

# Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Accès compassionnel – [Beremagene geperpavec  
(B-VEC)]

[La proposition de PUT-SP soumise par le laboratoire doit être rédigée en français selon ce modèle. L'ensemble des éléments proposés sont susceptibles d'être modifiés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le cas échéant. Le PUT-SP final sera publié sur le site internet de l'ANSM au sein du référentiel des accès dérogatoires ]

La demande	
Spécialité	Beremagene Geperpavec (B-VEC) 5,0×10 <sup>9</sup> PFU, suspension biologique mixte avec gel excipient pour application topique
DCI	Beremagene geperpavec
Critères d'octroi	Absence de critère d'octroi
Périodicité des rapports de synthèse	6 mois
Renseignements administratifs	
Contact laboratoire titulaire ou CRO	<a href="mailto:aac-bvec@pharma-blue.com">aac-bvec@pharma-blue.com</a> N°Vert : 0800 00 09 19 FAX : 01 40 80 12 69 ]
CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant	[CRPV de Nancy]
Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire	<a href="mailto:privacy@krystalbio.com">privacy@krystalbio.com</a> ]

Dernière date de mise à jour : à compléter par l'ANSM.

**Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en AAC :**

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

# Glossaire

**AAC** : Autorisation d'Accès Compassionnel

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**E-saturne** : application de téléservice de demandes d'AAC

**RCP** : résumé des caractéristiques du produit

**NIP** : note d'information prescripteur

**PUT-SP** : protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

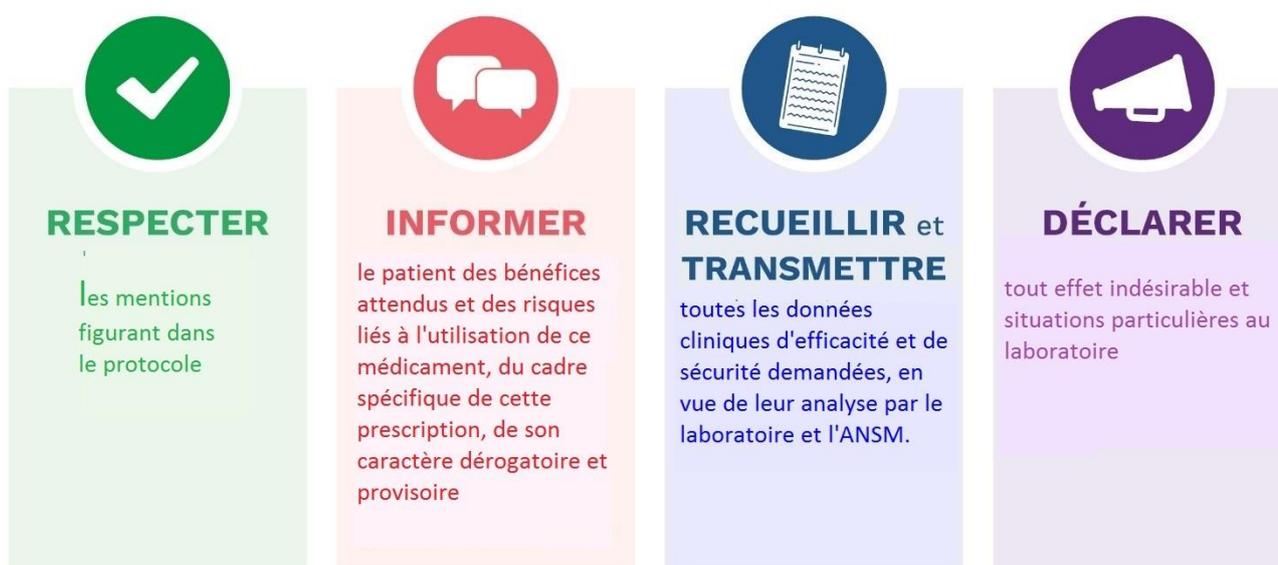
# Sommaire

<b>Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur</b>	<b>4</b>
<b>Le médicament</b>	<b>6</b>
<b>Calendrier des visites</b>	<b>8</b>
<b>Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients</b>	<b>10</b>
<b>Annexes</b>	<b>11</b>
Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données	11
Annexe 2. Rôle des différents acteurs	28
Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Nom du médicament	32
Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières	63

# Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur

Vous souhaitez prescrire ou dispenser un médicament disponible au titre d'une autorisation d'accès compassionnel.

Cette autorisation vous engage à



Participer à cette démarche, c'est permettre au patient de bénéficier du traitement dans les meilleures conditions et contribuer au développement des connaissances scientifiques

\* Une autorisation d'accès compassionnel est toujours temporaire, délivrée pour une durée d'un an maximum et renouvelable. Elle peut être retirée ou suspendue si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Le dispositif des autorisations d'accès compassionnel (AAC) remplace celui des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives. Pour plus d'informations sur le dispositif d'accès compassionnel, veuillez consulter le site internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>).

L'autorisation d'accès compassionnel est une procédure permettant l'utilisation, à titre exceptionnel, d'un médicament dans une indication précise en l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant la délivrance d'une telle AMM pour ce médicament, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

- la maladie est grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l'indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;

- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- le patient ne peut participer à une recherche impliquant la personne humaine
- et, lorsque le médicament fait l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine dans l'indication, le laboratoire s'est engagé à demander une autorisation d'accès précoce (= équivalent des anciennes ATU cohorte) auprès de la HAS et de l'ANSM.

L'AAC est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

- Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin, vous trouverez dans ce document :
  - une description du médicament ainsi que les conditions d'utilisation et de prescription du médicament,
  - des notes d'information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir [annexe 3](#)) ;
- Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1
- Recueillir également des données relatives à l'utilisation du médicament en vie réelle afin d'évaluer en continu les critères permettant le maintien du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires via les fiches de suivi médical (cf [annexe 1](#)). Ces informations sont analysées par le laboratoire et transmises à l'ANSM sous la forme d'un rapport périodique de synthèse ; un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM en concertation avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné en charge du suivi national le cas échéant, qui est ensuite publié sur son site Internet et transmis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés. Une convention entre le laboratoire et l'établissement peut définir les modalités de dédommagement de l'établissement pour le temps consacré à la collecte de données<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Conformément au II de l'article R. 5121-74-5 du Code de la Santé Publique

# Le médicament

Cette section doit être pré-remplie par le laboratoire. L'ensemble des éléments proposés est toutefois susceptible d'être modifié par l'ANSM le cas échéant.

Cette section résume les principales caractéristiques du médicament disponibles et ses conditions d'utilisation. Si le médicament dispose d'une AMM à l'étranger, il est impératif de se référer au RCP en vigueur pour l'utilisation du médicament notamment concernant les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi. En l'absence d'une telle AMM, se référer à la note d'information prescripteur (NIP) ]

## Spécialité(s) concernée(s)

Beremagene Geperpavec (B-VEC), thérapie génique topique ]

## Caractéristiques du médicament

Le B-VEC est une suspension de thérapie génique utilisant comme vecteur le virus herpes-simplex de type 1 (HSV-1), mélangée à un gel excipient stérile fourni pour l'application topique sur les plaies. Le vecteur HSV-1 vivant, à réplication défectueuse, a été génétiquement modifié pour exprimer la protéine du collagène humain de type VII (COL7). Le virus parental du B-VEC est un isolat primaire, qui a ensuite été modifié par des méthodes de recombinaison afin d'obtenir des délétions et des insertions de gènes.

Le B-VEC est une suspension biologique jaune opalescente à incolore après sa décongélation. Chaque flacon de 1 mL de B-VEC contient  $5 \times 10^9$  PFU/mL de B-VEC dans une solution de 100,0 mL/L de glycérol, 8,0 mg/mL de chlorure de sodium, 2,16 mg/mL de phosphate de sodium dibasique, 0,2 mg/mL de chlorure de potassium, 0,2 mg/mL de phosphate de potassium monobasique.

Le gel excipient est une solution visqueuse claire, après décongélation. Chaque flacon de gel excipient de 1,5 ml contient 44 mg/ml d'hydroxypropylméthylcellulose dans une solution de 0,91 mg/ml de trométhamine, 9,0 mg/ml de chlorure de sodium, 0,726 mg/ml de phosphate de sodium dibasique, 0,21 mg/ml de phosphate de potassium monobasique.

La suspension biologique B-VEC est mélangée au gel excipient avant l'administration. Après mélange, le gel B-VEC contient  $5,0 \times 10^9$  PFU dans un volume de 2,5 ml.

Ni la suspension biologique B-VEC ni le gel excipient ne contiennent d'agents de conservation. ]

## Critères d'octroi

Traitement des plaies chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique avec mutation(s) du gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1). ]

## Posologie

Pour application topique sur les plaies uniquement.

La dose recommandée de gel B-VEC est fonction de l'âge (tableau 1). Le gel B-VEC est appliqué localement sur les plaies une fois par semaine jusqu'à leur fermeture.

Tableau 1 Dose hebdomadaire maximale en fonction de l'âge

Tranche d'âge	Dose hebdomadaire maximale (unités formatrices de plaques ; UFP)	Volume hebdomadaire maximal (millilitre ; mL)*
6 mois à <3 ans	2.0 ×10 <sup>9</sup>	1.0
≥3 ans	4.0 ×10 <sup>9</sup>	2.0

\*Volume hebdomadaire maximal après mélange de la suspension biologique B-VEC avec le gel excipient.

Il peut ne pas être possible d'appliquer le gel B-VEC sur toutes les plaies à chaque visite de traitement. Appliquez le gel B-VEC sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient fermées avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Accordez la priorité au traitement hebdomadaire des plaies précédemment traitées si elles se rouvrent.

En cas d'oubli d'une dose, appliquer le gel B-VEC dès que possible et reprendre le traitement hebdomadaire par la suite.]

### Conditions de prescription et de délivrance

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se reporter à [l'annexe 2](#) pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

[Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie. Seul un professionnel de la santé doit appliquer le gel B-VEC, que ce soit à l'hôpital ou à domicile [dans le cadre de l'hospitalisation à domicile (HAD)].]

# Calendrier des visites

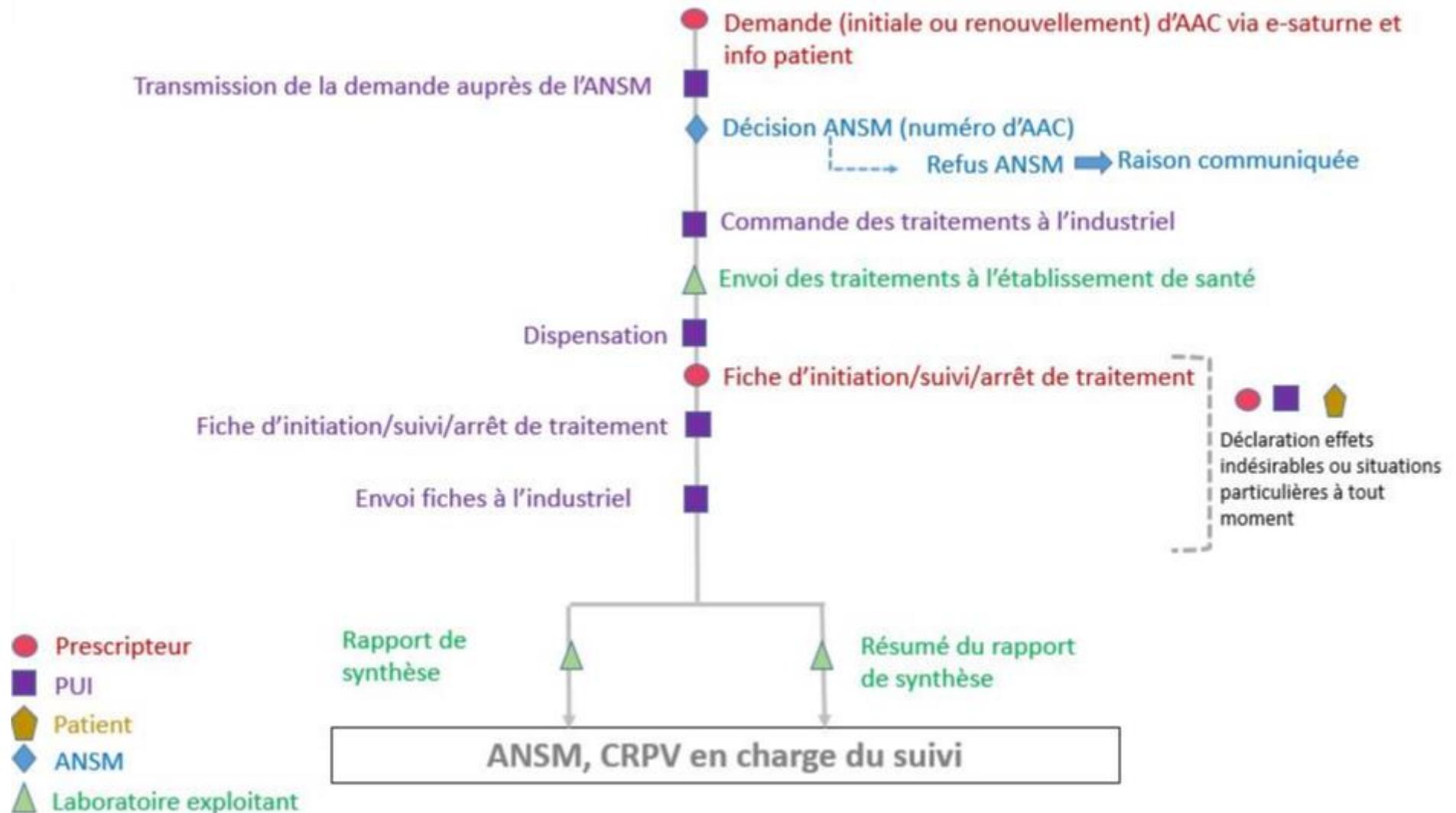
[Ce calendrier type est à adapter au médicament en AAC. Le laboratoire doit en particulier proposer un calendrier des visites de suivi (insérer des colonnes au besoin).

