 1 UI/dL la limite inférieure de quantification du dosage OS utilisé.

Taux de saignements annualisés (TSA) et utilisation de facteur VIII exogène annualisée

Le tableau 9 décrit les résultats du TSA et de l'utilisation de facteur VIII exogène après le traitement par ROCTAVIAN dans l'étude 270-301 pour les patients auparavant recrutés dans l'étude non interventionnelle.

Tableau 9 : TSA et utilisation de facteur VIII annualisée à l'inclusion et après une prophylaxie par facteur VIII

		Étude 270-301	
		Patients de l'étude non interventionnelle (NIS) N = 112	
		Inclusion	Période post-prophylaxie par facteur VIII
Durée du recueil des données (semaine)	Moyenne (ÉT)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Médiane (plage)	32,9 (26 ; 68)	105,6 (91 ; 143)
TSA (saignements/an) pour les saignements traités par un facteur VIII exogène de remplacement			
Global^a	Moyenne (ÉT)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Médiane (plage)	2,8 (0 ; 33,1)	0 (0 ; 17,3)
	Variation par rapport à l'inclusion		
	Moyenne (ÉT) IC à 95 %		-4,1 (6,6) -5,3 ; -2,9

		Étude 270-301	
		Patients de l'étude non interventionnelle (NIS) N = 112	
		Inclusion	Période post-prophylaxie par facteur VIII
	Patients avec 0 saignement	32 %	74 %
Saignements articulaires	Moyenne (ÉT)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Médiane (plage)	1,4 (0 ; 23,1)	0 (0 ; 12,3)
	Patients avec 0 saignement	44 %	83 %
Saignements des articulations ciblées^b	Moyenne (ÉT)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Médiane (plage)	0 (0 ; 9,2)	0 (0 ; 3,2)
	Patients avec 0 saignement	88 %	96 %
Saignements spontanés	Moyenne (ÉT)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Médiane (plage)	0 (0 ; 21,3)	0 (0 ; 12,8)
	Patients avec 0 saignement	55 %	83 %
Utilisation de facteur VIII annualisée			
Taux de perfusions (perfusions/an)	Moyenne (ÉT)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Médiane (plage)	128,6 (39,5 ; 363,8)	0 (0 ; 59,8)
	Variation par rapport à l'inclusion		
	Moyenne (ÉT)	-133,3 (52,0)	
	IC à 95 %	-143,0 ; -123,5	
Taux d'utilisation (UI/kg/an)	Moyenne (ÉT)	3 961 (1 751)	70 (209)
	Médiane (plage)	3 754 (1 296 ; 11 251)	0 (0 ; 1 480)
	Variation par rapport à l'inclusion		
	Moyenne (ÉT)	-3 891 (1 761)	
	IC à 95 %	-4 221 ; -3 562	
Patients avec zéro perfusion de facteur VIII		0 %	61 %

^a Saignements dus à une intervention chirurgicale/des procédures non inclus.

^b Les articulations ciblées à l'inclusion, évaluées par l'investigateur, ont été identifiées lors de la visite de sélection.

Chez les patients (population ITT) de l'étude 270-301, le TSA pour les saignements traités par facteur VIII exogène de remplacement [saignements médians (plage) : 0 (0 ; 27,3) par an] et l'utilisation de facteur VIII annualisée [perfusions médianes (plage) : 0 (0 ; 50,7) par an] étaient similaires à ceux des patients auparavant recrutés dans l'étude NIS décrite dans le tableau 9 pour la période de post-prophylaxie par facteur VIII après le traitement par ROCTAVIAN. Le délai médian (plage) avant l'interruption de l'utilisation prophylactique de concentrés de facteur VIII était de 4 semaines (0,1 à 16,7), 131 des 134 patients l'ayant interrompue dans les 8 semaines.

Cent-vingt-huit des 134 patients (96 %) n'ont pas eu besoin de prophylaxie post-ROCTAVIAN ; six patients ont repris une utilisation prophylactique continue de facteur VIII/d'autres agents hémostatiques (plage : 58 ; 165 semaines).

Effet à long terme

Les données sur la durabilité du traitement sont encore limitées à ce stade. Au moins 2 ans de données de durabilité sont disponibles dans l'étude 270-301. En outre, 5 ans de données de suivi sont disponibles pour 7 patients recevant la dose recommandée de 6×10^{13} vg/kg dans l'étude 270-201 et les patients ont continué à présenter une réponse cliniquement significative au traitement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ROCTAVIAN dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hémophilie A (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 quantités totales d'ADN du vecteur (valoctocogène roxaparvovec) retrouvées dans divers tissus (évalués dans des études non cliniques), dans le sang et les matrices d'élimination ont été déterminées par amplification en chaîne par polymérase (PCR, polymerase chain reaction) quantitative (qPCR). Ce test est sensible à l'ADN du transgène/du vecteur, y compris aux fragments d'ADN dégradé. Il n'indique pas si de l'ADN est présent dans la capsid du vecteur, dans les cellules ou dans la phase liquide de la matrice (plasma sanguin, liquide séminal, par ex.) ou si le vecteur intact est présent. Les matrices plasmatique et séminale ont été évaluées par la suite par PCR quantitative par immunoprécipitation dans les études 270-201 et 270-301.

Pharmacocinétique clinique et élimination

L'administration de ROCTAVIAN a conduit à des taux détectables d'ADN du vecteur dans le sang et dans toutes les matrices d'élimination évaluées, avec des concentrations maximales entre 1 et 9 jours après l'administration. Les concentrations maximales d'ADN du vecteur ont été observées dans le sang, suivies de la salive, du sperme, des selles et de l'urine. Les concentrations sanguines maximales observées à ce jour dans les études 270-201 et 270-301 étaient de 2×10^{11} vg/mL. La concentration maximale dans toute matrice d'élimination était de 1×10^{10} vg/mL. Après avoir atteint son pic dans une matrice, la concentration d'ADN du transgène/du vecteur diminue régulièrement.

Chez les 141 patients évaluable des études 270-201 et 270-301, de l'ADN du vecteur encapsulé (potentiellement infectieux) était détectable dans le plasma jusqu'à 10 semaines après l'administration de ROCTAVIAN.

