

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copies du génome/ml, solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### **2.1 Description générale**

Alipogène tiparvovec contient le variant du gène humain de la lipoprotéine lipase (LPL) LPL<sup>S447X</sup> dans un vecteur. Ce vecteur comprend une enveloppe protéique dérivée du virus adéno-associé de sérotype 1 (AAV1), le promoteur du cytomégalovirus (CMV), un élément régulateur post-transcriptionnel du virus de l'hépatite de la marmotte commune et des répétitions terminales inversées dérivées AAV2. Alipogène tiparvovec est produit au moyen de cellules d'insectes et de la technologie du baculovirus recombinant.

### **2.2 Composition qualitative et quantitative**

Chaque flacon d'alipogène tiparvovec contient 1 ml extractible de solution, contenant  $3 \times 10^{12}$  copies du génome (cg).

Chaque boîte spécifique au patient contient une quantité suffisante de flacons pour administrer à chaque patient une dose de  $1 \times 10^{12}$  LPL<sup>S447X</sup> cg/kg de poids corporel.

#### Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient de 47,5 mg de sodium pour une administration sur 27 sites d'injection à 105,6 mg de sodium pour une administration sur 60 sites d'injection.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Solution transparente claire à légèrement opalescente.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Glybera est indiqué chez les patients adultes présentant un diagnostic de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatite sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides. Le diagnostic de déficit en LPL doit être confirmé au moyen de tests génétiques. L'indication est limitée aux patients présentant des taux détectables de protéine LPL (voir rubrique 4.4).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Glybera ne doit être utilisé qu'après avoir confirmé le diagnostic de déficit en LPL au moyen d'un test génétique approprié (voir rubrique 5.1).

Le traitement par Glybera doit être prescrit par et administré sous la surveillance d'un médecin disposant de compétences dans le traitement des patients souffrant d'un déficit en LPL et dans l'administration d'une thérapie génique en consultation étroite avec le patient. Au cours de l'administration de Glybera, une surveillance et un traitement médicaux adéquats doivent toujours être rapidement disponibles en cas de réaction anaphylactique suite à l'administration.

### Posologie

La dose totale maximale de Glybera pour administration est de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg de poids corporel.

Glybera est autorisé pour un seul traitement uniquement. Il n'existe aucune donnée sur la réadministration de Glybera. Par conséquent, Glybera ne doit pas être réadministré.

Glybera est administré en une seule série d'injections intramusculaires dans les jambes. La dose recommandée par site d'injection est de  $1,5 \times 10^{12}$  cg ou 0,5 ml de solution injectable. Il est recommandé, pour chaque site d'injection, d'utiliser des seringues de 0,5 ml. Il convient d'éviter les volumes supérieurs à 0,5 ml par site d'injection.

Le traitement doit être contrôlé en mesurant les anticorps neutralisants et la réponse des lymphocytes T contre le AAV1 et la LPL<sup>S447X</sup> et la réponse des lymphocytes T à l'examen initial ainsi que 6 et 12 mois après le traitement.

Pour calculer le nombre de flacons, le poids du patient est déterminé au kg entier le plus proche. Le poids du patient doit être divisé par 3 et arrondi au nombre entier supérieur. Ceci constitue le nombre de flacons à distribuer.

Pour calculer le nombre de sites d'injection et le nombre de seringues, le poids du patient est déterminé au kg entier le plus proche. Le poids du patient doit être divisé par 3, puis sans arrondir ce chiffre, il doit être multiplié par 2 et arrondi au nombre entier supérieur. Ceci constitue le nombre de sites d'injection et le nombre de seringues de 0,5 ml requis.

Des exemples de schémas posologiques typiques en fonction du poids corporel des patients sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Nombre de flacons (1 ml)	Nombre de seringues de 0,5 ml	Nombre de sites d'injection
40	14	27	27
50	17	34	34
60	20	40	40
65	22	44	44
70	24	47	47
75	25	50	50
80	27	54	54
90	30	60	60

Il convient d'administrer un traitement immunosuppresseur trois jours avant l'administration de Glybera et pendant 12 semaines après : un traitement par ciclosporine (3 mg/kg/jour) et mycophénolate mofétil (2 x 1 g/jour) est recommandé.

En outre, une demi-heure avant l'injection de Glybera, un bolus intraveineux de 1 mg/kg de méthylprednisolone doit être administré (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Glybera chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été déterminées. Aucune donnée n'est disponible.

### Sujets âgés

Il existe une expérience limitée de l'utilisation de Glybera chez les sujets âgés. Aucune adaptation posologique de Glybera n'est nécessaire chez la population âgée.

Il est possible que la dose de l'immunosuppresseur doive être ajustée.

### Insuffisance rénale ou insuffisance hépatique

Il existe une expérience limitée de l'utilisation de Glybera chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. Aucune adaptation posologique de Glybera n'est nécessaire.

### Mode d'administration

Lors de l'injection intramusculaire, le patient recevra de multiples injections de 0,5 ml (une injection par seringue), réparties sur les muscles des parties supérieures et inférieures des jambes, dans des conditions d'asepsie, par ex. avec de l'iode.

Une rachianesthésie ou une anesthésie régionale est recommandée avant l'administration intramusculaire en raison du nombre d'injections requis. En cas de contre-indication pour de telles procédures, une sédation profonde est conseillée à la place.

Glybera ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire (voir rubrique 4.4).

Afin de garantir une injection intramusculaire, une assistance électrophysiologique ou au moyen d'ultrasons pour les injections est recommandée.

Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont fournies à la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de Glybera listés à la rubrique 6.1.
- Déficit immunitaire.
- Patients présentant un risque accru d'hémorragie (par exemple thrombocytopénie) et une affection musculaire (telle qu'une myosite), ne doivent pas être traités par Glybera étant donné le grand nombre d'injections intramusculaires requis.
- Les médicaments antiplaquettaires et autres médicaments anticoagulants ne doivent pas être utilisés en même temps que Glybera au moment de l'injection et pendant au moins une semaine avant l'injection ou un jour après l'injection.
- Utilisation de contraceptifs oraux (voir rubrique 4.6).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Il convient de se référer aux directives de biosécurité locales en vigueur pour de tels produits (voir rubrique 6.6).

Glybera ne doit être administré qu'aux patients présentant une masse protéique LPL d'au moins 5 % de la valeur normale. La masse protéique LPL devra être déterminée au moyen d'un test ELISA ou d'une méthode équivalente. La masse protéique LPL sera mesurée à partir d'un échantillon de sang du patient par rapport à un échantillon de sang témoin provenant de volontaires sains.

### Régime alimentaire

Il est recommandé aux patients de poursuivre leur régime pauvre en graisses et de continuer à s'abstenir de boire de l'alcool.

### Patients diabétiques

Il n'existe que des données limitées chez les patients diabétiques. Le diabète sucré est fréquent chez les patients présentant les symptômes de déficit en LPL les plus sévères. L'opportunité de traiter les patients diabétiques souffrant d'un déficit en LPL doit être soigneusement examinée par le médecin.

### Immunosuppresseurs (voir rubrique 5.2)

Immédiatement avant l'instauration du régime immunosuppresseur et avant l'injection de Glybera, il convient d'examiner le patient afin de vérifier l'absence de symptômes de maladie infectieuse active de quelque nature que ce soit et, en cas de présence d'une telle infection, le début du traitement doit être reporté jusqu'à ce que le patient soit rétabli.