	Demande d'accès au traitement	J0	M1	M3	M6	M12	Mx#	Arrêt du traitement
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X							
<b>Collecte de données sur les caractéristiques des patients</b>								
Déclaration de conformité médicale aux critères d'éligibilité	X	X						
Comorbidités		X						
<b>Collecte de données sur les conditions d'utilisation</b>								
Administration du traitement et posologie*		X	X	X	X	X	X	X
Interruption temporaire de traitement			X	X	X	X	X	
Interruption définitive du traitement								X
<b>Collecte de données d'efficacité</b>								
Evaluation des plaies		X	X	X	X	X	X	X
<b>Collecte de données de tolérance/situations particulières</b>								
Suivi des effets indésirables/situations particulières		X	X	X	X	X	X	X

---

**Note** : \* l'administration est hebdomadaire jusqu'à fermeture des plaies par un professionnel de santé avec documentation du traitement de la plaie cible dans le carnet de suivi du traitement pour revue par le spécialiste à chaque visite décrite ci-dessus ; # après 12 mois, des données de suivi peuvent être rapportées tous les 6 mois.

# Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients



# Annexes

## Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données

⋮ Pour faciliter la collecte et l'interprétation des données, il est recommandé de limiter les champs de texte libre et de favoriser le remplissage des fiches sous forme de choix multiples ou de menu déroulant.

⋮ Il est également préconisé de privilégier le recours aux plateformes électroniques pour faciliter la saisie de données, s'assurer de leur traçabilité et éviter les données manquantes. Dans la mesure du possible, en cas d'utilisation d'une plateforme électronique, les fiches proposées devront refléter l'interface informatique visible par les prescripteurs et pharmaciens. ⋮

- [Fiche d'initiation de traitement](#)
- [Fiches de suivi de traitement](#)
- [Fiche d'arrêt définitif de traitement](#)
- [Fiche de déclaration d'effet indésirable](#)
- [Fiche de signalement de situations particulières](#)

⋮ La collecte des données sera réalisée sous format papier, et les fiches devront être adressées à Pharma Blue [[aac-bvec@pharma-blue.com](mailto:aac-bvec@pharma-blue.com)], exploitant et pharmacien responsable de cette AAC, qui collectera, déposera et analysera les données collectées. ⋮

# Fiche d'initiation de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre avec l'AAC au laboratoire

Date de la demande : [Cliquez ici pour entrer une date.]

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : [Cliquez ici pour entrer du texte.] Prénom (2 premières lettres) : [Cliquez ici pour entrer du texte.]

Date de naissance\* : [ \_\_/\_\_/\_\_ ] (MM/AAAA) Poids (kg) : [ | \_ | \_ | \_ | ] Taille (cm) : [ | \_ | \_ | \_ | ]

⋮ [\*s'il s'agit d'un enfant, mentionnez la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids (décimale) et la taille exacte si pertinents. ]

Sexe : M  F

## Maladie

### Diagnostic et état du patient

Le patient a-t-il un diagnostic d'Epidermolyse Bulleuse Dystrophique (EBD) confirmé par dépistage génétique avec identification de la mutation COL7A1

Oui  Non

Si oui, précisez le mode de transmission :

EBD dominante  EBD récessive

**Si le patient n'a pas de diagnostic confirmé, il/elle ne remplit pas les conditions d'éligibilité à cet accès compassionnel.**

**Lors de la visite d'initiation du traitement, une plaie cible sera sélectionnée pour l'évaluation de l'efficacité du B-VEC.** Pour garantir une évaluation plus précise de l'efficacité du B-VEC, c'est-à-dire pour pouvoir déterminer quand la plaie cible est complètement fermée, cette plaie cible doit avoir des marges bien définies, ne pas être proches d'autres plaies ouvertes dans la zone voisine (à environ 3 cm de la plaie cible sélectionnée), doit idéalement mesurer moins de 20 cm<sup>2</sup> et pas plus de 40 cm<sup>2</sup>, doit être propre, avec un tissu de granulation adéquat, doit avoir une excellente vascularisation et ne pas sembler infectée.

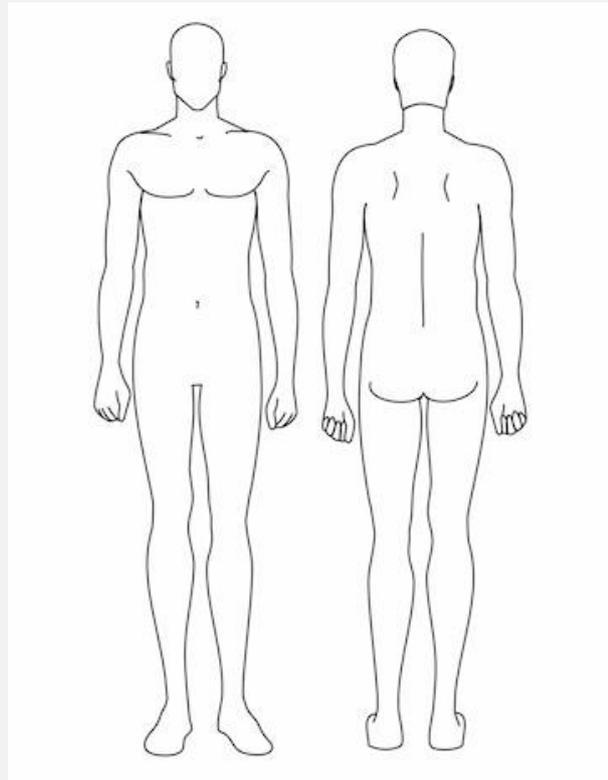
**Chaque semaine**, cette plaie cible, et/ou ses plaies voisines, si ouvertes, doivent toujours être traitées en premier avant de passer au traitement de toute autre plaie. En raison de la nature dynamique des plaies EBD, les plaies voisines (environ 7 cm autour de la plaie cible) peuvent nécessiter un traitement, même si la plaie cible est complètement fermée, pour éviter qu'une déhiscence ne se produise au niveau de la plaie cible. Avec le reste du volume hebdomadaire maximum de B-VEC, d'autres plaies peuvent être traitées, à la discrétion du professionnel de santé qui traite le patient.

**Pour la plaie cible, les informations ci-dessous doivent être collectées.** Pour toutes les autres plaies susceptibles d'être traitées, aucune information ne doit être collectée.

Veillez également remplir l'identification du patient et la section 1. du **carnet du suivi du patient**, qui sera remis au patient ou à son aidant, en leur rappelant de toujours demander au professionnel de santé de le remplir après chaque administration hebdomadaire de B-VEC.

**Localisation anatomique de la plaie cible** (cochez l'emplacement de la plaie dans le tableau et marquez-la également d'une croix sur la figure):

Oreilles	<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Gauche
Visage	<input type="checkbox"/>	
Cou	<input type="checkbox"/> Avant	<input type="checkbox"/> Arrière
Thorax	<input type="checkbox"/>	
Abdomen	<input type="checkbox"/>	
Dos	<input type="checkbox"/>	
Fesses	<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Gauche
Bras	<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Gauche
Mains	<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Gauche
Jambes	<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Gauche
Pieds	<input type="checkbox"/> Droit	<input type="checkbox"/> Gauche
Périnée	<input type="checkbox"/>	



Taille de la plaie cible: \_\_\_\_ cm<sup>2</sup>

La plaie cible est-elle chronique :  Oui  Non

### Traitements antérieurs

Veuillez ajouter les traitements antérieurs directement liés à la prise en charge de l'épidermolyse bulleuse.

Produit (DCI)	Posologie	Date de début du traitement	Date de fin du traitement
		__/__/__	__/__/__
		__/__/__	__/__/__
		__/__/__	__/__/__
		__/__/__	__/__/__
		__/__/__	__/__/__

### Comorbidités

Précisez la/les comorbidité(s) significatives du patient :

<input type="checkbox"/>	Insuffisance rénale chronique
<input type="checkbox"/>	Cardiomyopathie
<input type="checkbox"/>	Carcinome épidermoïde cutané sur une zone non traitée
<input type="checkbox"/>	Déformation des mains et/ou des pieds
<input type="checkbox"/>	Lésions de la cavité buccale
<input type="checkbox"/>	Sténoses œsophagiennes
<input type="checkbox"/>	Autres : .....

||

## Biologie (optionnel)

Si disponibles, veuillez indiquer les dernières données biologiques, en mettant l'accent sur celles utilisées pour le suivi de l'épidermolyse bulleuse dystrophique ou de ses complications.

Paramètre biologique	Date de prélèvement	Valeur - unité
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....
	__/__/__	.....

|

## Traitement par [Beremagene geperpavec (B-VEC)]

### Posologie et durée envisagée

#### Posologie :

Pour application topique sur les plaies uniquement.

La dose recommandée de gel B-VEC est fonction de l'âge (tableau 1). Le gel B-VEC est appliqué localement sur la/les plaie(s) une fois par semaine.

Tableau 1 Dose hebdomadaire maximale par âge

Tranche d'âge	Dose hebdomadaire maximale (unités formatrices de plaques ; UFP)	Volume hebdomadaire maximal (millilitre ; ml)*
6 mois à <3 ans	2.0 ×10 <sup>9</sup>	1.0
≥3 ans	4.0 ×10 <sup>9</sup>	2.0

\* Volume hebdomadaire maximal après mélange de la suspension biologique B-VEC avec le gel excipient.

Il peut ne pas être possible d'appliquer le gel B-VEC sur toutes les plaies à chaque visite de traitement. La plaie cible, et/ou ses plaies voisines, si ouvertes, doivent toujours être traitées en premier avant de passer au traitement de toute autre plaie. Appliquer le gel B-VEC sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient fermées avant de sélectionner de nouvelles plaies à traiter. Accordez la priorité au traitement hebdomadaire des plaies précédemment traitées si elles se rouvrent.

En cas d'oubli d'une dose, appliquer le gel B-VEC dès que possible et reprendre le traitement hebdomadaire par la suite. ]

### Traitements concomitants et/ou soins de support (optionnel)

L'administration topique de tout médicament autre que le B-VEC doit être évitée sur une plaie traitée par B-VEC. Les médicaments ou traitements topiques concomitants jugés nécessaires pour un soin de confort adéquat des plaies qui ne sont pas traitées par B-VEC peuvent être administrés.

D'autres traitements considérés comme faisant partie des soins de confort de routine ou nécessaires pour traiter les complications de la maladie peuvent continuer à être proposés selon la pratique clinique de routine et à la discrétion du médecin traitant.

**Le patient a-t-il des traitements concomitants directement liés à la prise en charge de l'épidermolyse bulleuse ?**  Oui\*  Non

↳ \* si oui, merci de compléter le tableau suivant :

Produit (DCI)	Indication	Statut
		<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Arrêté
		<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Arrêté
		<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Arrêté
		<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Arrêté

Produit (DCI)	Indication	Statut
		<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Arrêté
		<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Arrêté
		<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Arrêté

Concernant l'utilisation du médicament notamment les mises en garde spéciales, précautions d'emploi et contre-indications, veuillez-vous référer à la note d'information du prescripteur, le cas échéant au RCP (étranger) du médicament [insérer lien vers la NIP ou le RCP].

## Engagement du prescripteur

### Critères d'octroi

- Age  $\geq$  6 mois
- Diagnostic d'épidermolyse bulleuse (dominante ou récessive) par dépistage génétique recherchant COL7A1
- Patients et tuteurs comprenant l'accès compassionnel et donnant leur accord pour être suivis par le centre (visites de suivi)
- Patient ne recevant aucun autre produit expérimental dans le cadre d'un essai clinique

### Contre-indications :

- Aucune

**Rappel : le prescripteur doit attester via e-saturne que la demande d'AAC est conforme aux critères d'octroi d'une AAC pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande (insérer le lien).**

Si non conforme, justification de la demande : [Justification de la demande]

**J'ai remis les documents d'information au patient (disponible en [annexe 3](#)) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles :**  Oui  Non

<b>Médecin prescripteur</b> Nom/Prénom : [ ] Spécialité : [ ] N° RPPS : [ ]	<b>Pharmacien</b> Nom/Prénom : [ ] N° RPPS : [ ]
--	--

Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé Numéro FINESS : <input type="text"/> Tel: <input type="text"/> [Numéro de téléphone.] E-mail: <input type="text"/> xxx@domaine.com  Date : <input type="text"/> __/__/____ Cachet et signature du médecin :	Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé Numéro FINESS : <input type="text"/> Tel: <input type="text"/> [Numéro de téléphone.] E-mail: <input type="text"/> xxx@domaine.com  Date : <input type="text"/> __/__/____ Cachet et signature du pharmacien :
--	---

[Les données fournies sont destinées à Krystal Biotech Switzerland GmbH, aux sociétés du groupe Krystal Biotech et à leurs sous-traitants dans le cadre de leur traitement. Elles sont traitées sur la base d'une obligation légale de droit français à des fins de suivi thérapeutique des patients dans le cadre de cette autorisation. Elles sont conservées pour les durées prévues à l'article 9 de la Délibération n° 2022-106 du 22 septembre 2022 de la CNIL.