Chez les 140 patients évaluable des études 270-201 et 270-301, tous les patients sont parvenus à la clairance de l'ADN du vecteur dans le sperme, avec un délai maximum de clairance de 36 semaines. Chez les 138 patients évaluable des études 270-201 et 270-301, le délai maximum de clairance de l'ADN du vecteur encapsulé (potentiellement infectieux) dans le sperme était de 12 semaines.

Dans les deux études, tous les patients avaient éliminé le médicament dans l'urine, 140 patients (99 %) l'avaient éliminé dans la salive et 119 (84 %) dans les selles au moment de la clôture du recueil des données. Le délai maximum de clairance était de 8 semaines pour l'urine, de 26 semaines pour la salive et de 88 semaines pour les selles.

L'ampleur et la durée de l'élimination semblent indépendantes de l'activité du facteur VIII atteinte par le patient.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique utilisant le valoctocogène roxaparvovec n'a été conduite dans les populations particulières.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Une administration intraveineuse unique d'une dose allant jusqu'à 2×10^{14} vg/kg de valoctogène roxaparvovec à des souris mâles immunocompétentes présentant une coagulation intacte (souris CD1), suivie d'une période d'observation maximum de 26 semaines, a montré que les taux plasmatiques de la protéine hFVIII-SQ exprimée et l'activité globale du facteur VIII dans le plasma étaient dose-dépendants. De l'ADN transgénique a été détecté principalement dans la rate et le foie, et à des taux plus faibles d'ADN toujours présents à la fin de l'étude (jour 182) dans les poumons, les ganglions lymphatiques mésentériques, les reins, le cœur, les testicules et le cerveau. Des transcriptions de l'ARN du vecteur ont également été détectées principalement dans le foie, avec des taux résiduels faibles d'ARN dans les poumons, le cœur, le cerveau, les reins, les ganglions lymphatiques, la rate et les testicules à la fin de l'étude (jour 182).

Aucune toxicité associée au valoctogène roxaparvovec n'a été retrouvée chez ces souris CD1 observées pendant 26 semaines après des doses uniques allant jusqu'à 2×10^{14} vg/kg, à l'exception de cas d'hémorragies, de nécrose et de fibrose, survenus principalement dans le cœur, les poumons, l'épididyme et le thymus, ce qui était cohérent avec une coagulopathie probablement causée par la formation d'anticorps dirigés contre le hFVIII-SQ exprimé, qui ont également présenté une réaction croisée avec la protéine du facteur VIII murin.

Dans les études non-BPL conduites chez des primates non humains (PNH) ayant reçu des doses allant jusqu'à 6×10^{13} vg/kg, une réponse immunitaire spécifique de la capsid de l'AAV5 et une réponse immunitaire spécifique de la protéine hFVIII-SQ hétérologue ont été observées avec un allongement transitoire du TCA dans un sous-ensemble de PNH.

Génotoxicité

L'intégration du vecteur a été observée après une analyse d'échantillons hépatiques de 12 primates non humains recueillis jusqu'à 26 semaines après l'administration de doses allant jusqu'à 6×10^{13} vg/kg de valoctogène roxaparvovec (ce qui est la dose correspondante chez l'être humain) (voir rubrique 4.4 Risque de malignité suite à l'intégration du vecteur).

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le valoctogène roxaparvovec.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude de toxicité pour la reproduction et le développement dédiée, incluant des évaluations embryofœtales et de la fertilité, n'a été conduite avec ROCTAVIAN, car la population de patients devant être traités par ROCTAVIAN est majoritairement composée d'hommes. Il a été estimé que l'ADN de la hFVIII-SQ persiste pendant environ/jusqu'à 67 semaines dans les testicules de souris CD1 après l'injection IV d'une dose de 6×10^{13} vg/kg, la possibilité d'une transmission verticale à la descendance a été étudiée chez la souris Rag2^{-/-}. Aucun cas de transmission de la lignée germinale aux petits engendrés par des souris mâles n'a été rapporté avec le valoctogène roxaparvovec, lors de l'évaluation de l'ADN de hFVIII-SQ par qPCR dans le foie de la première génération (F1) de petits.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique dodécahydraté (E339)
Mannitol (E421)
Poloxamère 188

Chlorure de sodium
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (E339)
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.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Une fois décongelé : après décongélation, la stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 10 heures à 25 °C, incluant le temps d'attente dans le flacon intact, le temps de préparation dans les seringues et le temps de perfusion (voir rubrique 6.6).

Si nécessaire, un flacon intact (bouchon non encore perforé) qui a été décongelé peut être conservé au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 °C et 8 °C) pendant 3 jours au maximum, en position verticale et à l'abri de la lumière (dans l'emballage d'origine par ex.).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter congelé à une température ≤ -60 °C. ROCTAVIAN doit rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt pour le traitement, afin de garantir que du produit viable est disponible pour l'administration au patient. Après décongélation, ne pas recongeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 mL (résine plastique polymère d'oléfine cyclique) équipé d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle avec revêtement en fluoropolymère), d'une bague de sertissage (aluminium) et d'un opercule de type flip-off (polypropylène) contenant 8 mL de solution pour perfusion.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Chaque flacon est à usage unique.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Pendant la préparation, l'administration et l'élimination, un équipement de protection individuelle (blouse, lunettes de sécurité, masques et gants) doit être porté lors de la manipulation de la solution de valoctocogène roxaparavec et du matériel qui a été en contact avec la solution (déchets solides et liquides).

ROCTAVIAN ne doit pas être exposé à la lumière d'une lampe de désinfection par rayonnement ultraviolet.

ROCTAVIAN doit être préparé par une technique aseptique.

Lors de l'assemblage du système de perfusion, il convient de s'assurer que la surface des composants en contact avec la solution de ROCTAVIAN est constituée des matériaux compatibles répertoriés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Matériaux compatibles des composants du système de perfusion

Composant	Matériaux compatibles
Seringues pour pompe à perfusion	Cylindre en polypropylène avec embout de piston en caoutchouc synthétique
Capuchon de la seringue	Polypropylène
Tubulure de perfusion ^a	Polyéthylène
Filtre en ligne	Filtre en polyfluorure de vinylidène avec corps en chlorure de polyvinyle
Cathéter de perfusion	Polymère à base de polyuréthane
Robinets	Polycarbonate
Aiguilles pour le prélèvement dans les flacons	Acier inoxydable

^a La longueur des prolongateurs de tubulures ne doit pas dépasser 100 cm environ.