### Événements thromboemboliques

Le déficit en lipoprotéine lipase (LPL) s'accompagne d'un état d'hyperviscosité/d'hypercoagulabilité. La rachianesthésie et les multiples injections intramusculaires peuvent accroître le risque d'événements (thrombo)emboliques au moment et peu après l'administration de Glybera. Il est recommandé d'évaluer le profil de risque de chaque sujet avant l'administration de Glybera. Suivre les directives locales ou internationales en vigueur pour ce qui est de la prophylaxie (voir aussi rubrique 4.5).

### Don de cellules et de tissus

Les patients recevant ce traitement ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus et de cellules pour une transplantation. Cette information est également indiquée sur la carte d'alerte Glybera du patient.

### Teneur en sodium et en potassium

Ce médicament contient de 47,5 mg de sodium pour une administration sur 27 sites d'injection à 105,6 mg de sodium pour une administration sur 60 sites d'injection. À prendre en compte pour les patients suivant un régime pauvre en sodium. Ce produit contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium pour une administration sur 27 à 60 sites d'injection, autrement dit il est pratiquement exempt de potassium.

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

Aucune étude d'interaction autre que des études cliniques et précliniques avec le mycophénolate mofétil et la ciclosporine n'a été réalisée.

Les médicaments antiplaquettaires et autres médicaments anticoagulants ne doivent pas être utilisés en même temps que Glybera au moment de l'injection. Une correction des paramètres hémorragiques devra être instaurée avant l'administration de Glybera. Les médicaments antiplaquettaires et autres médicaments anticoagulants ne doivent pas être pris pendant au moins une semaine avant les injections dans les jambes ou un jour après l'injection (rubrique 4.3).

L'utilisation de contraceptifs oraux est contre-indiquée chez les patients souffrant d'un déficit en LPL (voir rubrique 4.3) car ces contraceptifs peuvent exacerber la maladie concomitante.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Contraception chez les hommes et les femmes

Il convient de recommander aux femmes en âge d'avoir des enfants d'utiliser des méthodes de contraception mécaniques fiables en conformité avec les directives relatives aux immunosuppresseurs pendant au moins 12 mois à partir du début du traitement (9 mois après l'arrêt des immunosuppresseurs). L'utilisation de méthodes de contraception barrière est par conséquent recommandée pendant au moins 12 mois après l'administration de Glybera.

L'utilisation de contraceptifs oraux est contre-indiquée chez les patients souffrant d'un déficit en LPL (voir rubrique 4.3) car ces contraceptifs peuvent exacerber la maladie concomitante.

Il est conseillé aux patients de sexe masculin, y compris les hommes ayant subi une vasectomie, d'utiliser des méthodes de contraception mécaniques pendant au moins 12 mois après l'administration de Glybera.

### Grossesse

On ne dispose que de données très limitées sur l'exposition à Glybera au cours d'une grossesse. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères de Glybera sur la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal (voir rubrique 5.3).

Glybera ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que le bénéfice pour la mère ne l'emporte sur le risque éventuel pour le fœtus.

#### Allaitement

On ignore si Glybera est excrété dans le lait humain. Glybera ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent tant que l'allaitement est en cours.

#### Fécondité

Aucune donnée clinique sur l'effet de Glybera sur la fécondité n'est disponible. Les effets sur la fécondité masculine et féminine n'ont pas été évalués lors des études chez l'animal.

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

Glybera a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; des sensations vertigineuses ont été fréquemment observées après l'administration de Glybera (voir rubrique 4.8). Il est conseillé aux patients présentant des vertiges de ne pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une douleur dans les extrémités, survenant chez environ un tiers des patients. Une embolie pulmonaire a été diagnostiquée chez un patient 7 semaines après le traitement. Étant donné la faible population de patients et la taille des cohortes, les effets indésirables recueillis et les effets indésirables graves ne fournissent pas un point de vue complet sur la nature et la fréquence de ces événements.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit, hypoglycémie
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation de brûlure, sensations vertigineuses, fourmillements, présyncope
Affections oculaires		Lipémie rétinienne
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée d'effort, embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, nausées, constipation

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Xanthome, croissance anormale des cheveux, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dans les extrémités	Arthrite, gêne dans les jambes, spasmes musculaires, élongation musculaire, raideur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, sensation de lourdeur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, hyperthermie	Frissons, douleur au site d'injection, œdème périphérique, pyrexie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Gêne au site d'injection, œdème au site d'injection, prurit au site d'injection

### Immunogénicité

Une réponse immunitaire a été observée malgré le recours à des immunosuppresseurs.

Dans les essais cliniques avec Glybera, les anticorps dirigés contre l'enveloppe protéique du virus adéno-associé (AAV) étaient présents avant le traitement chez 18 sujets sur 27 ; les anticorps anti-AAV sont apparus ou ont augmenté après l'administration de Glybera chez l'ensemble des sujets. La pertinence clinique de la réponse anticorps n'est pas connue (voir la rubrique 4.2 sur la réadministration).

Aucune épreuve de neutralisation n'a été utilisée.

Les réponses des lymphocytes T contre le AAV ont été détectées chez environ la moitié des sujets uniquement après le traitement. Aucune réponse des lymphocytes T contre la LPL n'a été détectée chez les sujets.

À l'exception d'un cas de fièvre (39,9 °C) dans l'étude CT-AMT-011-01 qui s'est résorbé en un jour, aucun événement indésirable grave lié à Glybera ou à l'immunosuppression n'a été observé

## **4.9 Surdosage**

Les études précliniques avec des doses dix fois supérieures à la dose recommandée ( $1 \times 10^{13}$  cg/kg) n'ont pas indiqué de signes ou symptômes systémiques généraux indésirables. Un traitement symptomatique et de soutien, tel que jugé nécessaire par le médecin traitant, est conseillé en cas de surdosage.

Dans l'éventualité où deux doses seraient administrées par erreur sur le même site d'injection, davantage de réactions locales pourraient survenir, telles qu'une ecchymose ou une sensibilité.

La douleur ou la sensibilité locale peut être prise en charge au moyen d'un traitement symptomatique, tel que l'administration d'analgésiques locaux ou systémiques.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents modifiant les lipides, autres agents modifiants les lipides, code ATC : C10AX10.

### Mécanisme d'action

Glybera contient le variant du gène LPL humain *LPL<sup>S447X</sup>* dans un vecteur de virus adéno-associé de sérotype 1 (AAV1) conçu pour cibler le muscle. Glybera est injecté en une seule série d'injections

dans les muscles des extrémités inférieures où il est absorbé par les myocytes. Les éléments du vecteur ont été choisis de sorte que l'expression du gène *LPL*<sup>S447X</sup> soit favorisée, en récupérant le mécanisme d'expression de la cellule et les myocytes produisent le produit protéique du transgène *LPL*<sup>S447X</sup> sans que le vecteur soit en mesure de se reproduire lui-même.

