

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Libmeldy 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Libmeldy (atidarsagène autotemcel) est un produit contenant une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant le gène de l'arylsulfatase A (ARSA) humaine.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion spécifique à un patient donné de Libmeldy contient atidarsagène autotemcel à une concentration dépendante du lot de la population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées. Le médicament est conditionné dans une ou plusieurs poches de perfusion contenant au total une dispersion de 2-10 x 10⁶ cellules/mL en suspension de la population enrichie en cellules CD34⁺ viables formulée dans une solution cryoconservatrice.

Chaque poche de perfusion contient 10 à 20 mL de Libmeldy.

L'information quantitative concernant le médicament, y compris le nombre de poche de perfusion (voir rubrique 6) à administrer, est présentée dans la fiche d'information du lot (FIL), située à l'intérieur du couvercle du conteneur d'expédition pour cryoconservation utilisé pour le transport.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par mL et 55 mg de diméthylsulfoxyde (DMSO) par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion transparente à légèrement trouble, incolore à jaune ou rose.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Libmeldy est indiqué dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA:

- chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie,
- chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Libmeldy doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par le médicament.

Posologie

Libmeldy est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4) et ne doit être administré qu'une seule fois.

La dose de Libmeldy doit être déterminée en fonction du poids du patient au moment de la perfusion.

Le traitement consiste en une seule dose pour perfusion contenant une dispersion de cellules CD34⁺ viables dans une ou plusieurs poches.

La dose minimale recommandée de Libmeldy est de 3×10^6 cellules CD34⁺ par kg de poids corporel. Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 30×10^6 cellules CD34⁺ par kg ont été administrées. Le volume maximal de Libmeldy à administrer doit être inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Se reporter à la fiche d'information sur le lot (FIL) jointe pour toute information supplémentaire concernant la dose.

Mobilisation de sang périphérique et apherèse

Les cellules autologues de CD34⁺ sont isolées à partir de sang périphérique mobilisé (SPm). Ceci est obtenu par une ou plusieurs procédures d'aphérèse après la mobilisation du sang périphérique.

Pour la fabrication de Libmeldy, le patient doit être en mesure de donner un minimum de 8×10^6 CD34⁺ cellules/kg en sachant que l'intervalle idéal est entre $20\text{-}30 \times 10^6$ CD34⁺ cellules/kg. La quantité minimale de cellules CD34⁺ peut être atteinte en utilisant un ou plusieurs cycles d'aphérèse.

Si, après la fabrication du médicament, la dose minimale de Libmeldy de 3×10^6 cellules CD34⁺/kg n'est pas atteinte, le patient peut subir un nouveau protocole de mobilisation avec un ou plusieurs cycles d'aphérèse, afin d'obtenir plus de cellules pour une fabrication supplémentaire (voir *Mobilisation et apherèse* à la rubrique 5.1).

Un prélèvement de secours de CSPH contenant au moins 2×10^6 cellules CD34⁺/kg est également nécessaire pour être utilisé comme traitement de remplacement si la qualité de Libmeldy est compromise après le début du conditionnement myéloablatif et avant la perfusion de Libmeldy, en cas d'échec de la greffe primaire ou d'aplasie médullaire prolongée après le traitement par Libmeldy (voir rubrique 4.4).

Ces cellules doivent être prélevées chez le patient et doivent être cryoconservées selon des procédures institutionnelles préalablement au conditionnement myéloablatif. Le prélèvement de secours pourra être réalisé soit par prélèvement de MO ou par apherèse du SPm.

Mobilisation du sang périphérique

Les patients doivent subir une mobilisation des CSPH avec du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) avec ou sans plérixafor, puis une apherèse pour obtenir des cellules souches

CD34⁺ en vue de la fabrication du médicament (voir rubrique 5.1 pour une description du régime de mobilisation utilisé dans les études cliniques).

Prétraitement (traitement de conditionnement)

Le médecin traitant doit confirmer que l'administration d'une thérapie à base de CSPH autologues est cliniquement appropriée pour le patient avant le début du conditionnement myéloablatif (voir rubrique 4.4).