ROCTAVIAN doit être perfusé avec un pousse-seringue à débit contrôlé.

Les seringues suivantes doivent être préparées :

- Seringues contenant ROCTAVIAN (le nombre de seringues dépend du volume de la dose du patient).
- Une seringue contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) pour rincer la tubulure de perfusion après la perfusion de ROCTAVIAN.

La perfusion nécessite des filtres à perfusion de forts volumes à faible liaison protéique en ligne avec une taille de pores de 0,22 micron et une pression maximale de fonctionnement adaptée aux paramètres du pousse-seringue ou de la pompe. S'assurer de disposer d'un nombre suffisant de filtres de remplacement disponible, selon les caractéristiques de volume maximum de liquide filtré des filtres.

Décongélation et inspection

- ROCTAVIAN doit être décongelé à température ambiante. Ne pas décongeler ou réchauffer les flacons par un autre moyen. Le temps de décongélation est d'environ 2 heures.
- Conserver chaque flacon dans son emballage jusqu'à sa décongélation. ROCTAVIAN est sensible à la lumière.
- Retirer le nombre de flacons nécessaires de leurs emballages.
- Vérifier que les flacons ou les opercules ne sont pas endommagés. Ne pas les utiliser s'ils sont endommagés.
- Placer les flacons en position verticale. Pour une décongélation optimale, les répartir uniformément ou les placer dans des portoirs qui ont été maintenus à température ambiante.
- Vérifier visuellement que tous les flacons ont été décongelés. Il ne doit pas y avoir de glace visible. Retourner très doucement chaque flacon 5 fois pour mélanger son contenu. Il est important de limiter la formation de mousse. Laisser reposer la solution pendant environ 5 minutes avant de poursuivre.
- Puis, inspecter visuellement les flacons totalement décongelés. Ne pas utiliser un flacon si la solution n'est pas limpide, n'est pas incolore à jaune pâle ou si elle contient des particules visibles.

Pour garantir la sécurité biologique, conserver la solution décongelée dans les flacons jusqu'à ce qu'elle ait été prélevée dans des seringues à perfusion.

Délai pour la suite de la préparation et l'administration

Après la décongélation, la perfusion de la solution doit être achevée dans le délai de stabilité en cours d'utilisation de 10 heures, à une température de 25 °C (voir rubrique 6.3). La durée de la perfusion dépend du volume perfusé, du débit et de la réponse du patient. Elle peut être, par exemple, de 2 à 5 heures ou plus longue pour un patient pesant 100 kg.

Prélèvement dans les seringues

Avec des aiguilles pointues de 18 à 21 G, prélever lentement le volume de la dose totale calculée de ROCTAVIAN des flacons dans les seringues.

Ajout du filtre en ligne et amorçage du système de perfusion

- Insérer le filtre en ligne à proximité du site de perfusion.
- Amorcer la tubulure et le filtre avec ROCTAVIAN.
- Lors du changement de filtre pendant la perfusion, utiliser une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) pour l'amorçage et le rinçage.

Administration

- Ne pas administrer ce médicament tant que la solution n'a pas atteint la température ambiante.
- Perfuser la solution par une veine périphérique de bonne qualité, en utilisant un cathéter de perfusion et un pousse-seringue programmable.
- Débuter la perfusion à un débit de 1 mL/min. Si la perfusion est bien tolérée, le débit peut être augmenté de 1 mL/min toutes les 30 minutes, sans dépasser 4 mL/min (voir rubrique 4.2). Si cela est cliniquement indiqué pour une réaction liée à la perfusion, diminuer le débit ou arrêter la perfusion et, si nécessaire, administrer des médicaments supplémentaires tels que des antihistaminiques systémiques, des corticostéroïdes et/ou des liquides intraveineux pour traiter la réaction à la perfusion ou avant de reprendre la perfusion. Lors de la reprise de la perfusion, démarrer à un débit de 1 mL/min et envisager de le maintenir à un niveau toléré auparavant jusqu'à la fin de la perfusion.
- Pour garantir que le patient reçoit la dose complète, une fois le volume de la dernière seringue contenant ROCTAVIAN perfusé, perfuser un volume suffisant de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) par la même tubulure et le même filtre, et au même débit.
- Conserver un abord veineux pendant la période d'observation qui suit (voir rubrique 4.4).

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Tous les déversements de valoctogène roxaparavec doivent être essuyés avec une compresse absorbante et la zone de déversement doit être désinfectée avec une solution d'eau de Javel, puis avec un tampon imbibé d'alcool.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé et les déchets qui ont été en contact avec ROCTAVIAN (déchets solides et liquides) doivent être éliminés conformément aux directives concernant les déchets pharmaceutiques.

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

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irlande

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

EU/1/22/1668/001

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

Date de première autorisation : 24 Août 2022

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 <http://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) substances(s) active(s) d'origine biologique

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato Campus
46 Galli Drive
Novato, CA 94949
États-Unis

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

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché de ROCTAVIAN dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir, avec l'autorité nationale compétente, du contenu et du format du programme éducatif, y compris des moyens de communication, des modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où ROCTAVIAN est commercialisé, les professionnels de santé et les patients, les soignants et les observateurs qui sont à même de prescrire, d'utiliser ou de superviser l'administration de ROCTAVIAN ont accès au/disposent du kit pédagogique suivant. Ces documents seront traduits dans la langue locale afin de garantir la compréhension, par les médecins et les patients, des mesures de réduction proposées :

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

Le support pédagogique destiné aux médecins doit contenir :

- Résumé des caractéristiques du produit
- Guide à l'usage des professionnels de santé
- Guide à l'usage des patients
- Carte du patient

Le guide à l'usage des professionnels de santé :