Tous les champs sont obligatoires.

Vous avez le droit de demander l'accès, la rectification ou l'effacement de vos données, la limitation du traitement, de vous opposer au traitement ou de demander la portabilité de vos données personnelles.

Pour exercer vos droits, contactez le DPO par courriel à [privacy@krystalbio.com] ou à l'adresse postale suivante : [Krystal Biotech, 2100 WHARTON ST, Pittsburgh, PA 15203, United States of America]

Si vous estimez que vos droits n'ont pas été respectés, vous pouvez introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). ]

# Fiche de suivi de traitement

(Visites après la première administration)

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de la visite : [ ]/[ ]/[ ]

Visite de suivi n° [ ]M1 [ ]M3 [ ]M6 [ ]M12 [ ] > M12 [ ]



## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : [ ] [ ] [ ] | Prénom (2 premières lettres) : [ ] [ ] |

N° d'AAC de l'ANSM: [Cliquez ici pour entrer du texte]

## Conditions d'utilisation

Date de la première administration : [ ]/[ ]/[ ]

## Posologie et durée prescrite

[Pour plaie topique uniquement.

La dose recommandée de gel B-VEC est fonction de l'âge (tableau 1). Le gel B-VEC est appliqué localement sur les plaies une fois par semaine.

Tableau 1 Dose hebdomadaire maximale en fonction de l'âge

Tranche d'âge	Dose hebdomadaire maximale (unités formatrices de plaques ; UFP)	Volume hebdomadaire maximal (millilitre ; ml)*
6 mois à <3 ans	2.0 ×10 <sup>9</sup>	1.0
≥3 ans	4.0 ×10 <sup>9</sup>	2.0

\*Volume hebdomadaire maximal après mélange de la suspension biologique B-VEC avec le gel excipient.

Il peut ne pas être possible d'appliquer le gel B-VEC sur toutes les plaies à chaque visite de traitement. La plaie cible, et/ou ses plaies voisines, si ouvertes, doivent toujours être traitées en premier avant de passer au traitement de toute autre plaie. Appliquer le gel B-VEC sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient fermées avant de sélectionner de nouvelles plaies à traiter. Accordez la priorité au traitement hebdomadaire des plaies précédemment traitées si elles se rouvrent. En cas d'oubli d'une dose, appliquer le gel B-VEC dès que possible et reprendre le traitement hebdomadaire par la suite.



Y a-t'il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ?  Non  Oui

| Si oui, merci de vérifier que le carnet de suivi du patient a été bien rempli.

| Si une situation particulière a provoqué un arrêt temporaire du traitement, merci de le signaler à l'aide de la fiche dédiée

[Cliquez ici pour entrer du texte.]

### Traitements concomitants et/ou soins de support

[Si différents de la fiche de demande de traitement, veuillez renseigner les traitements concomitants directement liés à la prise en charge de l'épidermolyse bulleuse.

|

Y –a-t'il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ?  Non  Oui

| Si oui, précisez.

[Cliquez ici pour entrer du texte.]

### Interruption/arrêt temporaire de traitement

Oui  Non

| Si oui, merci de vérifiez qu'aucune administration n'est enregistrée dans le carnet de suivi du patient aux dates de l'arrêt temporaire de traitement

[Le traitement a été temporairement interrompu pour cause de :

Effet indésirable

Absence de plaie ouverte qui pourrait être traitée avec B-VEC

Problème logistique, le médicament n'était pas disponible

Problème humain, le patient ou l'infirmière à domicile n'était pas disponible durant la période d'interruption

Autres : .....

|

[Si un arrêt définitif du traitement a eu lieu, faire un renvoi vers la fiche d'arrêt de traitement

[Si l'arrêt est dû à un effet indésirable, faire un renvoi vers la fiche de déclaration des effets indésirables.

## Évaluation de l'effet du traitement par [Beremagene geperpavec (B-VEC)]

### Variable d'efficacité 1 (à préciser)

[Concernant la plaie cible sélectionnée au début du traitement par B-VEC pour évaluer l'efficacité du B-VEC (voir la Fiche d'initiation de traitement), veuillez indiquer ce qui suit.

**Veuillez également scanner et archiver les pages du carnet du suivi du patient** relatives à la période écoulée depuis la dernière visite, où les informations sur l'application hebdomadaire de B-VEC sur la plaie cible ont été documentées par le professionnel de santé qui a administré B-VEC.

#### PLAIE CIBLE

La plaie cible est-elle fermée ?  Oui  Non

## Effet(s) indésirable(s)/Situation(s) particulière(s)

Y a-t'il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) ou d'une situation particulière à déclarer depuis la dernière visite ?  Oui  Non

**Si oui**, procédez à leur déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Vérification du suivi de la contraception, le cas échéant.

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : <input type="text"/>	Nom/Prénom <input type="text"/> :
Spécialité : <input type="text"/>	N° RPPS : <input type="text"/>
N° RPPS : <input type="text"/>	
Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
N° FINESS : <input type="text"/>	N° FINESS : <input type="text"/>
Tél : <input type="text"/> [Numéro de téléphone.]	Tél : <input type="text"/> [Numéro de téléphone.]
E-mail : <input type="text"/> [xxx@domaine.com]	E-mail : <input type="text"/> [xxx@domaine.com]
Date : <input type="text"/> [__/__/____]	Date : <input type="text"/> [__/__/____]
Cachet et signature du médecin :	Cachet et signature du pharmacien :

# Fiche d'arrêt définitif de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de l'arrêt définitif de traitement : [ \_ / \_ / \_ \_ \_ ]

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : [ \_ | \_ | \_ ] Prénom (2 premières lettres) : [ \_ | \_ ]

N° dernière AAC de l'ANSM: [Cliquez ici pour entrer du texte]

Posologie à l'arrêt du traitement : [ \_\_\_\_\_ ]

## Raisons de l'arrêt du traitement

Fin de traitement tel que prévu par le schéma thérapeutique (mention à supprimer si durée non définie)

Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement

Procédez à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe

Progression de la maladie

Effet thérapeutique non satisfaisant

Si considéré comme un manque d'efficacité, procédez à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès

→ Date du décès : [ \_ / \_ / \_ \_ \_ ]

→ Raison du décès :  Décès lié à un effet indésirable

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès lié à la progression de la maladie

Autre raison :

[ \_\_\_\_\_ ]

Souhait du patient d'interrompre le traitement

Patient perdu de vue, précisez la date de dernier contact : [ \_ / \_ / \_ \_ \_ ]

Ne remplit plus les critères d'octroi, précisez :

[ \_\_\_\_\_ ]

Autre, préciser : [ \_\_\_\_\_ ]

### Médecin prescripteur

Nom/Prénom : [ \_\_\_\_\_ ]

Spécialité : [ \_\_\_\_\_ ]

N° RPPS : [ \_\_\_\_\_ ]

Hôpital : [ \_\_\_\_\_ ]

CHU  CHG  CLCC  centre privé

N° FINESS : [ \_\_\_\_\_ ]

Tél : [ Numéro de téléphone ]

E-mail: [ xxx@domaine.com ]

### Pharmacien

Nom/Prénom : [ \_\_\_\_\_ ]

N° RPPS : [ \_\_\_\_\_ ]

Hôpital : [ \_\_\_\_\_ ]

CHU  CHG  CLCC  centre privé

N° FINESS : [ \_\_\_\_\_ ]

Tél : [ Numéro de téléphone ]

E-mail: [ xxx@domaine.com ]

Date : [ / / ] Cachet et signature du médecin :	Date : [ / / ] Cachet et signature du pharmacien :
--	---

# Fiche de déclaration des effets indésirables

Fiche à transmettre au laboratoire

(Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.)



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire



N° 15031\*04

## DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Transmettre

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<b>Personne ayant présenté l'événement indésirable</b> Nom <input type="text"/> Prénom <input type="text"/> E-mail <input type="text"/> Téléphone <input type="text"/> Adresse <input type="text"/> Code postal <input type="text"/> Commune <input type="text"/> Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids <input type="text"/> kg Taille <input type="text"/> m Date de Naissance <input type="text"/> Ou Age au moment de l'effet <input type="text"/> ans <b>Antécédents du patient</b> <input type="text"/>	<b>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</b> Nom <input type="text"/> Prénom <input type="text"/> E-mail <input type="text"/> Téléphone <input type="text"/> Adresse <input type="text"/> Code postal <input type="text"/> Commune <input type="text"/> Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles <input type="text"/> <input type="checkbox"/> par le père	<b>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</b> Nom <input type="text"/> Prénom <input type="text"/> E-mail <input type="text"/> Téléphone <input type="text"/> Adresse <input type="text"/> Code postal <input type="text"/> Commune <input type="text"/> Qualification <input type="text"/>
---	---	--

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<b>Événement indésirable</b> Date de survenue <input type="text"/> Jour mois année Durée de l'effet <input type="text"/> ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles <input type="text"/> <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) : NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser : <input type="text"/>
--	---

### Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
  - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
  - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
  - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## Fiche de signalement de situations particulières

Fiche à transmettre au laboratoire

Patient	
Nom (3 premières lettres)      _ _ _	Prénom (2 premières lettres)      _ _
Numero d'AAC      _ _ _ _ _ _ _ _	Date de naissance : ____ - ____ (mois et année) ou âge (à l'apparition de l'effet) _____ ans ou groupe d'âge _____
Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Poids : _____ kg Taille : _____ m

Antécédents médicaux du patient
<p>_____</p> <p>_____</p> <p>Autres antécédents/facteurs ayant pu favoriser la survenue d'une situation particulière :</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

Les situations particulières correspondent à l'utilisation du médicament conforme ou non conforme aux termes de l'information produit de l'autorisation d'accès compassionnel du ou des médicaments associés ou non aux effets indésirables.

Sont ainsi concernées les situations résultant de (cocher la case correspondante) :

<input type="checkbox"/>	<b>Surdosage</b>	Administration (intentionnelle ou accidentelle) d'une quantité de médicament par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par l'information produit annexée au protocole d'utilisation thérapeutique (une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées).
<input type="checkbox"/>	<b>Mésusage</b>	Médicament utilisé par le patient de manière intentionnelle et inappropriée par rapport aux termes de l'autorisation d'accès compassionnel.
<input type="checkbox"/>	<b>Abus</b>	Usage excessif, persistant ou sporadique, intentionnel d'un médicament, qui s'accompagne d'effets physiques ou psychologiques nocifs.
<input type="checkbox"/>	<b>Usage détourné</b>	Consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou tout autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives.
<input type="checkbox"/>	<b>Erreur médicamenteuse avérée ou interceptée</b>	Toute erreur non-intentionnelle dans la prescription, administration ou délivrance d'un médicament, et en particulier les erreurs en rapport avec le nom (confusion), les instructions d'utilisation du médicament.
<input type="checkbox"/>	<b>Usage hors autorisation</b>	Usage non conforme à l'autorisation d'accès compassionnel, intentionnel et approprié au regard des données acquises de la science.
<input type="checkbox"/>	<b>Exposition professionnelle ou non-professionnelle</b>	Exposition (accidentelle ou non) d'une tierce personne avec un médicament au cours d'un processus de soin dans le cadre de son activité professionnelle ou non.