#### Effets pharmacodynamiques

La lipoprotéine lipase est une enzyme clé « de première étape » dans le métabolisme des lipoprotéines après l'absorption de graisses dans le cadre d'un régime. Dans les études cliniques, on a pu observer une réduction transitoire des triglycérides pendant un maximum de 12 semaines chez certains patients. En outre, Glybera permet l'expression de la protéine LPL dans le muscle injecté, laquelle est mise en évidence par l'amélioration du métabolisme postprandial des chylomicrons (CM) observée dans un petit sous-groupe de patients.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité clinique de Glybera ont été évaluées dans trois études cliniques interventionnelles avec AAV1-LPL<sup>S447X</sup> chez des sujets atteints d'un déficit en LPL.

Deux de ces essais cliniques ont été précédés d'études observationnelles prospectives visant à évaluer le taux de triglycérides à jeun et les signes et symptômes de déficit en LPL chez des sujets maintenus sous régime pauvre en graisses. Le strict respect des restrictions des matières grasses d'origine alimentaire s'est avéré difficile.

Une analyse génétique standard (séquençage) a été utilisée dans les études cliniques sur Glybera. Un test adéquat marqué CE devra être utilisé pour confirmer le diagnostic.

#### Essai clinique CT-AMT-010-01

AAV1-LPL<sup>S447X</sup> a été administré à 8 patients souffrant d'un déficit en LPL dans une étude ouverte à doses croissantes de 12 semaines ( $1 \times 10^{11}$  cg ou  $3 \times 10^{11}$  cg par kg de poids corporel i.m.). La thérapie génique par AAV1-LPL<sup>S447X</sup> a été bien tolérée. Aucun événement indésirable grave associé au médicament n'est survenu et aucune toxicité limitant la dose n'a été observée. Chez la moitié des sujets, une réponse des lymphocytes T au vecteur a été observée. Par rapport à avant l'administration, une diminution transitoire et variable des taux médians de triglycérides a été notée chez l'ensemble des patients.

#### Essai clinique CT-AMT-011-01

Le but de cette étude ouverte à doses croissantes de conception similaire était d'évaluer le profil de sécurité et la réduction des taux plasmatiques de triglycérides (TG) à jeun 12 semaines après l'administration de Glybera chez 14 patients atteints d'un déficit de LPL. Tous les patients ont été maintenus sous régime pauvre en graisses pendant la période de 12 semaines de l'étude principale. Les 2 premiers patients admis ont reçu une dose de  $3 \times 10^{11}$  cg/kg, les 4 patients suivants ont reçu une dose de  $3 \times 10^{11}$  cg/kg avec un régime immunosuppresseur (ciclosporine par voie orale et mycophénolate mofétil par voie orale) à partir du jour suivant l'administration de Glybera jusqu'à la Semaine 12) et les 8 derniers patients ont reçu une dose de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg avec un régime immunosuppresseur. Glybera a été bien toléré. Des réponses des lymphocytes T ont été observées chez près de la moitié des patients sans séquelles cliniques. Compte tenu des données sur les triglycérides, la dose de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg semble être la plus optimale.

#### Essai clinique CT-AMT-011-02

Il s'agit d'une étude ouverte sur l'alipogène tiparvovec à une dose fixe de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg de poids corporel administrée en une seule série d'injections intramusculaires. Cinq patients éligibles ont été inclus dans l'étude, l'ensemble des sujets recevant l'alipogène tiparvovec. Les sujets ont également reçu une dose orale journalière de 3 mg/kg/jour de ciclosporine et 2 g/jour de mycophénolate mofétil, en commençant trois jours avant l'administration d'alipogène tiparvovec et jusqu'à la semaine 12. Un seul bolus intraveineux de méthylprednisolone (1 mg/kg de poids corporel) a été administré 30 minutes avant l'administration d'alipogène tiparvovec.

Une embolie pulmonaire a été diagnostiquée chez un patient 7 semaines après le traitement.

Une réduction transitoire des triglycérides pendant une période allant jusqu'à 12 semaines a été observée chez certains patients. Après cette période, les taux de triglycérides sont revenus aux taux initiaux. Chez 5/5 patients, une nette amélioration du métabolisme postprandial des CM a été démontrée jusqu'à la semaine 14 et chez 3/3 patients qui ont été suivis pendant un maximum de 52 semaines.

Toutes les études interventionnelles se sont poursuivies en études de suivi à long terme. Les patients de l'essai CT-AMT-010-01 ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 4 ans (n = 6) après administration du traitement, jusqu'à 2 ans pour ceux de l'essai CT-AMT-011-01 (n = 13) et jusqu'à 1 an pour ceux de l'essai CT-AMT-011-02 (n = 1).

Les biopsies musculaires effectuées six mois après l'administration ont démontré une expression à long terme du gène LPL et la présence de la protéine LPL biologiquement active.

Au cours du suivi d'un maximum de 3 ans post traitement, l'incidence et la sévérité de la pancréatite tendaient à diminuer chez les 12 patients qui avaient eu plusieurs crises au cours de leur vie.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études avec Glybera dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du déficit en lipoprotéine lipase (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

On s'attend à une dégradation du Glybera par les voies du catabolisme des protéines et de l'ADN endogène.

### Biodistribution non clinique

Suite à l'administration intramusculaire de Glybera chez des souris, l'ADN du vecteur a été provisoirement détecté dans la circulation. Huit jours après l'administration, des taux élevés de séquences d'ADN du vecteur ont été détectés dans le muscle injecté et les ganglions lymphatiques de drainage. À l'exception du site d'injection, les copies d'ADN du vecteur ont été retrouvées en plus grand nombre dans le foie et le sang. Le plus petit nombre de copies a été trouvé dans le cerveau, les poumons, le cœur et dans des groupes de muscles non injectés. Dans les gonades et les organes reproducteurs, les copies d'ADN du vecteur ont été retrouvées à de faibles taux. Après un moment, les taux résiduels d'ADN du vecteur demeurent élevés dans le muscle injecté et les ganglions lymphatiques inguinaux alors qu'ils diminuent de façon régulière dans les autres organes. Les taux d'ADN du vecteur de Glybera retrouvés dans les gonades étaient mesurables mais inférieurs à ceux d'autres organes non cibles.

Le traitement immunosuppresseur concomitant n'a pas eu de répercussions sur le schéma de biodistribution chez la souris, ni à de faibles doses, ni à des doses élevées. Le schéma de biodistribution était très similaire chez les autres espèces testées (chats et lapins).

### Pharmacocinétique clinique et élimination

L'élimination a été évaluée dans les études cliniques en recueillant la salive, les urines et le sperme. Dans l'étude CT-AMT-011-02, des selles ont également été recueillies. Après l'administration de Glybera aux participants, les plus fortes concentrations d'ADN du vecteur ont été trouvées dans le sérum, avec une clairance d'un ou deux logs par semaine.

L'ADN du vecteur était toujours détectable jusqu'à 12 semaines dans la salive, jusqu'à 10 semaines dans l'urine et jusqu'à 26 semaines dans le sperme. L'ensemble des patients, à l'exception de deux, a

reçu des immunosuppresseurs pendant 12 semaines. Il existe un risque théorique que l'administration concomitante du traitement immunosuppresseur entraîne une plus grande persistance de l'ADN viral dans le sérum ainsi qu'une plus longue élimination dans la salive, l'urine et le sperme.

Des taux élevés d'ADN du vecteur ont été observés jusqu'à 12 mois après l'administration des doses dans le tissu cible pour Glybera, le muscle injecté de la jambe, mais pas dans le muscle non injecté.