- Sélection des patients : sélectionner les patients pour le traitement par ROCTAVIAN en fonction de l'absence d'anticorps anti-AAV5 déterminée par un dosage validé approprié et de l'état de santé du foie sur la base des analyses biologiques et des données d'imagerie.
- Informer du risque important identifié d'hépatotoxicité et des risques importants de transmission horizontale et de la lignée germinale, de développement des inhibiteurs du facteur VIII, de malignité liée à l'intégration du génome du vecteur et de thromboembolie, et fournir des informations détaillées sur la façon de réduire ces risques.
- Avant de prendre toute décision concernant le traitement, le professionnel de santé doit discuter des risques, bénéfices et incertitudes de ROCTAVIAN avec le patient lorsque ROCTAVIAN est envisagé comme option thérapeutique, notamment :
 - Qu'aucun facteur prédictif n'a été identifié pour les non-répondeurs ou faibles répondeurs. Les patients qui ne répondent pas au traitement restent exposés aux risques à long terme.
 - Que l'effet du traitement à long terme ne peut pas être prévu/prédict.
 - Qu'il n'est pas prévu de réadministrer le médicament aux patients qui ne répondent pas au traitement ou qui ont perdu la réponse.
 - Rappeler aux patients l'importance de s'inscrire dans un registre pour le suivi des effets à long terme.
 - Que l'utilisation de ROCTAVIAN requiert, dans la plupart des cas, une administration concomitante de corticostéroïdes afin de prendre en charge les atteintes du foie que pourrait provoquer ce médicament. Cela nécessite une surveillance adéquate des patients et une attention particulière aux autres médicaments administrés, afin de réduire le risque d'hépatotoxicité et un éventuel effet thérapeutique réduit de ROCTAVIAN.

Le dossier d'information du patient doit contenir :

- La notice d'information destinée au patient
- Le guide à l'usage des patients
- La carte du patient

Le guide à l'usage des patients :

- Importance de bien comprendre les bénéfices et les risques du traitement par ROCTAVIAN, ce qui est connu et ce qui n'est pas encore connu sur les effets à long terme, liés à la fois à la sécurité et l'efficacité.

- Par conséquent, avant de prendre toute décision concernant le traitement, le médecin devra discuter avec le patient des éléments suivants :
 - Que tous les patients ne peuvent pas bénéficier d'un traitement par ROCTAVIAN et que les raisons n'en ont pas encore été établies. Les patients qui ne répondent pas au traitement restent exposés aux risques à long terme.
 - Que des corticostéroïdes devront être administrés, dans la plupart des cas, en même temps que ROCTAVIAN afin de soulager les atteintes du foie pouvant être provoquées par ce médicament, et que le médecin devra s'assurer que les patients sont disponibles pour des tests sanguins réguliers visant à contrôler la réponse à ROCTAVIAN et à évaluer la santé du foie. Les patients doivent informer le professionnel de santé s'il prend actuellement des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs. Si le patient ne peut pas prendre de corticostéroïdes, le médecin peut lui recommander d'autres médicaments afin de prendre en charge ses problèmes de foie.
 - Que ROCTAVIAN comporte une composante de vecteur viral et qu'il peut être associé à un risque accru de tumeur maligne.
 - Détailler comment reconnaître le risque important identifié d'hépatotoxicité et les risques importants potentiels de transmission horizontale et de la lignée germinale, de développement des inhibiteurs du facteur VIII, de malignité liée à l'intégration du génome du vecteur et de thromboembolie et comment limiter ces risques par une surveillance régulière telle que recommandée par les médecins.
 - Que le patient recevra une carte du patient qu'il devra présenter à tout médecin ou infirmier à chaque rendez-vous médical.
 - L'importance de participer au registre des patients pour une surveillance à long terme de 15 ans.

La carte du patient :

- Cette carte est destinée à informer les professionnels de santé que le patient a reçu ROCTAVIAN pour une hémophilie A.
- Le patient doit présenter la carte du patient au médecin ou à l'infirmier à chaque rendez-vous médical.
- La carte doit mentionner les mesures de réduction spécifique pour limiter les risques d'hépatotoxicité, de transmission horizontale et de la lignée germinale, de développement des inhibiteurs du facteur VIII, de malignité liée à l'intégration de génome du vecteur et de thromboembolie.
- La carte doit avertir les professionnels de santé que le patient est susceptible de suivre une corticothérapie visant à limiter le risque d'hépatotoxicité liée à ROCTAVIAN.

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
Afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme du ROCTAVIAN chez des adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) sans antécédent d'inhibiteur du facteur VIII et sans anticorps anti-AAV5 détectables, le titulaire de l'AMM doit conduire et soumettre les résultats finaux de l'étude 270-401, une étude de suivi des patients recrutés dans les études cliniques.	31 juillet 2038
Afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme du ROCTAVIAN chez des adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) sans antécédent d'inhibiteur du facteur VIII et sans anticorps anti-AAV5 détectables, le titulaire de l'AMM doit conduire et soumettre les résultats finaux de l'étude 270-801, une étude de cohorte rétrospective de patients traités par le valoctogène roxaparavec sur la base des données d'un registre, conformément à un protocole convenu.	30 juin 2044

Description	Date
Afin de mieux caractériser l'efficacité à long terme et de fournir par la suite des informations sur le rapport bénéfice/risque de ROCTAVIAN chez des adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) dans une population plus large, le titulaire de l'AMM doit conduire et soumettre les résultats finaux de l'étude 270-601.	30 septembre 2042

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

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

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du ROCTAVIAN chez des adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) sans antécédent d'inhibiteur du facteur VIII et sans anticorps anti-AAV5 détectables, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats finaux, y compris les 5 ans de suivi de l'étude 270-301 de phase III à un seul bras.	30 juin 2025
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du ROCTAVIAN, le protocole de corticothérapie adéquat et d'identifier les facteurs prédictifs d'absence de réponse ou de faible réponse chez des adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII), le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats finaux de l'étude 270-303 de phase III à un seul bras menée chez des patients recevant une corticothérapie prophylactique. Les données intermédiaires des études ouvertes 270-203 et 270-205 doivent également être fournies.	30 septembre 2027

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ROCTAVIAN 2×10^{13} génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion
valoctocogène roxaparvovec

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

Chaque flacon contient 16×10^{13} génomes du vecteur valoctocogène roxaparvovec dans 8 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : E339, E421, poloxamère 188, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour obtenir davantage d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

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 et transporter congelé à une température ≤ -60 °C.
À conserver dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.