<input type="checkbox"/>	<b>Interaction médicamenteuse ou alimentaire</b>	Modification de l'action d'un médicament liée à la présence d'un autre médicament ou substance dans l'organisme. Elle peut avoir comme effet de : - provoquer ou majorer des effets indésirables, - ou entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements. Par exemple utilisation concomitante d'un traitement contre-indiqué ou nécessitant des précautions particulières.
<input type="checkbox"/>	<b>Défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés</b>	Associé à un effet indésirable.
<input type="checkbox"/>	<b>Exposition en cours de grossesse</b>	Maternelle ou génération précédente et/ou transmission d'un produit via le sperme lors d'exposition paternelle avec le cas échéant, enregistrement du suivi (issue de la grossesse et suivi des enfants exposés).
<input type="checkbox"/>	<b>Exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes)</b>	
<input type="checkbox"/>	<b>Exposition au cours de l'allaitement</b>	
<input type="checkbox"/>	<b>Suspicion de transmission d'agents infectieux</b>	
<input type="checkbox"/>	<b>Suspicion d'inefficacité thérapeutique</b>	Partielle ou totale.
<input type="checkbox"/>	<b>Bénéfice thérapeutique inattendu</b>	

Situation particulière

Date de survenue (jj/mm/aaaa) : \_\_/\_\_/\_\_

Description :

---



---



---

Traitement concomitant contre-indiqué ou nécessitant des précautions particulières (dosage)	Posologie quotidienne/ voie d'administration	Administré du jj/mm/aaaa au jj/mm/aaaa	Indication
		Du __/__/__ au __/__/__	
		Du __/__/__ au __/__/__	
<b>Est-ce que la situation particulière a entraîné la survenue d'un événement indésirable ?</b> <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <b>Si, Oui, merci de compléter la Fiche de déclaration des effets indésirables.</b>		<b>Date de début de B-VEC (jj/mm/aaaa) : __/__/__</b>  <b>Posologie de B-VEC : _____</b>  <b>Action prise pour la situation particulière vis-à-vis de B-VEC /autre médicament :</b> <input type="checkbox"/> Aucun changement de posologie	

	<input type="checkbox"/> Augmentation de posologie (jj/mm/aaaa) : __/__/____ ➔ Nouvelle posologie : _____ <input type="checkbox"/> Diminution de posologie (jj/mm/aaaa) : __/__/____ ➔ Nouvelle posologie : _____ <input type="checkbox"/> Interruption temporaire (jj/mm/aaaa) : __/__/____ <input type="checkbox"/> Arrêt définitif du traitement (jj/mm/aaaa) : __/__/____ <input type="checkbox"/> Non applicable
<b>Est-ce que B-VEC a été repris ?</b> <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (jj/mm/aaaa) : __/__/____	
<b>Résolution de la situation particulière :</b> <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (jj/mm/aaaa) : __/__/____	
Nom/Prénom : _____  Spécialité : _____  N° RPPS : _____  N° FINESS : _____  Tél : <b>Numéro de téléphone.</b> E-mail : <a href="mailto:xxx@domaine.com">xxx@domaine.com</a>	<b>Signature :</b>          <b>Date (jj/mm/aaaa) :</b> __/__/____

# Annexe 2. Rôle des différents acteurs

## 1. Rôle des professionnels de santé

### 1.1. Le prescripteur

L'autorisation d'accès compassionnel implique le strict respect des mentions définies figurant dans le protocole, notamment les critères d'octroi, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-SP.

Avant tout traitement, le prescripteur :

- prend connaissance du présent PUT-SP et du RCP ou de la NIP, le cas échéant
- vérifie l'éligibilité de son patient aux critères d'octroi du médicament disposant d'une autorisation d'accès compassionnel ;
- informe, de manière orale et écrite via le document d'information disponible en [annexe 3](#), le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
  - de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
  - du caractère dérogatoire de la prise en charge par l'Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel;
  - des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue,
  - de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données personnelles.

Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

- soumet la demande d'AAC via e-saturne à l'ANSM ; En cas de demande non conforme aux critères ou en l'absence de critères, justifie sa demande.

Après réception de l'autorisation de l'ANSM, le prescripteur :

- informe le médecin traitant du patient
- remplit la fiche d'initiation de traitement, qu'il transmet à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné

Le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention suivante : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Le prescripteur est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-SP. Il transmet les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical au laboratoire exploitant le médicament.

Suite à l'initiation du traitement, le prescripteur planifie des visites de suivi (voir calendrier de suivi dans le PUT-SP) au cours desquelles il devra également :

- remplir la fiche de suivi correspondante,
- rechercher la survenue d'effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en [annexe 4](#),
- remplir la fiche d'arrêt de traitement, le cas échéant.

Les fiches de suivi et d'arrêt sont envoyées systématiquement et sans délai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné pour transmission au laboratoire selon les modalités décrites en page 9.

Si le prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il soumet, avant la date d'échéance de l'AAC, la demande de renouvellement de l'AAC via e-saturne à l'ANSM.

## 1.2. Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments faisant l'objet d'une AAC.

Le pharmacien :

- complète la fiche d'initiation de traitement ainsi que les fiches de suivi préalablement remplies par le prescripteur lors de chaque visite, et les transmet au laboratoire exploitant le médicament
- commande le médicament auprès du laboratoire sur la base de l'AAC ;
- assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin
- déclare tout effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés selon les modalités prévues en [annexe 4](#).

Le pharmacien est tenu de participer au recueil des données lorsqu'il est exigé dans le cadre du PUT-SP.

## 2. Rôle du patient

Tout patient :

- prend connaissance des informations délivrées par son médecin et notamment des documents d'information sur son traitement qui lui sont remis ([voir annexe 3](#)) ;
- informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## 3. Rôle du laboratoire

L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament :

- réceptionne les fiches d'initiation de traitement, de suivi et d'arrêt définitif, et intègre les données dans sa base de suivi
- est responsable du traitement des données au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP, notamment les données d'efficacité et de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1<sup>ère</sup> page, le rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM et le cas échéant au CRPV en charge du suivi de l'accès compassionnel et transmet après validation par l'ANSM le résumé de ce rapport, également publié sur le site internet de l'ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
- sur demande du CRPV, lui soumet les éléments complémentaires requis,
- respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament selon les

- conditions prévues à l'article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
- contacte l'ANSM sans délai et le cas échéant le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d'utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (*Emergent Safety Issues*) ;
  - organise et finance le recueil des données dans le cadre des AAC, s'assure de l'assurance qualité et de la collecte rigoureuse et exhaustive des données ;
  - s'assure du bon usage du médicament dans le cadre des AAC;
  - approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
  - s'est engagé, en cas de développement en cours dans l'indication en vue d'une demande d'AMM, à demander une autorisation d'accès précoce auprès de la HAS et de l'ANSM

## 4. Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- évalue le médicament notamment les données d'efficacité, de sécurité, de fabrication et de contrôle, pour permettre son utilisation dans le cadre des AAC,
- évalue les demandes d'AAC pour chaque patient,
- valide le présent PUT-SP.

À la suite de la délivrance des AAC, l'ANSM :

- prend connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi du médicament en AAC le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
- évalue en collaboration avec le CRPV sus cité le cas échéant les rapports périodiques de synthèse fournis par le laboratoire et publie le résumé de ces rapports;
- informe sans délai le laboratoire et le CRPV sus cité le cas échéant en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause les AAC,
- modifie le PUT-SP en fonction de l'évolution des données disponibles, suspend ou retire les AAC si les conditions d'octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique

L'ANSM diffuse sur son site internet un référentiel des médicaments en accès dérogatoire (<https://ansm.sante.fr/documents/referenc/#collapse-1>) et toutes les informations nécessaires pour un bon usage de ces médicaments, les PUT-SP correspondants ainsi que les résumés des rapports de synthèse périodiques.

## 5. Rôle du CRPV en charge du suivi du médicament en AAC (à supprimer si pas de CRPV)

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) désigné en 1<sup>ère</sup> page le cas échéant assure le suivi de pharmacovigilance du médicament en AAC au niveau national. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports périodiques de synthèse et des résumés de ces rapports. Il effectue une analyse critique de ces documents afin

d'identifier et d'évaluer les éventuels signaux de sécurité soulevés par le rapport de synthèse et valide le contenu du résumé. À cette fin, il peut demander au laboratoire de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

## Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : [Beremagene geperpavec (B-VEC)]

Cette annexe comprend :

- un document d'information sur le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel
- une [note d'information sur le traitement des données personnelles](#).

## Note d'information sur l'autorisation d'accès compassionnel

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée

**Votre médecin vous a proposé un traitement par [Beremagene geperpavec (B-VEC)] dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).**

**Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.**

### Qu'est-ce qu'une autorisation d'accès compassionnel ?

Le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) permet la mise à disposition dérogatoire en France de médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de maladies graves, rares ou invalidantes. L'efficacité et la sécurité et du médicament que vous propose votre médecin sont présumées favorables par l'ANSM au vu des données disponibles.

L'objectif est de vous permettre de bénéficier de ce traitement à titre exceptionnel en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. L'AAC s'accompagne d'un recueil obligatoire de données pour s'assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d'utilisation et que les bénéfices du traitement restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus au cours du temps.

Les données sont recueillies auprès des médecins et des pharmaciens par le laboratoire exploitant le médicament via la mise en place d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) validé par l'ANSM. Ces données sont transmises périodiquement et de manière anonyme par le laboratoire à l'ANSM afin d'évaluer le médicament le temps de sa mise à disposition en accès compassionnel.

Lorsqu'il vous est prescrit un médicament dans le cadre d'une AAC, vous ne participez pas dans un essai clinique. L'objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n'avez donc pas à faire d'exams supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

L'AAC peut être suspendue ou retirée si les conditions initiales ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, sans avance de frais de votre part.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N'hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices attendus de ce médicament dans votre situation mais aussi sur les incertitudes ou inconvénients (effets indésirables, contraintes de prise, etc.).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

### En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une.

L'utilisation de ce médicament est encadrée. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

- de respecter les conseils qui vous ont été donnés pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance ou pendant les repas, etc.) ;
- de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez vous le procurer. Les médicaments en accès compassionnel ne sont généralement disponibles que dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l'équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

## À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

Comme il existe peu de recul sur l'utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d'utilisation thérapeutique et suivi des patients (PUT-SP) disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d'effets indésirables.

### À chaque consultation

- ➔ Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données personnelles sur votre santé. Pour plus de détails sur les données personnelles recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès compassionnel d'un médicament - Traitement des données personnelles » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

### Chez vous, entre les consultations

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu'il s'agit d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel, directement via le portail de signalement - site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

## Combien de temps dure une autorisation d'accès compassionnel ?

L'AAC est temporaire, dans l'attente que le médicament puisse le cas échéant disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé. La durée de validité est précisée sur l'autorisation délivrée par l'ANSM et ne peut dépasser un an. Elle peut être renouvelée sur demande du prescripteur qui jugera de la nécessité de prolonger le traitement.

Elle peut être suspendue ou retirée par l'ANSM dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, si les conditions d'octroi ne sont plus respectées ou autre motif de santé publique.

## Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d'une AAC implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès compassionnel d'un médicament – Traitement des données personnelles »](#).

## Pour en savoir plus

- ➔ Notice du médicament que vous allez prendre (renvoi vers site de l'ANSM, lien à venir), (à supprimer si pas de notice)
- ➔ Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) de votre médicament, (lien vers le référentiel des accès dérogatoires)
- ➔ Informations générales sur les autorisations d'accès compassionnel des médicaments (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>)

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

**DEBRA France**

**Mireille NISTASOS – Debra France**

**Le Balthazar – 2 quai d'Arenc**

**13002 Marseille**

**contact@debra.fr**

**<https://www.debra.fr/>**

Ce document a été élaboré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en collaboration avec le laboratoire [KRYSTAL BIOTECH] et les membres d'associations de patients ((à citer le cas échéant)

## Note d'information destinée au prescripteur

**ATTENTION : Les informations de prescription incluses ici sont une traduction des informations de prescription américaines (USPI) pour le B-VEC, approuvées par la Food and Drug Administration (FDA), modifiées pour inclure certaines modifications requises par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'USPI inclus dans l'emballage ne doit pas être prise en compte car elle n'est pas valable pour la France. Les informations de prescriptions à suivre sont celles mentionnées ci-dessous.**

### 1 INDICATIONS ET UTILISATION

B-VEC est indiqué pour le traitement des plaies chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (DEB) avec mutation(s) du gène de la *chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1)*.

### 2 DOSAGE ET ADMINISTRATION

#### 1. Pour application topique sur les plaies uniquement.

##### 2.1 Dose

- La dose recommandée de gel B-VEC est fonction de l'âge ([tableau 1](#)). Le gel B-VEC est appliqué localement sur la/les plaie(s) une fois par semaine.

#### 2. **Tableau 1 Dose hebdomadaire maximale par âge**

Tranche d'âge	Dose hebdomadaire maximale (unités formatrices de plaques ; UFP)	Volume hebdomadaire maximal (millilitres ; ml)*
6 mois à <3 ans	$2 \times 10^9$	1,0
$\geq 3$ ans	$4 \times 10^9$	2,0

\*Volume hebdomadaire maximal après mélange de la suspension biologique B-VEC avec le gel excipient.

- Il se peut qu'il ne soit pas possible d'appliquer le gel B-VEC sur toutes les plaies à chaque visite de traitement.
- Appliquez le gel B-VEC sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient fermées avant de sélectionner une ou plusieurs nouvelles plaies à traiter. Donnez la priorité au traitement hebdomadaire des plaies déjà traitées si elles se rouvrent [*voir Administration (2.3)*].
- Si vous oubliez une dose, appliquez le gel B-VEC dès que possible et reprenez la dose hebdomadaire par la suite.

##### 2.2 Préparation

###### Instructions de préparation importantes

- Préparez le gel B-VEC à la pharmacie en mélangeant la suspension biologique B-VEC au gel excipient pour une utilisation immédiate dans les 8 heures suivant l'application. (*voir Stockage et manipulation (16.2)*).
- Seul un professionnel de santé doit appliquer le gel B-VEC, que ce soit dans un établissement de santé (par exemple, une clinique) ou à domicile, dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD).
- Les femmes enceintes ne doivent pas préparer ou appliquer le gel B-VEC et doivent éviter tout contact direct avec les plaies traitées ou les pansements des plaies traitées [*voir Exposition accidentelle au B-VEC (5.1)*].