#### Pharmacocinétique dans des populations particulières, par exemple les sujets âgés, en cas d'insuffisance rénale, etc.

Glybera est injecté directement dans l'organe cible, le muscle squelettique. On ne s'attend pas à ce que la fonction hépatique et rénale, les polymorphismes du cytochrome P450 et le vieillissement aient une quelconque influence sur l'efficacité ou la sécurité clinique de Glybera.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études menées chez l'animal, Glybera a été bien toléré au moment de l'injection, sans signe clinique notable. Chez la souris, des infiltrats cellulaires locaux et des signes de dégénérescence et régénération sans nécrose ont été observés à la dose clinique dans le muscle injecté à l'examen histopathologique. Ces effets étaient dose-dépendants mais ont régressé dans le temps. Comme prévu, tous les animaux ont développé des anticorps dirigés contre l'enveloppe protéique AAV.

Chez la souris, lors du traitement quatre semaines avant l'accouplement, aucune toxicité maternelle, fœtale et développementale n'a été observée. Aucun ADN du vecteur n'a été trouvé chez le fœtus après le traitement que ce soit des femelles ou des mâles avant l'accouplement.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée. Toutefois, dans les études de toxicité, aucune augmentation tumorale n'a été identifiée. Bien qu'il n'existe aucun modèle animal totalement approprié pour étudier le potentiel tumorigène, les données toxicologiques disponibles ne semblent pas indiquer de préoccupation concernant la tumorigénicité.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de calcium dihydraté  
Phosphate disodique anhydre  
Chlorure de magnésium hexahydraté  
Chlorure de potassium  
Phosphate monopotassique  
Chlorure de sodium  
Saccharose  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois pour les flacons congelés.

Une fois décongelé, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, les flacons devront être conservés au réfrigérateur à des températures comprises entre 2 °C et 8 °C, et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 8 heures.

Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé.

S'il n'est pas conservé au réfrigérateur, le médicament peut être conservé dans des seringues à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière pendant 8 heures maximum.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver et transporter les flacons congelés entre -25 °C et -15 °C

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur en carton afin de le protéger de la lumière.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe**

1 ml de solution dans un flacon (en verre) de 2 ml muni d'un bouchon d'injection en chlorobutyle siliconé et d'un opercule amovible.

Chaque étui en plastique étanche, transparent et préformé contient 2 ou 3 flacons individuels ainsi qu'une feuille absorbant le liquide. L'emballage extérieur final en carton contient un nombre variable d'étuis selon la dose requise spécifique au patient.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

##### Instructions pour la préparation, la manipulation et l'élimination

Se référer aux directives de biosécurité locales en vigueur pour la manipulation et l'élimination des médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

Les surfaces de travail et les matériaux qui ont potentiellement été en contact avec Glybera doivent être décontaminés à l'aide de désinfectants virucides appropriés ayant une activité sur les virus non enveloppés (tels que les hypochlorites et les libérateurs de chlore) pendant au moins 10 minutes.

##### Préparation de Glybera pour administration

Une fois que la quantité de Glybera à administrer a été calculée (voir rubrique 4.2), sortir le nombre correct de flacons à usage unique du congélateur et laisser décongeler à température ambiante (15 °C à 25 °C), environ 30 à 45 minutes avant de remplir les seringues.

Une fois le produit décongelé, chaque flacon doit être doucement retourné deux fois afin de garantir un mélange uniforme. Chaque flacon doit être inspecté visuellement afin de déceler toute particule ou coloration anormale. La solution transparente claire à légèrement opalescente doit être exempte de particules visibles. Seules les solutions claires et transparentes, dépourvues de particules visibles, doivent être utilisées. Si un flacon est endommagé, les seringues pour l'injection ne doivent pas être préparées et la procédure d'injection doit être reportée et reprogrammée. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra être immédiatement informé.

Glybera est livré au patient dans une boîte spécifique qui contiendra par conséquent le nombre exact de flacons par patient, calculé selon le poids du patient.

Le nombre calculé de seringues devra être rempli avec la solution provenant des flacons décongelés et ces seringues devront être étiquetées et placées dans un récipient à l'abri de la lumière adapté au transport jusqu'à la salle où le patient recevra les injections intramusculaires.

Pour éviter toute injection accidentelle de particules provenant du bouchon en raison des deux retraits, il conviendra d'utiliser une aiguille pour prélever la solution du flacon (qui sera laissée dans le bouchon) et deux aiguilles distinctes pour les injections avec les seringues de 0,5 ml.

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

uniQure biopharma B.V.  
Meibergdreef 61  
1105 BA Amsterdam

Pays-Bas

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

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

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

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

Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V  
Meibergdreef 45 and 61  
1105 BA Amsterdam  
Pays-Bas

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

Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V.  
Meibergdreef 61  
1105 BA Amsterdam  
Pays-Bas

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance et le plan de suivi d'efficacité, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

PSUR

Le cycle du PSUR du médicament doit suivre un cycle semestriel sous réserve de l'avis du CHMP.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Le titulaire de l'AMM établira un registre de la maladie afin de recueillir des informations concernant l'épidémiologie de la maladie ainsi que les données démographiques et les résultats relatifs à la sécurité d'emploi et l'efficacité des patients atteints d'un déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) traités par Glybera. Les détails du fonctionnement de ce registre seront convenus avec les autorités nationales compétentes de chaque État membre.

Tous les patients traités par Glybera seront inscrits dans ce registre. En outre, les patients ayant été traités par Glybera dans un essai clinique seront inscrits dans le registre à la fin de l'essai. Il conviendra d'encourager également les médecins à inscrire les patients atteints d'un déficit familial en LPL qui ne sont pas traités par Glybera.

Le titulaire de l'AMM doit convenir des détails du programme d'accès restreint avec les autorités nationales compétentes et doit mettre en œuvre ce programme au niveau national avant le lancement. Glybera sera fourni uniquement si les professionnels de la santé impliqués dans le traitement d'un patient ont reçu le pack éducatif et que le médecin prescripteur confirme que le patient accepte de participer au registre.

Le pack éducatif pour les professionnels de la santé doit être convenu avec les autorités nationales compétentes avant sa distribution et se compose des éléments suivants :

- Informations sur le produit (résumé des caractéristiques du produit, notice et carte d'alerte du patient)
- Matériel éducatif pour les professionnels de la santé
- Matériel éducatif pour les patients
- Journal des événements du patient

1) Matériel éducatif pour les pharmaciens comprenant les éléments clés suivants relatifs à la sécurité :

- Directives détaillées relatives à la réception et au stockage du produit, à la procédure de préparation, la manipulation et l'élimination de Glybera
- Conseils pour s'assurer que les patients reçoivent la carte d'alerte du patient incluse dans le pack.