Un conditionnement myéloablatif est nécessaire avant la perfusion de Libmeldy afin de favoriser une prise de greffe efficace des cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées (voir rubrique 5.1 pour une description du schéma myéloablatif utilisé lors des études cliniques).

Le busulfan est le médicament de conditionnement recommandé.

Le conditionnement myéloablatif ne doit pas commencer avant que le jeu complet de poche(s) de perfusion constituant la dose de Libmeldy ait été reçu et stocké au centre de traitement qualifié, et que la disponibilité du prélèvement de secours soit confirmée.

Parallèlement au traitement de conditionnement, et avant le traitement par Libmeldy, il est recommandé que les patients reçoivent un traitement pour la prophylaxie de la maladie veino-occlusive (MVO) et des complications liées aux lésions endothéliales associées, c'est-à-dire la microangiopathie thrombotique associée à une greffe (MAT-AG) ou le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), conformément aux recommandations locales.

En fonction du schéma de conditionnement myéloablatif administré, une prophylaxie pour les convulsions doit également être envisagée. La phénytoïne n'est pas recommandée, car elle peut augmenter la clairance du busulfan.

Une utilisation prophylactique et empirique des anti-infectieux (bactériens, fongiques, viraux) doit être envisagée pour la prévention et la prise en charge des infections, en particulier pendant la période neutropénique consécutive au conditionnement. Une surveillance de routine des virus les plus couramment sujets à réactivation est recommandée conformément aux recommandations locales. Des mesures de lutte contre les infections et des procédures d'isolement doivent être employées pendant l'hospitalisation, conformément aux normes locales.

Prémédication

Afin de réduire le risque de réactions à la perfusion, une prémédication avec de la chlorphéniramine par voie intraveineuse (0,25 mg/kg, dose maximale de 10 mg), ou des médicaments équivalents, est recommandée 15 à 30 minutes avant la perfusion de Libmeldy.

Populations particulières

Patients âgés

Libmeldy n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Libmeldy n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. Les patients doivent être évalués pour rechercher une insuffisance rénale afin de s'assurer que l'administration d'une thérapie génique autologue à base de CSPH est appropriée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Libmeldy n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients doivent être évalués pour rechercher une insuffisance hépatique afin de s'assurer que l'administration d'une thérapie génique autologue à base de CSPH est appropriée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Libmeldy n'ont pas encore été établies chez les patients atteints de la forme juvénile tardive de la maladie (qui se déclare généralement après l'âge de 7 ans). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Libmeldy doit être uniquement administré par perfusion intraveineuse.

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

Ce médicament contient des cellules humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé doivent par conséquent prendre les précautions appropriées (porter des gants et des lunettes) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses lors de la manipulation du produit. Pour les instructions concernant la préparation, l'exposition accidentelle et l'élimination de Libmeldy, voir la rubrique 6.6.

Préparation pour perfusion

Avant l'administration, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur la ou les poches de perfusion de Libmeldy et les documents qui l'accompagnent. Le nombre total de poches à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur la fiche d'information du lot (FIL) (voir rubrique 4.4). La décongélation et la perfusion de Libmeldy doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance et la décongélation doit être ajustée de sorte que Libmeldy soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt. Afin de conserver la viabilité du produit, il est recommandé d'administrer Libmeldy immédiatement dès la fin de la décongélation. L'administration doit être terminée dans les deux heures suivant la décongélation.

Administration

Administrer le produit en perfusion intraveineuse à l'aide d'un cathéter veineux central. Lorsque plusieurs poches de Libmeldy sont nécessaires, une seule poche de médicament doit être administrée par heure. Chaque poche doit être administrée à un débit de perfusion qui ne dépasse pas 5 mL/kg/h, en moins de 30 minutes environ. Le dispositif d'administration recommandé est composé d'un kit de transfusion sanguine équipé d'un filtre de 200 µm (voir rubrique 6.6).

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

4.3 Contre-indications

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

Antécédent de traitement par thérapie génique à base de cellules souches hématopoïétiques.

Les contre-indications aux agents de mobilisation et de conditionnement myéloablatif doivent être prises en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après l'expiration du produit.