Vous trouverez ci-dessous la liste des fournitures nécessaires à la préparation du gel B-VEC :

- Un (1) carton contenant un (1) flacon de suspension biologique B-VEC et un (1) flacon de gel excipient (**Figure 1**).
- Deux (2) aiguilles de calibre 18.
- Deux (2) à quatre (4) seringues d'administration de 1ml.
- Une (1) seringue de préparation de 3ml.
- Deux (2) à quatre (4) bouchons de seringue.
- Gants, un masque et des lunettes de protection.
- Tampons d'alcool isopropylique à 70 %.
- Contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
- Étiquettes pour seringues d'administration.
- Agent virucide pour le nettoyage.

Suivez les étapes ci-dessous pour la préparation du gel B-VEC.

### PRÉPAREZ LA SERINGUE DE PRÉPARATION

1. Lavez-vous les mains et mettez des lunettes, un masque et des gants de protection.
2. Retirez les deux flacons du carton et décongelez le flacon de suspension biologique B-VEC et le flacon de gel d'excipient à température ambiante pendant **AU MOINS 20 minutes** (**Figure 1**).

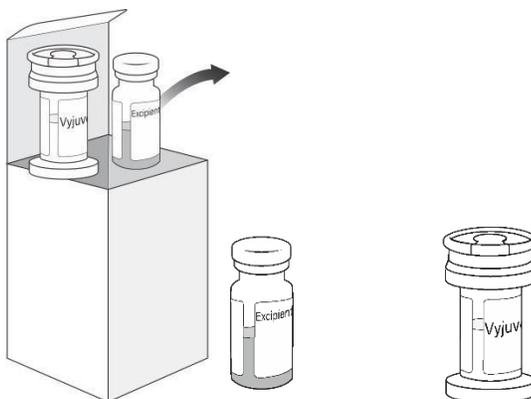


Figure 1 Carton contenant le flacon de suspension biologique B-VEC et le flacon de gel excipient

Remarque : inspectez visuellement les flacons pour s'assurer que leur contenu est sous forme liquide et complètement décongelé. Le gel d'excipient est plus visqueux et prendra plus de temps à décongeler (**Figure 2**).

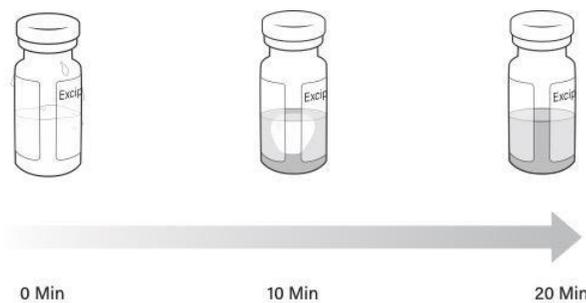


Figure 2 Chronologie de la décongélation du gel d'excipient de 0 à 20 minutes

Note : Une fois que la suspension biologique B-VEC ou le gel d'excipient est décongelé, ne pas recongeler.

3. Retournez le flacon de suspension biologique B-VEC 4 à 5 fois. Ne pas retourner le flacon de gel excipient.
4. Retirez les capsules des flacons et nettoyez chaque bouchon de flacon avec un tampon d'alcool isopropylique à 70 %. Laissez sécher.
5. Connectez de manière aseptique une aiguille de calibre 18 à la seringue de préparation de 3 ml.
6. Retirez le capuchon de l'aiguille et percez le bouchon du flacon de suspension biologique B-VEC.
7. Tenez le flacon à 45-90 degrés et prélevez 1 ml de suspension biologique B-VEC dans la seringue de préparation (figure 3).
8. Retirez la seringue de préparation (toujours connectée à l'aiguille) contenant 1 ml de suspension biologique B-VEC du flacon. Ne PAS engager le verrou de sécurité.

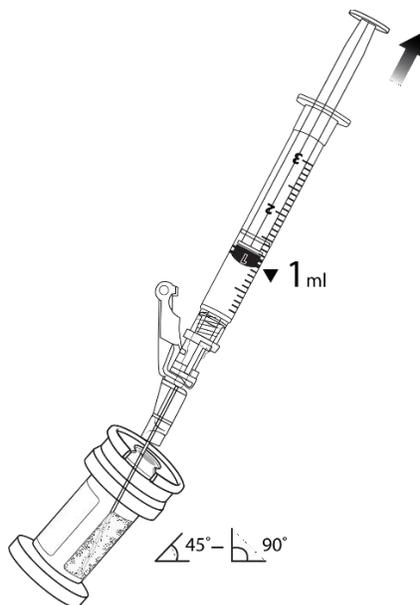


Figure 3 Prélèvement de 1 ml de suspension biologique à l'aide de la seringue de préparation

9. Jetez le flacon de suspension biologique B-VEC dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
10. Percez le bouchon propre du gel d'excipient et transférez la suspension biologique B-VEC dans le flacon de gel d'excipient (Figure 4).



Figure 4 Transfert de la suspension biologique B-VEC dans un flacon de gel excipient

11. SANS RETIRER L'AIGUILLE du flacon de gel d'excipient, soulevez le biseau de l'aiguille au-dessus du liquide (Figure 5) et tirez le piston jusqu'à la marque de 1 ml (Figure 6).

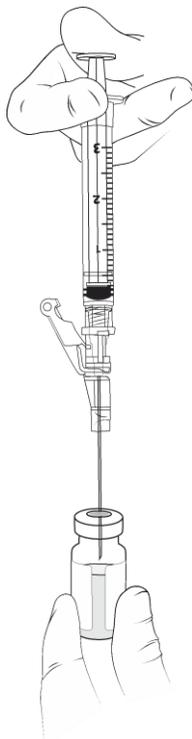


Figure 5 L'aiguille au-dessus du liquide sans prélèvement de produit

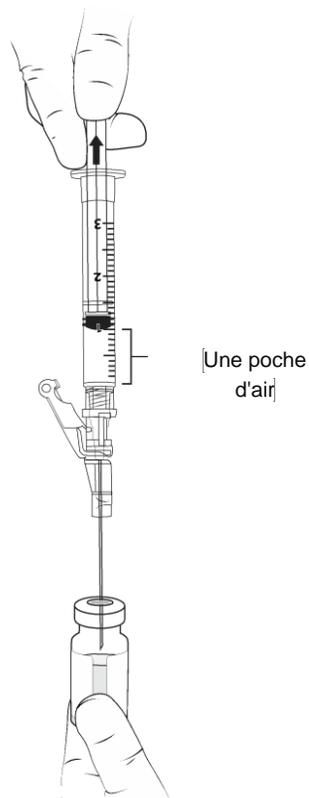


Figure 6 Tirez le piston vers l'arrière jusqu'à la marque de 1 ml pour éliminer l'air

12. Retirez la seringue de préparation contenant 1 ml d'air et enclenchez le verrou de sécurité.
13. Jetez la seringue et l'aiguille de préparation dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
14. Placez un tampon d'alcool isopropylique à 70 % sur le bouchon du gel d'excipient et maintenez-le fermement en place.
15. Agitez **VIGOREUSEMENT** pendant 10 SECONDES (figure 7).

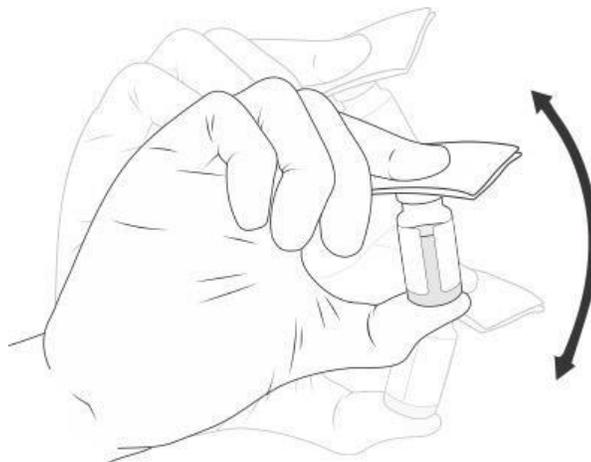


Figure 7 Mélange manuel du flacon de gel d'excipient

Note : Le mélange de la suspension biologique B-VEC et du gel d'excipient est appelé gel B-VEC.

## PRÉPAREZ LES SERINGUES D'ADMINISTRATION

- Connectez de manière aseptique une aiguille de calibre 18 à la première seringue d'administration de 1 ml et retirez le capuchon de l'aiguille.
- Insérez l'aiguille de calibre 18 dans le flacon d'excipient contenant le gel B-VEC (Figure 8).

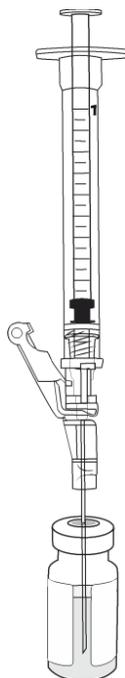


Figure 8 Aiguille dans le gel B-VEC avant le retrait

- Inclinez le flacon de 45 à 90 degrés et prélevez 0,5 ml de gel B-VEC (figure 9).

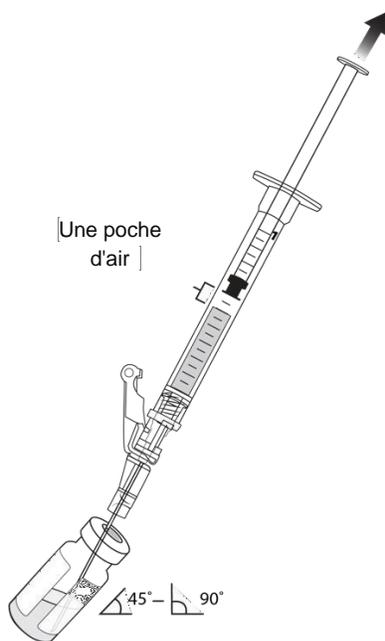


Figure 9 Seringue d'administration prélevant 0,5 ml de gel B-VEC avec poche d'air visible

Note : Une poche d'air peut se former près du piston lors de l'extraction du gel B-VEC.

19. NE PAS RETIREZ L'AIGUILLE DU FLACON ; soulevez le biseau de l'aiguille au-dessus du gel de B-VEC et détachez la seringue d'administration contenant 0,5 ml de B-VEC mélangé (Figure 10).

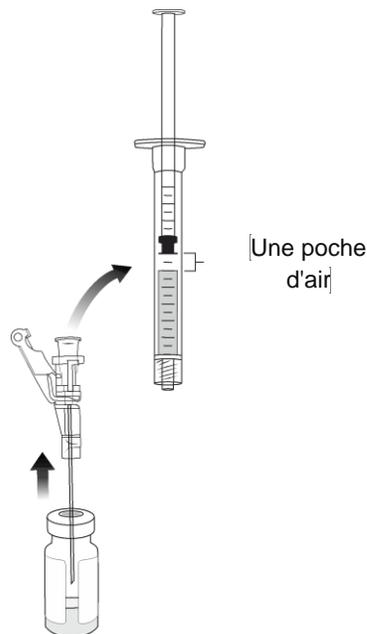


Figure 10 Déconnexion de la seringue d'administration contenant le gel B-VEC avec une poche d'air visible Note : Laissez l'aiguille dans le bouchon du flacon de gel d'excipient.

20. NE PAS secouez la seringue pour éliminer la poche d'air. Manipulez le piston de haut en bas jusqu'à ce que toutes les poches d'air aient été éliminées (figure 11).

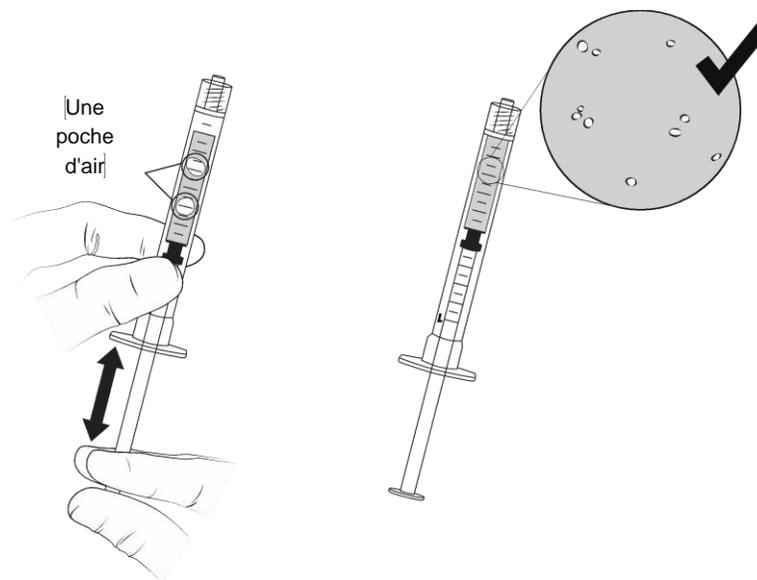


Figure 11 Manipulation du piston de la seringue d'administration pour éliminer les poches d'air

21. Bouchez la seringue d'administration et mettez-la de côté (Figure 12).

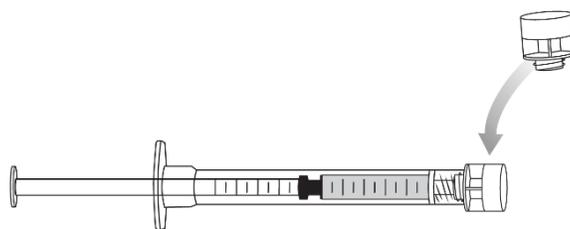


Figure 12 Seringue bouchée

22. Connectez une nouvelle seringue d'administration de 1 ml à l'aiguille qui reste dans le bouchon du flacon de gel d'excipient (avec le biseau de l'aiguille AU-DESSUS du gel B-VEC) (Figure 13).
23. Placez le biseau de l'aiguille dans le gel B-VEC, inclinez le flacon de 45 à 90 degrés et prélevez 0,5 ml de gel B-VEC dans la seringue d'administration [voir les étapes 17 et 18 : Figure 8 et Figure 9].
24. Effectuez les étapes 19, 20 et 21 ci-dessus pour déconnecter la seringue d'administration et éliminez les poches d'air, avant de boucher la seringue d'administration (Figure 10, Figure 11 et Figure 12).
25. Répétez les étapes 22, 23 et 24 si vous avez besoin de deux (2) seringues d'administration supplémentaires (chacune contenant 0,5 ml de gel B-VEC).