2) Matériel éducatif pour les médecins et autres professionnels de la santé impliqués dans le traitement des patients par Glybera, y compris les éléments clés suivants relatifs à la sécurité :

- Directives pour la manipulation, l'administration et l'élimination en toute sécurité de Glybera
- Conseils sur la sélection de patients éligibles pour un traitement par Glybera, y compris :
  - nécessité de réaliser des tests génétiques avant l'instauration du traitement afin d'identifier les patients éligibles pour le traitement
  - interdiction pour les patients de prendre des médicaments antiplaquettaires et autres médicaments anticoagulants au moment de l'injection
  - nécessité d'exclure toute infection avant de débiter le traitement immunosuppresseur
  - nécessité pour tous les patients d'entamer un programme de surveillance à long terme
- Nécessité d'effectuer une rachianesthésie ou une anesthésie
- Conseils sur la nécessité d'une administration d'immunosuppresseurs avant et après le traitement
- Conseils sur la nécessité de mesurer la réponse immunitaire à l'évaluation initiale ainsi que 6 et 12 mois après le traitement
- Conseils sur la prévention des risques associés aux injections intramusculaires de Glybera, y compris la nécessité d'une assistance électrophysiologique ou au moyen d'ultrasons pour l'administration des injections
- Instructions détaillées sur la dose, le nombre et la localisation des injections
- Conseils sur le suivi du patient après le traitement, notamment la surveillance de la fièvre
- Informations sur l'utilisation de Glybera et le fait d'éviter une grossesse
- Nécessité de fournir le matériel éducatif aux patients et d'obtenir leur consentement éclairé pour les inscrire dans le registre avant le traitement

- Nécessité de conseiller les patients sur :
  - la nécessité et la durée d'utilisation d'une contraception barrière
  - le fait de ne pas faire de don de sang, d'organes ou de cellules
  - la nécessité de poursuivre un régime pauvre en graisses et d'éviter de boire de l'alcool
  - la nécessité de toujours porter sur eux la carte d'alerte du patient, qui est incluse dans chaque pack
  - l'utilisation du journal des événements
- Détails du registre de la maladie :
  - l'inscription au registre est obligatoire pour les patients traités par Glybera
  - les patients traités par Glybera dans un essai clinique seront inscrits dans le registre à la fin de l'essai
  - dans la mesure du possible, les patients atteints d'un déficit familial en LPL qui ne sont pas traités par Glybera devront être inscrits
  - la nécessité d'obtenir le consentement éclairé du patient avant le traitement
  - comment inscrire les patients, y compris ceux qui ne sont pas traités par Glybera, dans le registre

3) Matériel éducatif pour les patients traités par Glybera, comprenant les éléments clés suivants relatifs à la sécurité :

- Informations sur la procédure de traitement par Glybera
- Informations concernant les signes et symptômes à surveiller après le traitement, notamment :
  - les informations concernant les signes et symptômes d'une diminution/perte d'efficacité
  - l'utilisation du journal des événements et ce qui doit y être consigné
- Informations sur la nécessité d'un suivi à long terme avec Glybera, y compris le registre
- Informations sur la nécessité d'éviter une grossesse
- Conseils sur la nécessité et la durée d'utilisation d'une contraception barrière
- Interdiction de faire un don de sang, d'organes ou de cellules
- Conseils sur la nécessité de poursuivre un régime pauvre en graisses et d'éviter de boire de l'alcool
- La nécessité de toujours porter sur eux la carte d'alerte du patient, qui est incluse dans chaque pack

Le titulaire de l'AMM doit également fournir une carte d'alerte du patient dans chaque boîte de médicament, dont le texte est inclus à l'Annexe III.

En outre, en raison de la possibilité d'une réaction immunitaire contre l'ADN cellulaire, la protéine SF+ ou une protéine combinée SF+/baculovirus, les gènes résiduels Rep et Cap et les impuretés de rcAAV dans Glybera, le titulaire de l'AMM devra améliorer la sensibilité de ces tests d'impureté. La validation des tests de libération pour l'ADN cellulaire, la protéine SF+ ou une protéine combinée SF+/baculovirus, les gènes résiduels Rep et Cap et les impuretés de rcAAV devra être réalisée, et les spécifications du médicament devront être révisées en conséquence d'ici le 31/12/2012.

• **OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE «SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES»**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée et conformément à l'article 14(8) du Règlement (CE) N° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Le titulaire de l'AMM doit établir un programme de surveillance/registre de la maladie afin de recueillir des informations concernant l'épidémiologie de la maladie ainsi que les données démographiques et les résultats relatifs à la sécurité d'emploi et l'efficacité des patients traités par Glybera.	Avant le lancement du produit dans chaque pays

<p>Le registre devra être réalisé conformément à un protocole convenu.</p> <p>Les patients inclus dans les études cliniques (CT-AMT-010 -10, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) devront être suivis dans le registre du déficit en LPL.</p> <p>Tous les patients traités par Glybera devront être inscrits dans le registre et une collecte systématique des données devra être menée afin d'enrichir la base de données :</p> <p>1) sur les données d'efficacité, telles que les marqueurs biochimiques, dans le cadre de la pratique habituelle, ainsi que la fréquence et la gravité d'une pancréatite, et  2) sur la sécurité d'emploi, y compris l'immunogénicité contre Glybera et la LPL.  3) Le journal alimentaire et les données de qualité de vie devront également être consignés.</p> <p>Le diagnostic de déficit en LPL doit être confirmé au moyen de tests génétiques. Un suivi de 15 ans est recommandé pour chaque patient traité.</p>	<p>Le protocole doit être soumis immédiatement après la décision CE</p> <p>PSUR/réévaluation annuelle</p>
<p>Évaluation du métabolisme postprandial des chylomicrons avant et 12 mois après le traitement par Glybera chez au moins 12 patients à sélectionner en plus des patients inclus dans l'étude AMT.001.02 ; et huit sujets sains dans la seconde cohorte.</p> <p>Évaluation de la réponse immunitaire à l'évaluation initiale, 6 mois et 12 mois chez au moins 12 patients nouvellement traités.</p> <p>L'étude devra être menée conformément à un protocole convenu.</p> <p>L'étude devra démarrer d'ici juillet 2013 et enrôlera au moins 4 patients par année.</p> <p>Les résultats de l'étude seront analysés annuellement.</p> <p>Il conviendra également de réévaluer les réponses immunitaires chez l'ensemble des patients inclus dans l'étude CT-AMT-011-01 au moyen d'une méthode de dosage validée.</p> <p>Il conviendra de convenir du dosage à utiliser dans l'étude.</p>	<p>Décembre 2017</p> <p>Le protocole doit être soumis immédiatement après la décision CE</p> <p>Juillet 2013</p> <p>PSUR/réévaluation annuelle</p>

• **OBLIGATION DE MISE EN PLACE DE MESURES POST-AUTORISATION**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>Pour améliorer le profil de sécurité virale du produit, il convient de mettre au point et de valider une étape supplémentaire dans le procédé de fabrication afin de garantir que le procédé est capable d'inactiver ou d'éliminer au moins la charge maximale du baculovirus utilisée dans la production. L'idéal serait que la capacité d'inactivation ou d'élimination de cette étape supplémentaire soit supérieure à la charge maximale du baculovirus.</p>	<p>31.12.2013</p>
<p>Pour mener la validation de la détermination du baculovirus infectieux résiduel (800 puits), la limite de détection doit être confirmée expérimentalement. En outre, l'évaluation des risques présentés doit être revue en tenant compte de la limite de détection déterminée expérimentalement.</p>	<p>31.12.2012</p>

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

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

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copies du génome/ml, solution injectable  
Alipogène tiparvec

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

Chaque flacon contient 1 ml extractible de solution contenant  $3 \times 10^{12}$  copies du génome (cg)  
d'alipogène tiparvec.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de calcium  
Chlorure de magnésium  
Chlorure de potassium  
Phosphate monopotassique  
Chlorure de sodium  
Phosphate disodique  
Saccharose  
Eau pour préparations injectables  
Voir la notice pour un complément d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Boîte spécifique au patient contenant un nombre suffisant de flacons pour administrer la dose à chaque patient.  
Feuille absorbant les liquides également incluse.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Durée de conservation après la première ouverture dans les seringues : 8 heures (si la place le permet)

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver et transporter le flacon congelé entre -25 °C et -15 °C.