Usage autologue

Libmeldy est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Libmeldy ne doit pas être administré si les informations figurant sur les étiquettes du produit et sur la fiche d'information du lot (FIL) ne correspondent pas à l'identité du patient.

Phase de progression rapide de la maladie

Le traitement par Libmeldy doit être réalisé avant que la maladie n'entre dans sa phase de progression rapide.

L'éligibilité au traitement par Libmeldy doit d'abord être évaluée par le médecin traitant au moyen d'un examen neurologique complet, d'une évaluation de la fonction motrice et d'une évaluation neurocognitive, selon l'âge du patient.

Avant le début du prélèvement cellulaire, le médecin traitant doit s'assurer que l'état clinique du patient ne s'est pas détérioré. Ensuite, avant le début du conditionnement, le médecin traitant doit s'assurer que l'administration d'une thérapie génique autologue par CSPH reste cliniquement appropriée pour le patient et que le traitement par Libmeldy reste indiqué.

Médicaments de mobilisation et conditionnement myéloablatif

Les mises en garde et les précautions d'emploi des médicaments de mobilisation et de conditionnement myéloablatif doivent être prises en compte.

Complications liées aux cathéters veineux centraux (CVC), notamment les infections et les thromboses veineuses

Des infections liées à l'utilisation de CVC ont été signalées dans des études cliniques et il existe un risque de thrombose associé au CVC. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter d'éventuelles infections et événements liés au cathéter.

Transmission d'un agent infectieux

Bien que Libmeldy soit soumis à des tests de stérilité et de recherche de mycoplasmes, il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les professionnels de santé qui administrent Libmeldy doivent par conséquent surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'infection après le traitement et les traiter de façon adéquate, si nécessaire.

Interférence avec les tests virologiques

En raison de la présence de courtes séquences génétiques dans le vecteur lentiviral utilisé pour créer Libmeldy, identiques avec des séquences génétiques du VIH, certains tests de détection d'acide nucléique du VIH (NAT) pourraient montrer un résultat faussement positif.

Les patients qui ont reçu Libmeldy ne doivent pas faire l'objet d'un dépistage de l'infection par le VIH à l'aide d'un test PCR.

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

Les patients traités par Libmeldy ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus ou de cellules à des fins de greffe. Ces informations figurent sur la carte d'alerte patient qui doit être remise au patient après le traitement.

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, peuvent être dues au diméthylsulfoxyde (DMSO) dans Libmeldy. Les patients qui n'ont pas été exposés auparavant au DMSO doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Les signes vitaux (pression artérielle, rythme cardiaque et saturation en oxygène) et l'apparition de tout symptôme doivent être surveillés avant le

début de la perfusion, environ toutes les dix minutes pendant la perfusion, puis toutes les heures, pendant 3 heures, après la perfusion.

Lorsque plusieurs poches de Libmeldy sont nécessaires, il convient de s'assurer avant la perfusion que le volume de médicament à administrer est compatible avec la limite recommandée de DMSO, à savoir que le volume total de DMSO administré doit rester inférieur à 1 % du volume plasmatique estimé du patient. Le volume maximal de Libmeldy à administrer doit donc rester inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient (voir rubrique 6.6).

En outre, quand plus d'une poche de Libmeldy est nécessaire, il convient de perfuser une seule poche de médicament par heure.

Échec de prise de greffe

Au cours des études cliniques, aucun patient n'a subi d'échec de greffe de la moelle osseuse, tel que mesuré par la numération des neutrophiles dans le sang périphérique. L'échec de prise de greffe des neutrophiles est un risque à court terme qui peut potentiellement être grave, défini comme l'incapacité à atteindre un nombre absolu de neutrophiles (NAN) supérieur à 500 cellules/ μL associée à l'absence de signes de rétablissement de la moelle osseuse (c'est-à-dire une moelle hypocellulaire) au jour 60 après la perfusion de Libmeldy. En cas d'échec de la prise de greffe, les cellules souches de secours non-transduites doivent être administrées par perfusion conformément aux normes locales (voir rubrique 4.2).