À conserver en position verticale.
Après décongélation, ne pas recongeler.

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 concernant les déchets pharmaceutiques.

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

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy, County Cork
P43 R298, Irlande

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

EU/1/22/1668/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

ROCTAVIAN 2×10^{13} génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion
valoctocogène roxaparvovec
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

8 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

ROCTAVIAN 2×10^{13} génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion valoctocogène roxaparvovec

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

Veillez lire attentivement cette notice avant 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 du patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions qu'elle contient.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que ROCTAVIAN et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que ROCTAVIAN ?

ROCTAVIAN est un produit de thérapie génique qui contient du valoctocogène roxaparvovec, la substance active du médicament. Un produit de thérapie génique délivre un gène dans l'organisme afin de corriger une anomalie génétique.

Dans quel cas ROCTAVIAN est-il utilisé ?

Ce médicament est utilisé pour le traitement de l'hémophilie A sévère chez les adultes qui ne sont pas porteurs ou n'ont pas d'antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et qui n'ont pas d'anticorps dirigés contre le vecteur du virus AAV5.

L'hémophilie A est une maladie dans laquelle une personne hérite d'une forme altérée d'un gène nécessaire pour fabriquer le facteur VIII, une protéine essentielle pour que le sang forme des caillots et arrête ainsi les saignements. Les personnes atteintes d'hémophilie A ne peuvent pas produire de facteur VIII et sont sujettes à des épisodes de saignements internes ou externes.

Comment ROCTAVIAN agit-il ?

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

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

ROCTAVIAN ne vous sera pas administré :

- Si vous êtes allergique au valoctocogène roxaparvovec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous souffrez d'une infection active, d'une infection chronique (durable) qui n'est pas contrôlée par les médicaments que vous prenez ou si vous avez des lésions au foie (fibrose hépatique importante ou cirrhose), car ces affections peuvent affecter la réponse initiale de votre organisme à ROCTAVIAN.
- Si vous avez des anticorps dirigés contre le type de virus utilisé pour fabriquer ce médicament. Votre médecin effectuera des tests préalables afin de déterminer si c'est votre cas.

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

Avertissements et précautions

Importance de la santé de votre foie

- Votre foie est l'organe qui produit le facteur VIII après le traitement par ROCTAVIAN. Vous devez prendre soin de votre foie afin qu'il fonctionne le mieux possible et que vous puissiez produire le facteur VIII et continuer à le produire de manière continue.
- Discutez avec votre médecin de ce que vous pouvez faire pour améliorer la santé de votre foie et le maintenir en bonne santé (reportez-vous également aux rubriques **ROCTAVIAN ne vous sera pas administré**, ci-dessus, et **Autres médicaments et ROCTAVIAN** et **ROCTAVIAN avec de l'alcool**, ci-dessous).
- Votre médecin pourra vous déconseiller le traitement par ROCTAVIAN si vous souffrez d'une maladie du foie qui risque d'empêcher ROCTAVIAN d'agir correctement.

Vous aurez peut-être besoin de prendre un autre médicament

- Vous devrez peut-être prendre un autre médicament (corticostéroïdes) pendant une période prolongée (2 mois ou plus) après avoir reçu ROCTAVIAN pour prendre en charge des problèmes concernant votre foie observés lors des analyses. Les corticostéroïdes peuvent provoquer des effets indésirables pendant leur administration. Votre médecin pourra vous conseiller d'éviter ou de différer le traitement par ROCTAVIAN si vous ne pouvez pas recevoir des corticostéroïdes en toute sécurité et il pourra également vous conseiller sur les mesures à prendre pour une utilisation en toute sécurité ou vous prescrire un autre médicament. Reportez-vous également à la rubrique 3.

Effets indésirables pendant ou juste après la perfusion de ROCTAVIAN

- Des effets indésirables liés à la perfusion peuvent survenir pendant ou juste après avoir reçu la perfusion de ROCTAVIAN (goutte-à-goutte). Les symptômes de ces effets indésirables sont indiqués à la rubrique 4. **Quels sont les effets indésirables éventuels ?** Prévenez **immédiatement** votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un de ces symptômes ou d'autres symptômes pendant ou juste après la perfusion. En fonction de vos symptômes, votre perfusion pourra être ralentie ou interrompue, ou des médicaments pourront vous être administrés pour les traiter. Avant votre sortie de l'établissement médical, votre médecin vous indiquera ce que vous devez faire en cas de survenue de nouveaux effets indésirables ou d'effets indésirables qui réapparaissent une fois que vous aurez quitté l'établissement.

Possibilité de formation de caillots de sang indésirables lorsque les taux de facteur VIII s'améliorent

- Après le traitement par ROCTAVIAN, votre taux de protéine du facteur VIII pourra augmenter. Chez certains patients, il peut augmenter à des niveaux supérieurs à la normale pendant un certain temps.

Le facteur VIII est la protéine nécessaire à la formation de caillots stables dans votre sang. En fonction de vos propres facteurs de risque, une amélioration des taux de facteur VIII peut accroître la possibilité de formation de caillots de sang indésirables (appelés « thromboses » dans les veines ou les artères). Discutez avec votre médecin de vos facteurs de risque généraux de caillots indésirables et de maladie cardiovasculaire, et de ce qui doit être fait si le cas se présente. Demandez-lui également comment reconnaître les symptômes de caillots indésirables et que faire si vous pensez en avoir un.

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

- Ne donnez pas votre sang, ni vos organes, tissus ou cellules pour une greffe.

Patients immunodéprimés ou recevant un traitement immunosuppresseur

- Si vous êtes immunodéprimé(e) (lorsque la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections est diminuée) ou si vous recevez un traitement immunosuppresseur, contactez votre médecin avant de débiter le traitement par ROCTAVIAN. Il se peut que vous ayez besoin d'une surveillance plus étroite si votre système immunitaire ne fonctionne pas bien afin de s'assurer que vous pouvez recevoir le traitement et d'autres médicaments tels que des corticostéroïdes ou de déterminer si vous devez changer les médicaments que vous prenez actuellement.