Conserver le flacon dans le carton extérieur pour le protéger de la lumière.

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

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux règles locales pour les organismes génétiquement modifiés

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

uniQure biopharma B.V.

Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Pays-Bas.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**ÉTIQUETTE DE LA GAINE EN PLASTIQUE TRANSPARENT SCÉLÉE (boîte de 2  
flacons)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copies du génome/ml, solution injectable  
Alipogène tiparvovec

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

uniQure biopharma B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intramusculaire.

Lire la notice avant utilisation.

Conserver congelé entre -25 °C et -15 °C.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Taille de conditionnement : 2 flacons

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**ÉTIQUETTE DE LA GAINE EN PLASTIQUE TRANSPARENT SCÉLÉE (boîte de 3  
flacons)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copies du génome/ml, solution injectable  
Alipogène tiparvovec

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

uniQure biopharma B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intramusculaire.

Lire la notice avant utilisation.

Conserver congelé entre 25 °C à -15 °C.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Taille de conditionnement : 3 flacons

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

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Glybera  $3 \times 10^{12}$  copies du génome/ml, solution injectable  
Alipogène tiparvovec  
Voie intramusculaire.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 ml

**6. AUTRES**

Conserver congelé entre -25 °C et -15 °C.

Ce médicament contient des OGM.

## Carte d'alerte du patient

### Renseignements au recto :

Glybera

Carte d'alerte du patient

Numéro de lot individuel :

Date du traitement :

Nom du médecin :

Numéro de téléphone du médecin :

Code du patient :

Fabricant du médicament et titulaire de l'AMM :

Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V.

Meibergdreef 61

1105 BA Amsterdam

Pays-Bas

### Renseignements au verso :

Information pour les patients : portez toujours cette carte sur vous ! Présentez cette carte aux professionnels de la santé (médecin, infirmière) lors d'une consultation ou d'une hospitalisation !

Information pour les professionnels de la santé : le titulaire de cette carte a reçu une administration de Glybera, un produit de thérapie génique concernant des organismes génétiquement modifiés, destiné au traitement d'un déficit héréditaire en lipoprotéine lipase. Glybera est autorisé pour un traitement unique et ne doit pas être réadministré. Veuillez mentionner le numéro de lot individuel imprimé au recto de cette carte lors de la communication d'éventuels effets indésirables. Le titulaire ne doit pas faire de don de sang, d'organes ou de tissus et doit utiliser une contraception barrière pendant au moins 12 mois après le traitement par Glybera.

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Glybera $3 \times 10^{12}$ copies du génome/ml, solution pour injection Alipogène tiparvovec

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.
- Votre médecin vous a remis une carte du patient. Veuillez la lire attentivement et suivre les instructions.
- Vous devez présenter cette carte à vos professionnels de la santé (médecin, infirmière) lors d'une consultation ou d'une hospitalisation

#### Que contient cette notice ?

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

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

Glybera contient de l'alipogène tiparvovec, un produit de thérapie génique qui introduit un gène dans le corps pour corriger une anomalie génétique. Il appartient à un groupe de médicaments appelés agents modifiant les lipides.

Glybera est utilisé pour traiter une maladie héréditaire spécifique, appelée « déficit en lipoprotéine lipase (LPL) ».

La lipoprotéine lipase (LPL) est une substance qui existe naturellement dans l'organisme (appelée une enzyme) qui contrôle le taux de certaines graisses dans le sang. Dans le déficit en lipoprotéine lipase, cette enzyme est manquante en raison d'une anomalie génétique. Les personnes touchées par cette maladie présentent une accumulation de taux très élevés de graisses dans le sang (hyperchylomicronémie).

Glybera est utilisé pour traiter les patients adultes chez qui l'on a diagnostiqué un déficit en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatite sévères ou multiples malgré une restriction de matières grasses d'origine alimentaire. Le diagnostic de déficit en LPL doit être confirmé au moyen de tests génétiques. Glybera ne vous sera administré que si vous présentez des taux détectables de protéine LPL dans votre sang.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Glybera

##### **Vous ne devez pas recevoir Glybera**

- si vous êtes allergique à l'alipogène tiparvovec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si votre système immunitaire ne fonctionne pas bien
- si vous présentez un risque accru d'hémorragie ou une maladie musculaire
- si vous prenez des contraceptifs oraux

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne, ou bien si n'êtes pas certain(e) d'être concerné(e) par l'un des cas ci-dessus, veuillez discuter avec votre médecin avant de recevoir Glybera.

### **Avertissements et précautions**

- Il est important que vous compreniez bien les avantages et les risques associés au traitement en parlant avec votre médecin
- Il est important que vous informiez votre médecin si vous présentez une infection active, de quelque sorte que ce soit, avant de prendre les médicaments que l'on vous donnera afin de diminuer les défenses de votre organisme (les immunosuppresseurs) et avant de recevoir Glybera. Voir également rubrique 3, « Comment Glybera est utilisé ».
- Glybera est un produit de thérapie génique. Il contient des organismes génétiquement modifiés. Après le traitement par Glybera, ne faites pas de don de sang, d'organes, de tissus et de cellules pour une greffe afin d'éviter de propager les cellules contenant votre médicament.
- Vous devez informer votre médecin si vous êtes diabétique.
- Vous devez poursuivre votre régime pauvre en graisses et sans alcool. Il est conseillé aux personnes qui ont été diagnostiquées comme souffrant d'un déficit en lipoprotéine lipase d'être attentives à leur régime, tant avant qu'après le traitement par Glybera ; elles doivent limiter leur consommation de « graisses alimentaires normales » et s'abstenir de boire de l'alcool.

### **Tests de contrôle supplémentaires**

De petites quantités de sang seront prélevées avant le traitement et 6 et 12 mois après le traitement pour mesurer la façon dont le système immunitaire (les défenses) de votre organisme répond au traitement par Glybera.

### **Enfants et adolescents**

Glybera n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Glybera**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Veuillez en particulier prévenir votre médecin **avant** de recevoir Glybera si vous prenez les médicaments suivants :

- Un médicament qui affecte la coagulation du sang, par ex. l'acide acétylsalicylique (aspirine), une substance présente dans de nombreux médicaments destinés à soulager la douleur ou à faire diminuer la fièvre, ainsi que des médicaments utilisés pour empêcher la coagulation sanguine, comme par ex. les anticoagulants comme la warfarine ou l'héparine. Il convient de ne pas prendre ces médicaments au moins une semaine avant les injections dans les jambes ou un jour après avoir reçu les injections. La prise de ces médicaments avant de recevoir Glybera ou en même temps que Glybera peut entraîner des ecchymoses ou des saignements inutiles provenant des sites d'injection.
- Les contraceptifs oraux (voir rubrique 2 « Vous ne devez pas recevoir Glybera »)

### **Glybera avec l'alcool**

Il est conseillé aux personnes qui ont été diagnostiquées comme souffrant d'un déficit en lipoprotéine lipase d'être attentives à leur régime, tant avant qu'après le traitement par Glybera ; elles doivent s'abstenir de boire de l'alcool.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

L'utilisation de Glybera n'est habituellement pas recommandée au cours de la grossesse. On ne dispose que d'informations très limitées à propos de la sécurité d'emploi de Glybera chez les femmes enceintes.