Cytopénie prolongée

Les patients peuvent présenter des cytopénies sévères, y compris une neutropénie sévère [définie par une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 500 cellules/ μL] et une thrombocytopénie prolongée, pendant plusieurs semaines après un conditionnement myéloablatif et une perfusion de Libmeldy. Dans les études cliniques, la récupération hématologique après traitement par le busulfan a été généralement observée quatre à cinq semaines après la perfusion de Libmeldy. Dans l'étude clinique avec la formulation cryoconservée (commerciale), la prise de greffe des neutrophiles est survenue après une médiane (min, max) de 36,5 jours (31 à 40 jours) après la thérapie génique. Les patients doivent donc être surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de cytopénie pendant au moins 6 semaines après la perfusion.

Les globules rouges doivent être surveillés selon l'évaluation médicale, jusqu'à la prise de greffe de ces cellules et la récupération. Une transfusion de soutien de globules rouges et de plaquettes doit être effectuée selon le jugement médical et les pratiques de l'établissement. La détermination du nombre de cellules sanguines et tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés dès lors que des symptômes cliniques évoquant une anémie apparaissent.

Si la cytopénie persiste au-delà de six à sept semaines malgré l'utilisation de médicaments mobilisant les granulocytes, les cellules souches de secours non transduites doivent être perfusées. Si la cytopénie persiste malgré la perfusion de cellules souches de secours non transduites, des traitements alternatifs doivent être envisagés.

Retard de la prise de greffe des plaquettes

La prise de greffe des plaquettes est définie comme le premier de trois jours consécutifs avec des valeurs plaquettaires $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ obtenues à différents jours après la perfusion de Libmeldy, sans transfusion de plaquettes administrée pendant les sept jours précédant immédiatement la période d'évaluation et durant celle-ci (jusqu'à 60 jours après la thérapie génique).

Au cours du développement clinique, 4/35 patients (11,4 %) ont signalé un retard de prise de greffe des plaquettes (médiane : 73,5 jours, intervalle de 65 à 109 jours) non corrélé à une augmentation de l'incidence des saignements. Dans le cadre de la prise en charge standard/prophylaxie standard, tous les patients faisant partie de l'ensemble intégré pour les données de sécurité (N = 29) ont reçu un support par transfusion de plaquettes. La numération plaquettaire doit être surveillée conformément à l'évaluation médicale, jusqu'à la prise de greffe de ces cellules et la récupération. Un support par transfusion de plaquettes doit être apporté selon le jugement médical et la pratique de l'établissement.

Acidose métabolique

Préalablement à un traitement par Libmeldy, la présence d'une acidose tubulaire rénale doit être évaluée en plus des risques liés au médicament de conditionnement et des risques liés à la procédure de thérapie génique, qui peuvent contribuer au développement d'une acidose métabolique. L'équilibre acido-basique doit être surveillé tout au long du conditionnement et jusqu'à ce que le patient ne soit plus soumis à un stress métabolique. Le médecin traitant doit envisager un traitement de remplacement par bicarbonate de sodium en même temps que tout autre traitement nécessaire, et viser à corriger tout effet(s) indésirable(s) concomitant pouvant contribuer à l'acidose métabolique.

Surveillance de la thyroïde

Des augmentations transitoires de la thyroïdostimuline (TSH), de la T4 libre (FT4 ; thyroxine) et de la T3 libre (FT3 ; tri-iodothyronine) ont été observées chez certains patients au cours des études cliniques. Étant donné que les troubles thyroïdiens pourraient potentiellement être masqués par une maladie grave ou être induits par une médication concomitante, la fonction et la structure de la thyroïde des patients doivent être évalués avant le traitement par Libmeldy. La fonction et la structure de la thyroïde doivent également être surveillées à court terme après le traitement, et plus tard si nécessaire.

Risque d'oncogenèse insertionnelle

Il existe un risque théorique de leucémie ou de lymphome après traitement par Libmeldy. En cas de détection de leucémie ou de lymphome chez un patient ayant reçu Libmeldy, des prélèvements sanguins doivent être effectués en vue d'une analyse du site d'intégration.