Note : Les seringues d'administration sont étiquetées #1, #2, #3 et #4.

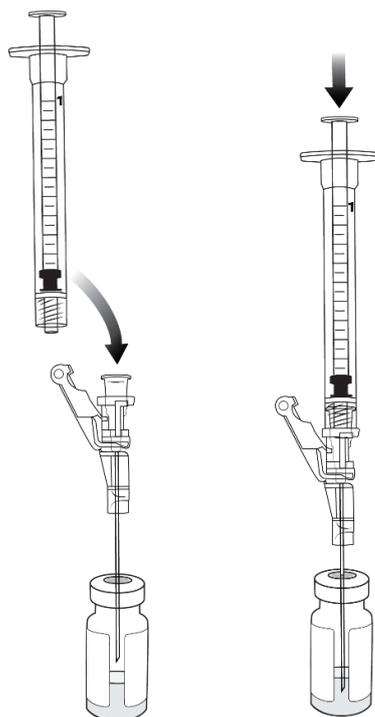


Figure 13 Connexion d'une seringue d'administration à l'aiguille située à l'intérieur du bouchon du flacon de gel d'excipient

26. Jetez le flacon de gel d'excipient (avec l'aiguille dans le bouchon du flacon) dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
27. Nettoyez toutes les surfaces qui ont pu entrer en contact avec la suspension ou le gel biologique B-VEC et traitez toutes les taches avec un agent virucide tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à <0,4 %. Épongez à l'aide de papier/tissu absorbant.
28. Jetez tout le matériel de préparation (par exemple, flacon, seringue, aiguille, matériel de nettoyage) qui a pu entrer en contact avec la suspension ou le gel biologique B-VEC dans un sac ou un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
29. Placez les seringues d'administration fermées contenant le gel B-VEC dans un sac en plastique scellable.
30. Placez le sac en plastique scellable contenant les seringues d'administration dans un conteneur secondaire isolé approprié à une température de 2° à 8°C (35,6° à 46,4°F) pour le transport entre le site de préparation et le site d'administration.

### 2.3 Administration

Vous trouverez ci-dessous la liste des fournitures nécessaires à l'administration du gel B-VEC :

- Les seringues d'administration
- Pansement hydrophobe non adhérent
- Ciseaux
- Habillage standard
- Gants, un masque et des lunettes de protection
- Contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI
- Agent virucide pour le nettoyage

Utilisez le gel B-VEC dans les seringues d'administration immédiatement après la préparation. Si

l'utilisation immédiate n'est pas possible, veuillez-vous référer à la section [voir *Stockage et manipulation* (16.2)].

## B-VEC GEL ADMINISTRATION

Suivez les étapes ci-dessous pour l'administration du gel B-VEC.

1. Lavez-vous les mains et portez des gants de protection, masque de protection, lunettes de protection avant d'appliquer le gel B-VEC. Si un soignant participe d'une manière ou d'une autre à l'administration du B-VEC, il doit appliquer les mêmes mesures de protection personnelle et d'hygiène que le professionnel de santé.
2. Appliquez le gel B-VEC sur la (les) plaie(s) sélectionnée(s) en gouttelettes espacées uniformément à l'intérieur de la plaie, d'environ 1 cm sur 1 cm. La répartition des gouttelettes doit ressembler à une grille. Évitez de toucher la peau avec la seringue d'administration (figure 14).

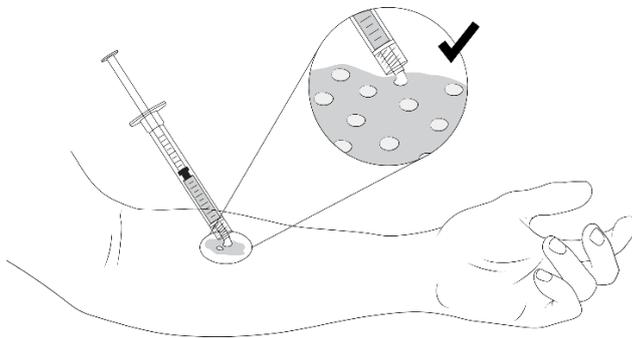


Figure 14 Application du gel B-VEC sur la plaie

Le [tableau 2](#) ci-dessous fournit une référence sur la dose par taille approximative de la plaie.

**Tableau 2 Dose par taille de plaie**

Surface de la plaie (cm) <sup>2</sup>	Dose (PFU)	Volume (ml)
< 20	$4 \times 10^8$	0,2
20 à < 40	$8 \times 10^8$	0,4
40 à 60	$1,2 \times 10^9$	0,6

\*Pour une surface de plaie supérieure à 60 cm<sup>2</sup>, il est recommandé de calculer la dose totale sur la base du [tableau 2](#) jusqu'à ce que la dose hebdomadaire maximale indiquée dans le [tableau 1](#) soit atteinte.

3. Utilisez des ciseaux propres pour couper le pansement hydrophobe non adhérent à une taille légèrement supérieure à celle de la plaie et placez le pansement sur les gouttelettes de gel B-VEC ([Figure 15](#)).

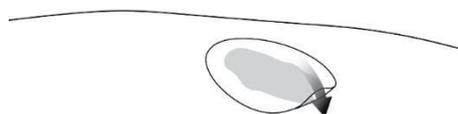


Figure 15 Mise en place du pansement hydrophobe non adhérent sur la plaie traitée

- Utilisez les ciseaux pour couper le pansement standard utilisé par le patient à une taille légèrement supérieure à celle du pansement hydrophobe et placez le pansement standard sur le pansement hydrophobe (Figure 16).

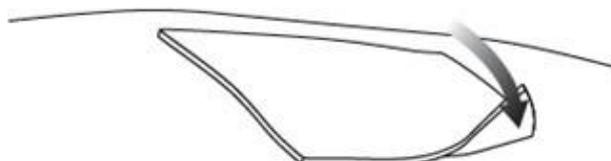


Figure 16 Mise en place du pansement standard sur le pansement hydrophobe

- Nettoyez toutes les surfaces qui ont pu entrer en contact avec le gel B-VEC et traitez toutes les taches avec un agent virucide tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à < 0,4 %. Épongez à l'aide de papier/tissu absorbant.
- Jetez tout le matériel de préparation (par exemple, seringue, matériel de nettoyage) qui ont pu entrer en contact avec la suspension biologique B-VEC dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.
- Jetez les seringues d'administration inutilisées contenant le gel B-VEC après préparation dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI [voir *Stockage et manipulation (16.2)*].
- Ne changez pas le pansement de la plaie dans les 24 heures environ qui suivent l'application du gel B-VEC.

**3 FORME PHARMACEUTIQUES ET DOSAGE** Le B-VEC est une suspension biologique opalescente, jaune à incolore, mélangée à un gel excipient, pour application topique. La suspension biologique B-VEC est fournie sous la forme d'un volume extractible de 1,0 ml dans un flacon à usage unique avec un bouchon vert, à une concentration nominale de  $5 \times 10^9$  PFU/ml. Le gel excipient est une solution visqueuse claire fournie dans un volume de remplissage de 1,5 ml dans un autre flacon à usage unique ayant un bouchon bleu.

La suspension biologique B-VEC (1,0 ml) est mélangée dans le flacon de gel excipient avant l'administration.

#### **4 CONTRE-INDICATIONS**

Aucune.

#### **5 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS**

##### **5.1 Exposition accidentelle au B-VEC**

Le B-VEC est une thérapie génique utilisant comme vecteur le virus herpes-simplex de type 1 modifié à réplication défectueuse et non intégrative<sup>46</sup>. Le B-VEC ne se réplique pas dans les cellules du patient et ne s'intègre pas dans le matériel génétique natif des cellules du patient.

Précautions à prendre,

- La préparation du médicament de thérapie génique doit être réalisée sous PSM2 ou équipement équivalent, afin de limiter l'exposition des professionnels de santé.
- En l'absence de données cliniques précisant l'innocuité de ce produit pour les femmes enceintes ainsi que les personnes immunodéprimées, il est recommandé d'exclure ces professionnels de santé pour la préparation ou l'administration du B-VEC.
- Les professionnels de santé doivent porter un masque et des lunettes de protection afin d'éviter toute exposition accidentelle de la muqueuse buccale ou des yeux lors de la préparation ou de l'administration du médicament de thérapie génique aux patients.
- Évitez tout contact direct avec les plaies traitées (par exemple, toucher ou gratter) et les pansements des plaies traitées pendant environ 24 heures après le traitement.
- Portez des gants de protection pour changer les pansements et manipuler l'élimination.
- Une mention relative à la présence d'OGM dans l'ensemble des déchets, produits lors de la préparation et l'utilisation de ce médicament de thérapie génique, devra être ajoutée avant élimination, si ces déchets ne sont pas inactivés sur place.
- Dans le cadre de soins post-traitement réalisés à domicile, les pansements retirés devront être stockés dans un contenant dédié pour sa prise en charge en filière DASRI.
- En cas d'exposition accidentelle (par exemple, en cas de projection dans les yeux ou sur les muqueuses), rincer à l'eau claire pendant au moins 15 minutes.

Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière avant de recevoir le gel B-VEC.

## 6 LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) sont les démangeaisons, les frissons, les rougeurs, les éruptions cutanées, la toux et l'écoulement nasal.

### 6.1 Expérience en matière d'essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent être directement comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent principalement l'exposition au gel B-VEC dans une étude randomisée, intra-sujet, contrôlée par placebo. Au total, 31 sujets atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD), dont 30 sujets atteints d'EBD autosomique récessive et un sujet atteint d'EBD autosomique dominante, ont reçu une administration topique du gel B-VEC sur leurs plaies. L'âge des sujets allait de 1 an à 44 ans (âge moyen 17 ans). Sur les 31 sujets, 19 (61%) étaient des enfants (moins de 17 ans) et 11 (36%) étaient de sexe féminin. Chaque sujet a reçu une application topique hebdomadaire du gel B-VEC sur un ou plusieurs sites de la plaie et un placebo sur un site de la plaie correspondant en tant que comparateur intra-sujet. La durée médiane d'exposition au gel B-VEC était de 25 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 5 %) observés au cours de l'étude sont résumés dans le [tableau 3](#). Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables.

**Tableau 3 Effets indésirables (incidence > 5 %) après traitement par le gel B-VEC (n =31)**

Effets indésirables	47	Sujets n (%)
Démangeaisons		3 (10)

Frissons	3 (10)
Rougeurs	2 (6)
Éruption	2 (6)
Toux	2 (6)
Nez qui coule	2 (6)

En outre, le profil de sécurité du B-VEC chez deux sujets atteints d'une maladie autosomique récessive (RDEB), âgés respectivement de six et sept mois, qui ont reçu le gel topique B-VEC chaque semaine dans le cadre d'une étude ouverte, était similaire au profil de sécurité du B-VEC observé dans l'étude randomisée intra-sujet contrôlée par placebo décrite ci-dessus.

## 7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

## 8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

### 8.1 Grossesse

#### Résumé des risques

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gel B-VEC chez les femmes enceintes permettant de conclure à un risque associé au médicament. Aucune étude de toxicité pour le développement et la reproduction n'a été menée chez l'animal avec le B-VEC.

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. B-VEC ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Le risque estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches pour la population indiquée n'est pas connu. Dans la population générale des États-Unis, les risques estimés de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues sont respectivement de 2 à 4 % et de 15 à 20 %.

#### Considérations cliniques

Si la patiente débute une grossesse pendant qu'on lui administre le gel B-VEC, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus et le nouveau-né. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pour prévenir la grossesse pendant le traitement par le gel B-VEC.

### 8.2 Lactation

#### Résumé des risques

Aucune information n'est disponible sur la présence de B-VEC dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait. Aucune étude de lactation n'a été réalisée avec le B-VEC chez l'animal.

. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. B-VEC ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

### 8.3 Femmes et hommes en âge de procréer

Aucune étude clinique ou non clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet du B-VEC sur la fertilité.

### 8.4 Utilisation en pédiatrie

La sécurité et l'efficacité du gel B-VEC ont été étudiées chez des patients pédiatriques. Les résultats en matière de sécurité et d'efficacité du gel B-VEC chez les patients pédiatriques étaient similaires aux résultats en matière de sécurité et d'efficacité chez les patients adultes (voir *Études cliniques (14)*).