- Il est important d'informer votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez de le devenir. Votre médecin pourra évaluer les bénéfices pour vous par rapport aux risques pour votre bébé d'une utilisation de Glybera pendant votre grossesse.

- Utilisez des méthodes de contraception barrière comme les préservatifs afin d'éviter toute grossesse au cours du traitement et pendant au moins 12 mois après le traitement. Ne prenez pas des contraceptifs oraux car ils sont susceptibles d'aggraver votre maladie ; utilisez des préservatifs afin qu'une quantité de Glybera aussi minime que possible ne passe entre vous et votre partenaire.
- Prévenez votre médecin si vous débutez une grossesse au cours du traitement par Glybera.

On ignore si Glybera passe dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par Glybera.

**Les patients de sexe masculin** doivent utiliser des préservatifs pendant au moins 12 mois après l'injection de Glybera. L'utilisation de préservatifs permettra de réduire la quantité de Glybera qui subsisterait dans l'organisme de la femme.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des vertiges ont fréquemment été observés après l'administration de Glybera. Vous devez en tenir compte lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines. Parlez-en à votre médecin.

### **Informations importantes concernant certains composants de Glybera**

Glybera contient du sodium et du potassium. La quantité de sodium ou de potassium que vous pouvez recevoir dépend du nombre d'injections dont vous avez besoin ; votre médecin déterminera ceci en fonction de votre poids.

Vous devez en tenir compte si vous suivez un régime pauvre en sodium.

Ce médicament contient du potassium, moins de 1 mmol (39 mg) pour une administration sur 27 à 60 sites d'injection, c'est-à-dire qu'il est pratiquement exempt de potassium.

## **3. Comment Glybera est utilisé**

Le traitement par Glybera se fera sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans le traitement de patients touchés par votre maladie et vous sera administré par un médecin ou un membre du personnel infirmier dûment qualifié et formé.

Glybera vous sera administré en une seule séance d'administration du traitement à l'hôpital. À ce moment-là, une série d'injections (27 à 60 injections) dans les muscles des parties supérieures et inférieures des deux jambes sera administrée. La dose dont vous aurez besoin dépend de votre poids et sera calculée par votre médecin.

En raison du grand nombre d'injections individuelles que vous recevrez au cours de la séance de traitement par Glybera, vous aurez soit une anesthésie régionale dans la moelle épinière (qui insensibilisera vos jambes uniquement) ou bien une anesthésie plus localisée, avant de recevoir les injections de Glybera. Votre médecin discutera avec vous de l'anesthésique utilisé et de la façon dont il sera administré.

Une fois que vous aurez reçu Glybera, vous pourrez remarquer que vos jambes ont une couleur jaune ; elle pourrait survenir si de l'iode a été utilisée pour nettoyer (stériliser) vos jambes avant de recevoir le médicament. Cette coloration s'estompera après une brève période. Vous devrez rester à l'hôpital pendant quelques heures ou bien y passer la nuit afin que l'on s'assure que vous ne présentez pas d'effets secondaires dus au médicament ou à l'anesthésique.

Glybera doit vous être administré en une seule séance uniquement. Une nouvelle administration de Glybera après cette première séance n'est pas recommandée.

Au moment de recevoir votre première administration de Glybera, il est important que le système immunitaire de votre organisme (vos défenses immunitaires) ne soit pas activé. Pour éviter cela, votre médecin vous prescrira également un traitement qui inhibe l'action du système immunitaire (appelés des immunosuppresseurs), en commençant 3 jours avant le jour de l'injection par Glybera et pendant

12 semaines après. Ces immunosuppresseurs comprennent, par exemple, la ciclosporine, le mycophénolate mofétil. En outre, la méthylprednisolone pourra être administrée une demi-heure avant l'administration de Glybera. Il est important que vous preniez ces médicaments en suivant bien les instructions qui vous ont été données. N'arrêtez pas ces médicaments sans en parler à votre médecin.

N'hésitez pas à demander plus d'informations à votre médecin à propos de l'immunosuppresseur précis que vous prenez.

#### **Si vous recevez plus de Glybera que vous n'auriez dû**

Étant donné que ce médicament vous est administré par un médecin, il est peu probable que vous receviez trop de médicament. Si vous recevez par erreur deux doses sur un seul site d'injection, davantage de réactions locales pourraient survenir, telles qu'une ecchymose ou une sensibilité. Votre médecin traitera ce problème de façon adéquate.

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

##### **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- douleur dans la(les) jambe(s) (douleur dans les extrémités)
- élévation de la température du corps
- fatigue
- maux de tête
- contusions au niveau des muscles de la partie supérieure et inférieure de la jambe causées par les injections. Elles sont de courte durée.

##### **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- aspect crémeux des vaisseaux sanguins de la rétine de l'œil, ce que votre médecin peut découvrir à l'examen)
- douleur abdominale
- nausées
- constipation
- frissons
- gêne dans les jambes
- douleur articulaire touchant 5 articulations ou plus
- difficulté à respirer, douleur dans la poitrine à l'inspiration et palpitations qui peuvent être dues à un blocage de l'artère principale du poumon
- douleurs dorsales
- sensations de brûlure
- pression artérielle élevée
- dépôts d'une substance jaunâtre, riche en cholestérol, dans les tendons et d'autres parties de votre corps (que votre médecin peut découvrir à l'examen)
- douleur du cou
- sensation de lourdeur
- sensation d'avoir des insectes qui rampent sur (ou sous) votre peau
- selles anormales
- rétention d'eau
- diminution de l'appétit
- sensations vertigineuses
- essoufflement à l'effort

- raideur des muscles ou du corps
- rougeurs, gonflement et douleur de la paume des mains et/ou de la plante des pieds
- éruption cutanée
- spasmes musculaires
- étourdissements, faiblesse musculaire et sensation d'évanouissement
- croissance des cheveux.

### **Effets secondaires provenant des immunosuppresseurs**

En plus de Glybera, vous recevrez d'autres médicaments appelés immunosuppresseurs (voir rubrique 3 « Comment Glybera est utilisé »). Il est important que vous interrogiez votre médecin à propos des effets secondaires de ces autres médicaments. Votre médecin devra vous fournir une copie de la notice (identique à celle-ci) pour les immunosuppresseurs que vous aurez besoin de prendre. N'arrêtez pas ces médicaments sans en parler à votre médecin.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice

## **5. Comment conserver Glybera**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les flacons doivent être conservés congelés entre -25 °C et -15 °C.

À conserver dans son conditionnement d'origine pour le protéger de la lumière.

Une fois décongelé, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, les flacons doivent être conservés de préférence au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, et à l'abri de la lumière pendant 8 heures au maximum.