Recevoir à nouveau une thérapie génique dans le futur

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

Utilisation d'autres traitements de l'hémophilie

- Après l'utilisation de ROCTAVIAN, demandez à votre médecin si ou quand vous devez arrêter vos autres traitements contre l'hémophilie et de développer un plan de traitement indiquant ce que vous devez faire en cas d'intervention chirurgicale, de traumatisme, de saignements ou de toute autre procédure susceptible d'augmenter le risque de saignement. Il est très important de continuer votre surveillance et vos visites chez votre médecin afin de déterminer si vous devez prendre d'autres traitements pour gérer votre hémophilie.

Analyses de surveillance

Avant le traitement par ROCTAVIAN, votre médecin effectuera des tests pour évaluer la santé de votre foie.

Après le traitement par ROCTAVIAN, des tests sanguins seront effectués pour vérifier :

- Quand votre foie commence à produire le facteur VIII, afin que vous sachiez à quel moment vous pouvez arrêter votre traitement habituel par des produits à base de facteur VIII,
- La quantité de facteur VIII produite par votre foie au fil du temps,
- Comment vos cellules hépatiques réagissent au traitement par ROCTAVIAN, et
- Si vous développez des inhibiteurs (anticorps neutralisants) du facteur VIII.

La fréquence à laquelle ces tests sanguins doivent être effectués dépend de la façon dont vous réagissez à ROCTAVIAN. En général, durant les 26 semaines qui suivent le traitement, des tests sanguins sont réalisés toutes les semaines, puis toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la fin de la première année. Après la première année, des tests sanguins sont par la suite effectués moins fréquemment, selon les conseils de votre médecin. **Il est important que vous discutiez avec votre médecin du moment auquel ces tests sanguins doivent être pratiqués afin qu'ils puissent être effectués selon les besoins.**

Étant donné que tous les patients ne répondent pas à ROCTAVIAN et que les raisons ne sont pas encore connues, votre médecin ne pourra pas prévoir si vous allez répondre totalement au traitement. Il se peut que vous ne bénéficiiez pas des effets de ROCTAVIAN mais que vous soyez toujours exposés à des risques à long terme.

Si vous répondez au traitement, on ne sait pas combien de temps durera le traitement. Un effet positif du traitement a été rapporté jusqu'à cinq ans chez certains patients.

Il n'est pas prévu d'administrer le médicament une deuxième fois aux patients qui ne répondent pas au traitement ou qui ont perdu la réponse.

Des tests de suivi à long terme peuvent être nécessaires afin de vérifier que votre réponse à ROCTAVIAN est sûre et efficace.

Risques de malignité potentiellement associée à ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN peut s'insérer dans l'ADN des cellules du foie et peut également s'insérer dans l'ADN d'autres cellules de l'organisme. Par conséquent, ROCTAVIAN pourrait contribuer à un risque de cancer. Bien qu'aucune étude clinique n'ait prouvé ce lien jusqu'à présent, cela reste possible étant donné la nature du médicament. Vous devriez donc en discuter avec votre médecin. Après le traitement par ROCTAVIAN, il vous sera recommandé de vous inscrire dans un registre afin de contribuer à étudier la sécurité à long terme du traitement pendant 15 ans, la poursuite de son action et les effets indésirables qui pourraient être liés au traitement. En cas de cancer, votre médecin pourra prélever un échantillon pour analyse plus approfondie.

Enfants et adolescents

ROCTAVIAN doit être utilisé chez l'adulte uniquement. ROCTAVIAN n'a pas encore été testé pour une utilisation chez l'enfant et l'adolescent.

Autres médicaments et ROCTAVIAN

Avant et après le traitement par ROCTAVIAN, informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou envisagez d'utiliser tout autre médicament, y compris des produits à base de plantes ou des compléments alimentaires, afin de garantir que vous évitiez, dans la mesure du possible, de prendre un produit qui pourrait altérer votre foie ou affecter la réponse aux corticostéroïdes ou à ROCTAVIAN (comme l'isotrétinoïne, un médicament utilisé pour traiter l'acné), ou certains médicaments pour le traitement du VIH (voir la rubrique ci-dessus concernant les patients immunodéprimés ou recevant un traitement immunosuppresseur). Cela est particulièrement important la première année après le traitement par ROCTAVIAN (voir également la rubrique **Avertissements et précautions**).

Les corticostéroïdes pouvant affecter le système immunitaire (de défense) de l'organisme, votre médecin pourra adapter le calendrier de vos vaccinations et vous recommander de ne pas recevoir certains vaccins pendant votre traitement par corticostéroïdes. Si vous avez des questions, interrogez votre médecin.

ROCTAVIAN avec de l'alcool

La consommation d'alcool pourrait affecter la capacité de votre foie à produire le facteur VIII après le traitement par ROCTAVIAN. Vous devez éviter de consommer de l'alcool pendant au moins un an après le traitement. Demandez à votre médecin quelle quantité d'alcool peut être acceptable pour vous après la première année (voir également la rubrique **Avertissements et précautions**).

Grossesse, allaitement et fertilité

ROCTAVIAN n'est pas recommandé chez les femmes susceptibles de devenir enceintes. On ne sait pas encore si ROCTAVIAN peut être utilisé en toute sécurité chez ces patientes, car les effets sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. On ne sait pas non plus si ROCTAVIAN passe dans le lait maternel.

On ne dispose d'aucune information sur l'effet de ROCTAVIAN sur la fertilité masculine ou féminine.