### 8.5 Utilisation en gériatrie

Les études cliniques sur le gel B-VEC n'ont pas inclus de patients âgés de plus de 65 ans.

## 11 DESCRIPTION

B-VEC (beremagene geperpavec-svdt) est une suspension de thérapie génique utilisant le vecteur HSV-1, mélangée à un gel excipient stérile pour une application topique sur les plaies. Le vecteur HSV-1 vivant, à réplication déficiente, a été génétiquement modifié pour exprimer la protéine du collagène humain de type VII (COL7). Le virus parental du B-VEC est un isolat primaire, qui a ensuite été modifié à l'aide de méthodes de recombinaison afin d'obtenir des délétions et des insertions de gènes.

Le B-VEC est une suspension biologique jaune opalescente à incolore après décongélation. Chaque flacon de 1 ml de B-VEC (bouchon vert) contient  $5 \times 10^9$  PFU/ml de B-VEC dans une solution de 100,0 ml/l de glycérol, 8,0 mg/ml, de chlorure de sodium, 2,16 mg/ml de phosphate de sodium dibasique, 0,2 mg/ml de chlorure de potassium, 0,2 mg/ml de phosphate de potassium monobasique.

Le gel excipient est une solution visqueuse claire, après décongélation. Chaque flacon de gel excipient (bouchon bleu) de 1,5 ml contient 44 mg/ml d'hydroxypropylméthylcellulose dans une solution de 0,91 mg/ml de trométhamine, 9,0 mg/ml de chlorure de sodium, 0,726 mg/ml de phosphate de sodium dibasique, 0,21 mg/ml de phosphate de potassium monobasique.

La suspension biologique B-VEC est mélangée au gel excipient avant l'administration. Après mélange, le gel B-VEC contient  $5,0 \times 10^9$  PFU dans un volume de 2,5 ml.

Ni la suspension biologique B-VEC ni le gel excipient ne contiennent de conservateurs.

## 12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 12.1 Mécanisme d'action

L'épidermolyse bulleuse dystrophique (DEB) est due à une ou plusieurs mutations du gène *COL7A1*, qui entraînent une réduction ou une absence de COL7 biologiquement actif.

Après application topique sur les plaies, B-VEC peut transduire à la fois les kératinocytes et les fibroblastes. Après l'entrée de B-VEC dans les cellules, le génome du vecteur est déposé dans le noyau. Une fois dans le noyau, la transcription de la protéine humaine *COL7A1* codée est initiée. Les transcriptions qui en résultent permettent la production et la sécrétion de COL7 par la cellule sous sa forme mature. Ces molécules de COL7 s'organisent en faisceaux longs et fins qui forment des fibrilles d'ancrage. Les fibrilles d'ancrage maintiennent l'épiderme et le derme ensemble et sont essentielles au maintien de l'intégrité de la peau. Les patients atteints de la maladie autosomique dominante DEB (DDEB) présentent des fibrilles d'ancrage fonctionnelles inférieures à la normale, et les patients atteints de la maladie RDEB n'ont pas de fibrilles d'ancrage fonctionnelles.

### 12.2 Pharmacodynamie

L'activité pharmacodynamique (expression et localisation du transgène COL7) du gel B-VEC a été démontrée dans une première étude clinique (n=6 sujets). Un dépôt linéaire du domaine non collagénique 1 (NC1) et du domaine 2 (NC2) de COL7 a été observé à la jonction dermo-épidermique dans les biopsies cutanées prélevées après le traitement par B-VEC.

### 12.3 Pharmacocinétique

Dans une première étude clinique, l'ADN du vecteur viral a été détecté dans des échantillons d'écouvillons de peau chez les neuf sujets traités, avec un niveau maximum allant de  $5,1 \times 10^4$  à  $4,1 \times 10^8$  génomes du vecteur. Chez 6 des 9 sujets (67 %), l'excrétion négative a été confirmée par trois mesures inférieures à la limite de détection dans les 8 semaines suivant le traitement par B-VEC. Aucun ADN de vecteur viral n'a été détecté dans le sang ou les urines.

Dans l'essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et portant sur 31 sujets, des évaluations de l'exposition systémique et environnementale potentielle ont été effectuées lors de visites hebdomadaires sur le site clinique par la quantification des génomes de B-VEC dans le sang, l'urine, les écouvillons de peau et les échantillons de bandage (excrétion du vecteur) à l'aide d'un test qPCR validé, et par la détection de particules virales infectieuses dans les écouvillons de peau (infectivité) à l'aide d'un test validé du titre de la plaque.

Tous les échantillons de sang et tous les échantillons d'urine, sauf un, prélevés tout au long de l'étude étaient inférieurs à la limite de détection. Les écouvillons de peau de 19 des 31 sujets (61 %) étaient positifs pour le vecteur viral après le traitement par B-VEC. L'excrétion négative à partir d'écouvillons cutanés a été obtenue chez 16 des 19 sujets (84 %) dans les six semaines suivant le traitement par le B-VEC. La plupart des pansements (94 %, 29/31) contenaient une gamme de génomes de vecteurs détectables. Cependant, aucune particule infectieuse extracellulaire n'a été détectée sur la surface de la peau d'aucun sujet, quel que soit le moment testé, après l'application topique de B-VEC.

### 12.6 Immunogénicité

Le risque d'exposition systémique au B-VEC est minime. Les anticorps contre le vecteur viral (HSV-1) et la protéine du transgène (COL7) ont été évalués dans un sous-ensemble de sujets dans le cadre de l'étude randomisée intra-sujet contrôlée par placebo. Au total, 64 % des sujets évalués (14/22) étaient positifs aux anticorps anti-VHS-1 au début de l'étude. Six des huit sujets séronégatifs pour les anticorps anti-VHS-1 ont subi une séroconversion à la semaine 26 après le traitement par le B-VEC. Pour les sujets disposant d'échantillons de sérum appariés au début et à la fin de l'étude, des anticorps anti-médicaments (ADA) contre COL7 ont été détectés chez 72 % (13/18) des sujets traités par B-VEC pendant une période allant jusqu'à 26 semaines. Les données sont limitées pour effectuer une évaluation corrélative de l'impact des ADA sur l'activité pharmacodynamique.

## 13 ETUDES NON CLINIQUES

### 13.1 Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer les effets du B-VEC sur la cancérogénèse, la mutagénèse ou la fertilité.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité du gel B-VEC chez les sujets âgés d'un an et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) avec mutation(s) du gène *COL7A1* a été évaluée lors d'un essai randomisé, en double aveugle, intra-sujet, contrôlé par placebo. Tous les sujets de l'étude présentaient des manifestations cliniques compatibles avec la DEB et une (des) mutation(s) génétiquement confirmée(s) dans le gène *COL7A1*. Deux plaies comparables chez chaque sujet ont été

sélectionnées et randomisées pour recevoir soit une application topique du gel B-VEC, soit le placebo (gel excipient) chaque semaine pendant 26 semaines.

L'étude a porté sur 31 sujets (20 de sexe masculin et 11 de sexe féminin), dont 30 sujets atteints de DEB autosomique récessive et un sujet atteint de DEB autosomique dominante. La taille des plaies traitées par le gel B-VEC allait de 2 à 57 cm<sup>2</sup>, avec 74 % des plaies < 20 cm<sup>2</sup> et 19 % de 20 à < 40 cm<sup>2</sup>. La taille des plaies traitées par le gel placebo allait de 2 à 52 cm<sup>2</sup>, avec 71% de plaies < 20 cm<sup>2</sup> et 26% de 20 à < 40 cm<sup>2</sup>. L'âge moyen des sujets était de 17 ans (de 1 an à 44 ans), dont 61% de sujets pédiatriques (n=19, âge de 1 an à <17 ans). Soixante-quatre pour cent des sujets étaient blancs, 19 % étaient asiatiques et le reste était indien d'Amérique ou originaire d'Alaska.

L'efficacité a été établie sur la base d'une amélioration de la cicatrisation des plaies définie comme la différence dans la proportion de fermeture complète (100 %) des plaies à 24 semaines, confirmée lors de deux visites consécutives à 2 semaines d'intervalle, aux semaines 22 et 24 ou aux semaines 24 et 26, entre les plaies traitées par le gel B-VEC et les plaies traitées par le gel placebo.

L'efficacité a été confirmée par la différence dans la proportion de fermeture complète de la plaie évaluée aux semaines 8 et 10 ou aux semaines 10 et 12 entre les plaies traitées par le gel B-VEC et celles traitées par le gel placebo. La fermeture complète (100 %) de la plaie a été définie comme une fermeture durable de la plaie évaluée lors de deux visites consécutives à deux semaines d'intervalle. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le [tableau 4](#).

**Tableau 4 Résumé des résultats d'efficacité du gel B-VEC (population en intention de traiter)**

Délais d'évaluation de la fermeture de la plaie	Fermeture complète de la plaie, n (%) Gel B-VEC (N=31)	Fermeture complète de la plaie, n (%) Gel placebo (N=31)	Différence de traitement (IC 95 %)	Valeur p
Semaines 22 & 24 ou Semaines 24 & 26	20 (65)	8 (26)	39% (14, 63)	0,012
Semaines 8 & 10 ou Semaines 10 & 12	21 (68)	7 (23)	45% (22, 69)	0,003

## 16 MODE D'APPROVISIONNEMENT/ STOCKAGE ET MANIPULATION

### 16.1 Mode d'approvisionnement

Chaque boîte de B-VEC (NDC 82194-510-02) contient un flacon unidose de suspension biologique B-VEC et un flacon unidose de gel excipient.

La suspension biologique B-VEC (NDC 82194-501-01), bouchon vert, est fournie sous la forme d'un volume extractible de 1,0 ml dans un flacon à usage unique contenant  $5 \times 10^9$  PFU/ml.

Le gel excipient (NDC 82194-001-01), bouchon bleu, est fourni sous la forme d'un volume de remplissage de 1,5 ml dans un flacon à usage unique et à dose unique.

### 16.2 Stockage et manipulation

Conservez le carton de B-VEC entre -15 °C et -25 °C (5 °F et -13 °F). S'il n'y a pas de congélateur disponible, le carton peut être réfrigéré (2 °C à 8 °C (35,6 °F à 46,4 °F)) jusqu'à 1 mois.

Avant utilisation, le B-VEC doit être mélangé au gel d'excipient.

Les seringues d'administration contenant le gel B-VEC peuvent être conservées à température ambiante (20 à 25 °C) jusqu'à 8 heures. S'il n'est pas possible de les utiliser immédiatement, les

seringues d'administration peuvent être conservées jusqu'à 48 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C (35,6 °F à 46,4 °F)).

Jetez le matériel qui ne pourrait être stocké dans les conditions pré-citées..

Le B-VEC est une thérapie génique utilisant le HSV-1 dont la réplication est déficiente. Voir la rubrique *Posologie et administration* (2) pour la manipulation, la préparation, l'application et l'élimination appropriées du matériel. Respecter les précautions universelles contre les risques biologiques lors de la manipulation.

## 17 INFORMATIONS SUR LES CONSEILS AUX PATIENTS

Informez les patients ou les soignants des précautions suivantes avant et pendant le traitement par le gel B-VEC :

- Évitez tout contact direct avec les plaies traitées (par exemple, toucher et gratter) et les pansements des plaies traitées pendant environ 24 heures après l'application du gel B-VEC. En cas d'exposition accidentelle, demandez aux patients et aux personnes exposées de nettoyer la zone affectée [voir *Mises en garde et précautions* (5.1)].
- Lavez-vous les mains et portez des gants de protection lors du changement des pansements [voir *préparation* (2.2)].

Désinfectez les pansements du premier changement de pansement avec un agent virucide, tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à 0,4 %, et jetez les pansements désinfectés dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI [voir *Administration* (2.3)]. **Fabriqué par :**

Krystal Biotech, Inc.  
2100 Wharton Street, Suite 701  
Pittsburgh, PA 15203  
Licence américaine n° 2301

2023 Krystal Biotech, Inc. Tous droits réservés.

## Notice à destination des patients

**B-VEC (beremagene geperpavec)**

suspension biologique mélangée à un gel excipient pour application topique

Lisez attentivement cette notice avant de commencer le traitement avec ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Conservez ce dépliant. Vous aurez peut-être besoin de le relire.
- Si vous avez d'autres questions, posez-les à votre médecin ou à votre infirmière.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière. Cela comprend aussi tous les effets secondaires qui ne seraient pas mentionnés dans cette notice. Voir la section 4.

### Que contient cette notice ?

1. **Qu'est-ce que le gel B-VEC et à quoi sert-il ?**
2. **Ce que vous devez savoir avant de recevoir le gel B-VEC**
3. **Comment le gel B-VEC vous est-il administré ?**
4. **Effets secondaires possibles**
5. **Comment conserver le gel B-VEC**

#### 1. Qu'est-ce que le gel B-VEC et à quoi sert-il ?

B-VEC (beremagene geperpavec) est une thérapie génique à base de vecteur dérivé du virus herpes-simplex de type 1 (HSV-1) indiquée pour le traitement des plaies chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (DEB) avec mutation(s) dans le gène de la *chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1)*.