S'il n'est pas conservé au réfrigérateur, le médicament peut être conservé dans des seringues à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière pendant 8 heures au maximum.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés et doit être éliminé conformément aux règles locales pour de tels médicaments.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Que contient Glybera**

La substance active est l'alipogène tiparvovec.

Chaque flacon d'alipogène tiparvovec contient 1 ml de solution, contenant  $3 \times 10^{12}$  copies du génome (cg).

Chaque boîte spécifique au patient contient une quantité suffisante de flacons pour administrer à chaque patient une dose de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg de poids corporel.

Les autres composants sont : chlorure de calcium, phosphate disodique, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique et chlorure de sodium, saccharose et eau pour préparations injectables.

### **Qu'est-ce que Glybera et contenu de l'emballage extérieur**

Glybera est une solution injectable transparente, claire à légèrement opalescente, qui se présente dans un flacon en verre clair muni d'un bouchon d'injection siliconé et d'un opercule amovible.

Chaque étui en plastique étanche, transparent et préformé contient 2 ou 3 flacons individuels ainsi qu'une feuille absorbant le liquide. La boîte spécifique au patient contient un nombre variable d'étuis en plastique en fonction du poids du patient.

## **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

uniQure biopharma B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Pays-Bas

### Fabricant

Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V., Meibergdreef 61, 1105 BA Amsterdam, Pays-Bas

## **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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

---

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

Le traitement par Glybera doit être prescrit par et administré sous la surveillance d'un médecin disposant de compétences dans le traitement des patients souffrant d'un déficit en LPL et dans l'administration d'une thérapie génique en consultation étroite avec le patient. Au cours de l'administration de Glybera, une surveillance et un traitement médical adéquats doivent toujours être rapidement disponibles en cas d'événement anaphylactique suite à l'administration.

### Posologie

La dose totale maximale de Glybera pour administration est de  $1 \times 10^{12}$  cg/kg de poids corporel.

Glybera est autorisé pour un seul traitement uniquement. Aucune donnée n'est disponible sur la réadministration de Glybera ; par conséquent, Glybera ne doit pas être réadministré.

Glybera est administré en une seule série d'injections intramusculaires dans les jambes. La dose recommandée par site d'injection est de  $1,5 \times 10^{12}$  cg, ou 0,5 ml de solution injectable. Il est recommandé d'utiliser, pour chaque site d'injection, des seringues de 0,5 ml. Il convient d'éviter les volumes supérieurs à 0,5 ml par site d'injection.

Le traitement doit être contrôlé en mesurant les anticorps neutralisants et la réponse des lymphocytes T contre le AAV1 et la LPL<sup>S447X</sup> à l'évaluation initiale ainsi que 6 et 12 mois après le traitement.

Glybera ne doit être utilisé qu'après avoir confirmé le diagnostic de déficit en LPL au moyen d'un test génétique approprié.

Pour calculer le nombre de flacons, le poids du patient est déterminé au kg entier le plus proche. Le poids du patient doit être divisé par 3, puis ce chiffre doit être arrondi au nombre entier supérieur. Ceci constitue le nombre de flacons à distribuer.

Pour calculer le nombre de sites d'injection et le nombre de seringues, le poids du patient est déterminé au kg entier le plus proche. Le poids du patient doit être divisé par 3, puis sans l'arrondir, ce

chiffre doit être multiplié par 2 et arrondi au nombre entier supérieur. Ceci constitue le nombre de sites d'injection et le nombre de seringues de 0,5 ml requis.

Des exemples de schémas posologiques typiques en fonction du poids corporel des patients sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Poids corporel (kg)	Nombre de flacons (1 ml)	Nombre de seringues de 0,5 ml	Nombre de sites d'injection
40	14	27	27
50	17	34	34
60	20	40	40
65	22	44	44
70	24	47	47
75	25	50	50
80	27	54	54
90	30	60	60

Il convient d'administrer un traitement immunosuppresseur trois jours avant l'administration de Glybera et pendant 12 semaines après : un traitement par ciclosporine (3 mg/kg/jour) et mycophénolate mofétil (2 x 1 g/jour) est recommandé.

En outre, une demi-heure avant l'injection de Glybera, un bolus intraveineux de 1 mg/kg de méthylprednisolone doit être administré (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Glybera chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été déterminées. Aucune donnée n'est disponible.

#### Sujets âgés

Il existe une expérience limitée de l'utilisation de Glybera chez les sujets âgés. Aucune adaptation posologique de Glybera n'est nécessaire chez la population âgée.

Il est possible que la dose de l'immunosuppresseur doive être ajustée.

#### Insuffisance rénale ou insuffisance hépatique

Il existe une expérience limitée de l'utilisation de Glybera chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. Aucune adaptation posologique de Glybera n'est nécessaire.

#### Mode d'administration

Lors de l'injection intramusculaire, le patient recevra de multiples injections de 0,5 ml (une injection par seringue), réparties sur les muscles des parties supérieures et inférieures des jambes, dans des conditions d'asepsie, par ex. avec de l'iode.

Une rachianesthésie ou une anesthésie régionale est recommandée avant l'administration

intramusculaire en raison du nombre d'injections requis. En cas de contre-indication pour de telles procédures, une sédation profonde est conseillée à la place.

Glybera ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire (voir rubrique 4.4).

Afin de garantir une injection intramusculaire, une assistance électrophysiologique ou au moyen d'ultrasons pour les injections est recommandée.

#### Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Se référer aux directives de biosécurité locales en vigueur pour la manipulation et l'élimination des médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

Les surfaces de travail et les matériaux qui ont potentiellement été en contact avec Glybera doivent être décontaminés à l'aide de désinfectants virucides appropriés ayant une activité sur les virus non enveloppés (tels que les hypochlorites ou libérateurs de chlore) pendant au moins 10 minutes.

#### Préparation de Glybera pour administration

Une fois que la quantité de Glybera à administrer a été calculée (voir rubrique posologie), sortir le nombre correct de flacons à usage unique du congélateur et laisser décongeler à température ambiante (15 °C à 25 °C), environ 30 à 45 minutes avant de remplir les seringues.

Une fois le produit décongelé, retourner doucement chaque flacon deux fois afin de garantir un mélange uniforme. Inspecter visuellement chaque flacon afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution transparente claire à légèrement opalescente doit être exempte de particules visibles. Seules les solutions claires et transparentes, dépourvues de particules visibles, doivent être utilisées.

Si un flacon est endommagé, les seringues pour l'injection ne doivent pas être préparées et la procédure d'injection doit être reportée et reprogrammée. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra être immédiatement informé.

Glybera est livré au patient dans une boîte spécifique qui contiendra par conséquent le nombre exact de flacons par patient, calculé selon le poids du patient.

Le nombre calculé de seringues devra être rempli avec la solution provenant des flacons décongelés et ces seringues devront être étiquetées et placées dans un récipient à l'abri de la lumière adapté au transport jusqu'à la salle où le patient recevra les injections intramusculaires.

Pour éviter toute injection accidentelle de particules provenant du bouchon en raison des deux retraits, il conviendra d'utiliser une aiguille pour prélever la solution du flacon (qui sera laissée dans le bouchon) et deux aiguilles distinctes pour les injections avec les seringues de 0,5 ml.