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

- Lorsqu'un patient de sexe masculin a été traité par ROCTAVIAN, celui-ci et toute partenaire de sexe féminin doivent éviter une grossesse pendant une période de **6 mois**. Vous devez utiliser une contraception efficace (par ex., une contraception à double barrière, telle qu'un préservatif associé à un diaphragme). Ceci afin de prévenir le risque théorique que le gène du facteur VIII issu du traitement par ROCTAVIAN reçu par le père se transmette à un enfant, avec des conséquences inconnues. Pour cette même raison, les patients de sexe masculin ne doivent pas donner leur sperme pendant une période de 6 mois. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception qui conviennent.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Une sensation d'étourdissement (quasi-évanouissement), une sensation vertigineuse, une fatigue et des maux de tête temporaires ont été observés après la perfusion de ROCTAVIAN. Si vous présentez ces signes, vous devez user de prudence jusqu'à ce que vous soyez certain que ROCTAVIAN ne peut pas nuire à votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Parlez-en à votre médecin.

ROCTAVIAN contient du sodium

Ce médicament contient 29 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. La quantité de sodium que vous recevrez dépend du nombre de flacons de ROCTAVIAN utilisés pour votre perfusion.

3. Comment ROCTAVIAN est-il administré

ROCTAVIAN sera administré par un médecin spécialisé dans la prise en charge de votre maladie.

Le médecin déterminera la dose correcte pour vous, en fonction de votre poids corporel.

Le traitement par ROCTAVIAN consiste en **une seule perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine**. La perfusion peut durer plusieurs heures.

La perfusion vous sera administrée dans un établissement médical. Pendant et après la perfusion, vous serez placé(e) en observation afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

Vous serez autorisé(e) à regagner votre domicile (généralement le jour même) lorsqu'il aura été décidé qu'il n'est plus nécessaire de vous garder en observation.

Autre médicament dont vous pourriez avoir besoin

Vous devrez peut-être prendre un autre médicament (corticostéroïdes) pendant une période prolongée (par exemple 2 mois ou plus) après le traitement par ROCTAVIAN pour améliorer votre réponse au traitement. Il est important que vous preniez ce médicament supplémentaire en suivant les instructions reçues. Vous devez lire la notice de tout médicament supplémentaire qui vous a été prescrit et discuter avec votre médecin de ses effets indésirables possibles et de la surveillance qui peut être nécessaire.

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

Ce médicament étant administré à l'hôpital et la dose déterminée et contrôlée par l'équipe médicale, il est peu probable que vous receviez une dose trop importante. Si vous recevez trop de ROCTAVIAN, votre taux de facteur VIII risque d'être plus élevé que nécessaire, ce qui peut théoriquement augmenter le risque de caillots de sang indésirables. Si cela se produit, votre médecin vous traitera si nécessaire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Des effets indésirables liés à la perfusion peuvent survenir pendant ou juste après celle-ci (fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10). Prévenez **immédiatement** votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants ou d'autres symptômes pendant ou juste après la perfusion :

- Urticaire ou autres éruptions cutanées, démangeaisons
- Difficulté à respirer, éternuements, toux, nez qui coule, yeux larmoyants, picotements de la gorge
- Nausée (sensation de malaise), diarrhée
- Pression artérielle élevée ou basse, battements cardiaques rapides, sensation d'étourdissement (quasi-évanouissement)
- Douleur musculaire, douleur dans le dos
- Fièvre, frissons, grelottement

Ces symptômes peuvent survenir seuls ou être associés. En fonction de vos symptômes, votre perfusion pourra être ralentie ou interrompue, ou des médicaments pourront vous être administrés pour les traiter. Avant votre sortie de l'établissement médical, votre médecin vous indiquera ce que vous devez faire en cas de survenue d'un nouvel effet indésirable ou d'un effet indésirable récurrent une fois que vous aurez quitté l'établissement.

Des augmentations des taux de protéines du foie sont survenues après la perfusion de ROCTAVIAN. Dans certains cas, ces augmentations sont survenues en même temps qu'une diminution des taux de facteur VIII. L'augmentation du taux de protéines du foie observées dans les tests sanguins peut être un motif pour débiter un traitement avec un corticostéroïde.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ROCTAVIAN. Certains de ces effets indésirables peuvent survenir pendant ou juste après la perfusion.

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Augmentation des taux de protéines du foie observée dans les tests sanguins
- Nausée (sensation de malaise)
- Maux de tête
- Taux de facteur VIII supérieurs à la normale
- Fatigue
- Diarrhée
- Douleur abdominale (dans le ventre)
- Vomissement
- Augmentation des taux de protéine créatine phosphokinase (CPK) (une enzyme libérée dans le sang lorsqu'un muscle est endommagé) observée dans les tests sanguins

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Éruption cutanée (telle qu'une urticaire ou d'autres formes d'éruption cutanée)
- Brûlures d'estomac (dyspepsie)
- Douleur musculaire
- Symptômes de type grippe
- Sensation vertigineuse
- Démangeaisons
- Tension artérielle augmentée
- Réaction allergique

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Sensation d'étourdissement (quasi-évanouissement)
- Difficulté à respirer

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 ROCTAVIAN est-il conservé

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

Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

ROCTAVIAN sera conservé par des professionnels de santé dans votre établissement médical. Ce médicament doit être conservé dans sa boîte d'origine (pour le protéger de la lumière).

Il doit être conservé et transporté congelé à une température inférieure ou égale à -60 °C. Une fois décongelé, il doit être utilisé dans les 10 heures qui suivent à 25 °C (temps d'attente dans le flacon et la seringue et temps de perfusion inclus) ou jeté. Si nécessaire, un flacon intact (bouchon non encore perforé) qui a été décongelé peut être conservé au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 °C et 8 °C) pendant 3 jours au maximum, en position verticale et à l'abri de la lumière (dans la boîte d'origine par ex.)

ROCTAVIAN décongelé ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et n'est pas incolore à jaune pâle.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ROCTAVIAN

- La substance active est le valoctocogène roxaparavec.
- Les autres composants sont le phosphate disodique dodécahydraté (E339), le mannitol (E421), le poloxamère 188, le chlorure de sodium, le dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (E339) et l'eau pour préparations injectables.
Pour des informations sur la teneur en sodium, se reporter à la fin de la **rubrique 2 ROCTAVIAN contient du sodium.**

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Comment se présente ROCTAVIAN et contenu de l'emballage extérieur

Une fois décongelé, ROCTAVIAN est une solution pour perfusion limpide, incolore à jaune pâle. Il est fourni dans un flacon.