Chez les patients atteints de DEB, la ou les mutations du gène COL7A1 entraînent des niveaux réduits ou absents de collagène 7 biologiquement actif (COL7).

Lorsqu'il est appliqué par voie topique sur des plaies ouvertes, le B-VEC transmet les gènes *COL7A1* aux cellules de la peau, ce qui entraîne la production de COL7, qui s'organisera en faisceaux longs et fins formant des fibrilles d'ancrage, essentielles pour lier la couche interne (derme) et la couche externe de la peau (épiderme) ensemble.

#### 2. Ce qu'il faut savoir avant de recevoir l'application du gel B-VEC

Il n'y a **pas de contre-indication** à l'application du gel B-VEC sur des plaies ouvertes chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints de DEB avec mutation(s) du gène de la *chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1)*.

#### **Avertissements et précautions :**

##### **Exposition accidentelle au B-VEC**

Le B-VEC est une thérapie génique génétiquement modifiée, utilisant le vecteur du virus herpes-simplex de type 1, déficient sur le plan de la réplication et ne s'intégrant pas. Le B-VEC ne se répliquera pas dans vos cellules et ne s'intégrera pas dans le matériel génétique natif de vos cellules. Par précaution :

- La préparation du médicament de thérapie génique doit être réalisée sous PSM2 ou équipement équivalent, afin de limiter l'exposition des professionnels de santé.

- En l'absence de données cliniques précisant l'innocuité de ce produit pour les femmes enceintes ainsi que les personnes immunodéprimées, il est recommandé d'exclure ces professionnels de santé pour la préparation ou l'administration du B-VEC.
- Les professionnels de santé doivent porter un masque et des lunettes de protection afin d'éviter toute exposition accidentelle de la muqueuse buccale ou des yeux lors de la préparation ou de l'administration du médicament de thérapie génique aux patients.
- Évitez tout contact direct avec les plaies traitées (par exemple, toucher ou gratter) et les pansements des plaies traitées pendant environ 24 heures après le traitement.
- Portez des gants de protection pour changer les pansements et manipuler l'élimination.
- Une mention relative à la présence d'OGM dans l'ensemble des déchets, produits lors de la préparation et l'utilisation de ce médicament de thérapie génique, devra être ajoutée avant élimination, si ces déchets ne sont pas inactivés sur place.
- Dans le cadre de soins post-traitement réalisés à domicile, les pansements retirés devront être stockés dans un contenant dédié pour sa prise en charge en filière DASRI.
- En cas d'exposition accidentelle (par exemple, en cas de projection dans les yeux ou sur les muqueuses), rincez à l'eau claire pendant au moins 15 minutes.

Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière avant de recevoir le gel B-VEC.

### **Les enfants**

Le gel B-VEC ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 mois.

### **Autres médicaments et B-VEC GEL**

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

### **Grossesse, allaitement et fertilité.**

#### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gel B-VEC chez les femmes enceintes permettant de conclure à un risque associé au médicament. Aucune étude de toxicité pour le développement et la reproduction n'a été menée chez l'animal avec le B-VEC.

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. B-VEC ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Le risque estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches pour la population indiquée n'est pas connu. Dans la population générale des États-Unis, les risques estimés de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues sont respectivement de 2 à 4 % et de 15 à 20 %.

#### **Lactation**

Aucune information n'est disponible sur la présence de B-VEC dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait. Aucune étude de lactation n'a été réalisée avec le B-VEC chez l'animal.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. B-VEC ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

**Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.**

### **Fertilité : Femmes et hommes en âge de procréer**

Aucune étude clinique ou non clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet du B-VEC sur la fertilité.

### **Chaque boîte contient un flacon à dose unique de suspension biologique VYJUVEK et un flacon à dose unique de gel excipient et une fiole unidose de gel excipient :**

- Le B-VEC est une suspension biologique jaune opalescente à incolore après décongélation. Chaque flacon de 1 mL de B-VEC (bouchon vert) contient  $5 \times 10^9$  PFU/mL de B-VEC dans une solution de 100,0 mL/L de glycérol, 8,0 mg/mL de chlorure de sodium, 2,16 mg/mL de phosphate de sodium dibasique, 0,2 mg/mL de chlorure de potassium, 0,2 mg/mL de phosphate de potassium monobasique.
- Le gel d'excipient est une solution visqueuse claire, après décongélation. Chaque flacon de gel excipient (bouchon bleu) de 1,5 ml contient 44 mg/ml d'hydroxypropylméthylcellulose dans une solution de 0,91 mg/ml de trométhamine, 9,0 mg/ml de chlorure de sodium, 0,726 mg/ml de phosphate de sodium dibasique, 0,21 mg/ml de phosphate de potassium monobasique.
- La suspension biologique B-VEC est mélangée au gel excipient avant l'administration. Après mélange, le gel B-VEC contient  $5,0 \times 10^9$  PFU dans un volume de 2,5 ml.
- Ni la suspension biologique B-VEC ni le gel excipient ne contiennent de conservateurs.

### **3. Comment le B-VEC GEL est-il administré ?**

Le gel B-VEC est appliqué localement sur la/les plaie(s) une fois par semaine.

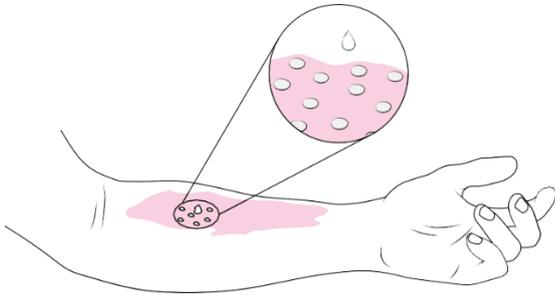
Le gel B-VEC peut être appliqué par un professionnel de santé dans un établissement de santé (par exemple, une clinique, un hôpital) ou au domicile du patient, dans le cadre d'hospitalisation au domicile.

La préparation du gel B-VEC doit être effectuée en pharmacie et les seringues préparées doivent être livrées sur le lieu d'application : hôpital, site du professionnel de santé ou domicile du patient.

Le matériel suivant est nécessaire pour l'administration par un professionnel de santé :

- Deux (2) à quatre (4) seringues d'administration étiquetées de 1 ml\*.
- Pansement hydrophobe non adhérent (résistant à l'eau)
- Ciseaux
- Habillage standard
- Gants, lunettes et masque de protection
- Contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI
- Agent virucide pour le nettoyage, tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à 0,4 %.)
- Matériaux absorbants (serviettes en papier)

Le gel B-VEC est appliqué par un professionnel de santé sous forme de gouttelettes régulièrement espacées (1 cm par 1 cm) sur la plaie et recouvertes d'un pansement résistant à l'eau.



Des pansements standard sont ensuite appliqués par-dessus.

Évitez tout contact direct avec les plaies traitées et les pansements des plaies traitées pendant environ 24 heures après l'application. Les changements de pansements habituels peuvent reprendre après environ 24 heures. En raison de cette dose maximale hebdomadaire, il peut ne pas être possible d'appliquer le gel B-VEC sur toutes les plaies pendant l'administration. Il est important de poursuivre le traitement hebdomadaire de chaque plaie traitée jusqu'à ce qu'elle soit guérie. Une fois les plaies initiales guéries, les autres plaies peuvent être traitées avec B-VEC.

Les précautions suivantes doivent être respectées avant et pendant le traitement avec le gel B-VEC :

- Évitez tout contact direct avec les plaies traitées (par exemple, toucher et gratter) et les pansements des plaies traitées pendant environ 24 heures après l'application du gel B-VEC. En cas d'exposition accidentelle, demandez aux patients et aux personnes exposées de nettoyer la zone affectée.
- Lavez-vous les mains et portez des gants de protection pour changer les pansements.
- Désinfectez les pansements du premier changement de pansement avec un agent virucide, tel que l'alcool isopropylique à 70 %, le peroxyde d'hydrogène à 6 % ou le chlorure d'ammonium à 0,4 %, et jetez les pansements désinfectés dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.

### **Si vous manquez l'application B-VEC :**

Si une dose est oubliée, le gel B-VEC doit être administré dès que possible, et l'administration hebdomadaire doit reprendre par la suite.

Le gel B-VEC est destiné à une application hebdomadaire sur les plaies DEB. Il est important de poursuivre l'application hebdomadaire de B-VEC sur les plaies jusqu'à ce qu'elles soient complètement fermées avant de choisir une nouvelle plaie à traiter.

Appelez votre médecin, votre infirmière ou votre centre de traitement dès que possible pour prendre un autre rendez-vous.

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

### **4. Effets secondaires possibles**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires, bien que tout le monde ne les subisse pas.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 5 %) sont les démangeaisons, les frissons, les rougeurs, les éruptions cutanées, la toux et l'écoulement nasal.

#### **Signalement des effets secondaires**

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Cela comprend tous les effets secondaires possibles qui ne sont pas mentionnés dans cette notice. Vous pouvez également signaler les effets secondaires sur le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

### **5. Comment conserver le B-VEC GEL**

La préparation du gel B-VEC doit être effectuée à l'hôpital en pharmacie à usage intérieur et les seringues préparées doivent être livrées au lieu d'administration : hôpital/professionnel de santé ou domicile.

Le B-VEC nécessite des conditions de stockage et de préparation particulières :

- Conservez le carton B-VEC entre -15°C et -25°C (5°F et -13°F). S'il n'y a pas de congélateur disponible, le carton peut être réfrigéré (2° à 8°C (35,6° à 46,4°F)) jusqu'à 1 mois.
- Avant utilisation, le B-VEC doit être mélangé au gel de l'excipient.
- Les seringues d'administration contenant le gel B-VEC peuvent rester à température ambiante (20 à 25 °C) jusqu'à 8 heures. S'il n'est pas possible de les utiliser immédiatement, les seringues d'administration peuvent être conservées jusqu'à 48 heures au réfrigérateur (2° à 8°C (35,6° à 46,4°F)).
- S'il n'entre pas dans les conditions de stockage décrites ci-dessus, tous les matériaux doivent être jetés dans un contenant dédié pour une prise en charge en filière DASRI.

**Fabriqué par :**

Krystal Biotech, Inc.

2100 Wharton Street, Suite 701

Pittsburgh, PA 15203

Licence américaine n° 2301

2023 Krystal Biotech, Inc. Tous droits réservés.

|

## Note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles

Uniquement en cas de recueil de données

Ce document est une proposition de note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles à adapter au médicament. |

Un médicament dispensé dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données personnelles sur votre santé, c'est à dire des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est Indiquer le nom exact de votre laboratoire. Il s'agit du laboratoire exploitant le médicament en accès compassionnel.

### À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'une AAC un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques et le traitement ne peut attendre que le médicament soit autorisé au titre de l'AMM. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

### Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudo-anonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre de l'accès compassionnel pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l'Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du *Health Data Hub* qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets> et à l'adresse suivante : À compléter si votre laboratoire dispose d'un portail de transparence

## Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l'industriel, responsable du traitement, (article 6.1.c du [RGPD](#)) telle que prévue aux articles [L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique](#) relatifs au dispositif d'accès compassionnel.

La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD.

## Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin et le pharmacien qui vous a donné le médicament seront amenés à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

- votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
- les informations relatives à votre état de santé : notamment l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
- les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs, etc.), vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d'utilisation du médicament ;
- l'efficacité du médicament ;
- la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- les motifs des éventuels arrêts de traitement.

⋮ À conserver uniquement lorsqu'elles sont strictement nécessaires au regard du produit prescrit et de la pathologie en cause.

Sont également collectées :

- l'origine ethnique ;
- les données génétiques ;
- la vie sexuelle ;
- la consommation de tabac, d'alcool et de drogues.

## Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de [KRYSTAL BIOTECH] et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudo-anonymisées. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe [KRYSTAL BIOTECH] auquel appartient [KRYSTAL BIOTECH].

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire [KRYSTAL BIOTECH] à l'ANSM [ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné en charge du suivi du médicament le cas échéant].

Le résumé de ces rapports est également susceptible d'être adressé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré ainsi qu'aux centres antipoison.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

## Transferts hors Union européenne

À compléter par les laboratoires qui transfèrent des données personnelles hors Union européenne.

Vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Les garanties appropriées employées par Krystal Biotech en matière de transfert international de données personnelles sont les clauses contractuelles-types de la Commission Européenne, prévues en annexe de la Décision d'exécution (UE) 2021/914. |

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique [KRYSTAL BIOTECH].

## Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de [de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse] pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant [huit ans à compter de l'expiration de la décision de l'ANSM octroyant l'autorisation d'accès compassionnel ou de la date de la décision de l'ANSM prononçant la suspension ou le retrait de l'autorisation d'accès compassionnel]. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

## Les données seront-elles publiées ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

## Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

- à consulter vos données personnelles ;
- à les modifier ;
- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament dispensé dans le cadre d'AAC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l'effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante « [privacy@krystalbio.com](mailto:privacy@krystalbio.com) » ou « 2100 WHARTON ST, Pittsburgh, PA 15203, United States of America » pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

## Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières

### Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

### Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

### Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

## Comment et à qui déclarer ?

### **Pour les professionnels de santé :**

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-SP auprès du laboratoire.

### **Pour les patients et/ou des associations de patients :**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) en précisant que le traitement est donné dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel.

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

|