Taille de l'emballage : 1 flacon de 8 mL

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

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

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

Important : veuillez vous reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant utilisation de ROCTAVIAN.

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

Chaque flacon est à usage unique.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Pendant la préparation, l'administration et l'élimination, un équipement de protection individuelle (blouse, lunettes de sécurité, masques et gants) doit être porté lors de la manipulation de la solution de valoctocogène roxaparavec et du matériel qui a été en contact avec la solution (déchets solides et liquides).

ROCTAVIAN ne doit pas être exposé à la lumière d'une lampe de désinfection par rayonnement ultraviolet.

ROCTAVIAN doit être préparé par une technique aseptique.

Lors de l'assemblage du système de perfusion, il convient de s'assurer que la surface des composants en contact avec la solution de ROCTAVIAN est constituée des matériaux compatibles répertoriés dans le RCP.

Matériaux compatibles des composants du système de perfusion

Composant	Matériaux compatibles
Seringues pour pompe à perfusion	Cylindre en polypropylène avec embout de piston en caoutchouc synthétique
Capuchon de la seringue	Polypropylène
Tubulure de perfusion ^a	Polyéthylène
Filtre en ligne	Filtre en polyfluorure de vinylidène avec corps en chlorure de polyvinyle
Cathéter de perfusion	Polymère à base de polyuréthane
Robinets	Polycarbonate
Aiguilles pour le prélèvement dans les flacons	Acier inoxydable

^a La longueur des prolongateurs de tubulures ne doit pas dépasser 100 cm environ.

ROCTAVIAN doit être perfusé avec un pousse-seringue à débit contrôlé.

Les seringues suivantes doivent être préparées :

- Seringues contenant ROCTAVIAN (le nombre de seringues dépend du volume de la dose du patient).
- Une seringue contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) pour rincer la tubulure de perfusion après la perfusion de ROCTAVIAN.

La perfusion nécessite des filtres à perfusion de forts volumes à faible liaison protéique en ligne avec une taille de pores de 0,22 micron et une pression maximale de fonctionnement adaptée aux paramètres du pousse-seringue ou de la pompe. S'assurer de disposer d'un nombre suffisant de filtres de remplacement disponible, selon les caractéristiques de volume maximum de liquide filtré des filtres.

Décongélation et inspection

- ROCTAVIAN doit être décongelé à température ambiante. Ne pas décongeler ou réchauffer les flacons par un autre moyen. Le temps de décongélation est d'environ 2 heures.
- Conserver chaque flacon dans son emballage jusqu'à sa décongélation. ROCTAVIAN est sensible à la lumière.
- Retirer le nombre de flacons nécessaires de leurs emballages.
- Vérifier que les flacons ou les opercules ne sont pas endommagés. Ne pas les utiliser s'ils sont endommagés.
- Placer les flacons en position verticale. Pour une décongélation optimale, les répartir uniformément ou les placer dans des portoirs qui ont été maintenus à température ambiante.
- Vérifier visuellement que tous les flacons ont été décongelés. Il ne doit pas y avoir de glace visible. Retourner très doucement chaque flacon 5 fois pour mélanger son contenu. Il est important de limiter la formation de mousse. Laisser reposer la solution pendant environ 5 minutes avant de poursuivre.
- Puis, inspecter visuellement les flacons totalement décongelés. Ne pas utiliser un flacon si la solution n'est pas limpide, n'est pas incolore à jaune pâle ou si elle contient des particules visibles.

Pour garantir la sécurité biologique, conserver la solution décongelée dans les flacons jusqu'à ce qu'elle ait été prélevée dans des seringues à perfusion.

Délai pour la suite de la préparation et l'administration

Après la décongélation, la perfusion de la solution doit être achevée dans le délai de stabilité en cours d'utilisation de 10 heures, à une température de 25 °C. La durée de la perfusion dépend du volume perfusé, du débit et de la réponse du patient. Elle peut être, par exemple, de 2 à 5 heures ou plus longue pour un patient pesant 100 kg.

Prélèvement dans les seringues

Avec des aiguilles pointues de 18 à 21 G, prélever lentement le volume de la dose totale calculée de ROCTAVIAN des flacons dans les seringues.

Ajout du filtre en ligne et amorçage du système de perfusion

- Insérer le filtre en ligne à proximité du site de perfusion.
- Amorcer la tubulure et le filtre avec ROCTAVIAN.
- Lors du changement de filtre pendant la perfusion, utiliser une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) pour l'amorçage et le rinçage.

Administration

- Ne pas administrer ce médicament tant que la solution n'a pas atteint la température ambiante.
- Perfuser la solution par une veine périphérique de bonne qualité, en utilisant un cathéter de perfusion et un pousse-seringue programmable.
- Débuter la perfusion à un débit de 1 mL/min. Si la perfusion est bien tolérée, le débit peut être augmenté de 1 mL/min toutes les 30 minutes, sans dépasser 4 mL/min. Si cela est cliniquement indiqué pour une réaction liée à la perfusion, diminuer le débit ou arrêter la perfusion et, si nécessaire, administrer des médicaments supplémentaires tels que des antihistaminiques systémiques, des corticostéroïdes et/ou des liquides intraveineux pour traiter la réaction à la perfusion ou avant de reprendre la perfusion. Lors de la reprise de la perfusion, démarrer à un débit de 1 mL/min et envisager de le maintenir à un niveau toléré auparavant jusqu'à la fin de la perfusion.
- Pour garantir que le patient reçoit la dose complète, une fois le volume de la dernière seringue contenant ROCTAVIAN perfusé, perfuser un volume suffisant de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) par la même tubulure et le même filtre, et au même débit.
- Conserver un abord veineux pendant la période d'observation qui suit.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Tous les déversements de valoctogène roxaparavec doivent être essuyés avec une compresse absorbante et la zone de déversement doit être désinfectée avec une solution d'eau de Javel, puis avec un tampon imbibé d'alcool.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé et les déchets qui ont été en contact avec ROCTAVIAN (déchets solides et liquides) doivent être éliminés conformément aux directives concernant les déchets pharmaceutiques.