Anticorps anti-ARSA

Pendant le développement clinique, des anticorps anti-ARSA (AAA) ont été signalés chez cinq patients. Les titres étaient généralement faibles, et tous les événements se sont résolus spontanément ou après un traitement par rituximab (voir rubrique 4.8). Aucun effet sur l'efficacité clinique ou la sécurité n'a été observé.

La surveillance des AAA est recommandée avant le traitement, entre 1 et 2 mois après la thérapie génique et ensuite à 6 mois, 1 an, 3 ans, 5 ans, 7 ans, 9 ans, 12 ans et 15 ans après traitement. En cas de survenue de la maladie ou de progression importante de la maladie, une surveillance supplémentaire des AAA est recommandée.

Tests sérologiques

Libmeldy n'a pas été étudié chez les patients infectés par le VIH-1, VIH-2, HTLV-1, HTLV-2, VHB, VHC ou les mycoplasmes.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage pour le VIH-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC et les mycoplasmes avant la mobilisation afin de garantir l'acceptation de la source cellulaire pour la fabrication de Libmeldy.

Utilisation des antirétroviraux

Les patients ne doivent pas prendre de médicaments antirétroviraux à compter d'au moins un mois avant la mobilisation et jusqu'à au moins 7 jours après la perfusion de Libmeldy (voir rubrique 4.5). Si un patient nécessite un traitement par antirétroviraux suite à une exposition au VIH/HTLV, l'instauration du traitement par Libmeldy doit être reportée jusqu'à ce qu'un western blot VIH/HTLV et un test de charge virale aient été effectués 6 mois après l'exposition.

Après l'administration de Libmeldy

Après la perfusion, les procédures standard de prise en charge des patients après une greffe de CSPH doivent être respectées.

L'immunoglobuline G doit être maintenue au-dessus de 5 g/L pour prévenir de possibles infections tardives (survenant plus de 100 jours après le traitement) associées à une hypogammaglobulinémie sévère, résultant de l'aphérèse et du conditionnement. Tout produit sanguin nécessaire dans les 3 mois suivant la perfusion de Libmeldy doit être irradié.

Suivi à long terme

Il est attendu des patients qu'ils soient inscrits dans un programme de suivi à long terme, afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de Libmeldy.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 35 à 560 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 2 à 28 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La nature de Libmeldy est telle qu'aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec d'autres médicaments.

Les patients ne doivent pas prendre de médicaments antirétroviraux à compter d'au moins un mois avant la mobilisation et jusqu'à au moins 7 jours après la perfusion de Libmeldy (voir rubrique 4.4).

Vaccins vivants

La sécurité de la vaccination par les vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Libmeldy n'a pas été étudiée. Par mesure de précaution, la vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début du conditionnement myéloablatif, pendant le traitement par Libmeldy et jusqu'à la restauration hématologique après le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Comme Libmeldy n'est pas destiné à être utilisé chez les adultes, il n'existe pas de données humaines sur l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement ni d'études sur la reproduction animale. Concernant la fertilité, consultez le résumé des caractéristiques du médicament de conditionnement myéloablatif. Il est à noter que le médecin traitant doit informer les parents/soignants du patient des options de cryoconservation des cellules souches spermatogoniales ou du tissu ovarien.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Libmeldy a été évaluée chez 35 patients atteints de LDM.

La durée médiane du suivi dans l'ensemble des données de sécurité intégrées, incluant 29 patients traités par la formulation fraîche (expérimentale), était de 4,51 ans (intervalle : 0,64 à 8,85 ans). Trois patients sont décédés et un total de 26 patients est resté dans la phase de suivi.

La durée médiane du suivi chez les 6 patients traités par la formulation cryoconservée (commerciale) était de 0,87 an (intervalle : 0,0 à 1,47 an). Tous sont restés dans la phase de suivi (voir rubrique 5.1). Étant donné la petite population de patients, les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ne donnent pas une vue exhaustive de la nature et de la fréquence de ces événements.

Le traitement par Libmeldy est précédé par des interventions médicales, à savoir la collecte de cellules souches hématopoïétiques par mobilisation de sang périphérique avec du G-CSF, avec ou sans plérixafor, suivie d'une aphérèse, et le conditionnement myéloablatif (de préférence par busulfan), qui comportent leurs propres risques. Lors de l'évaluation de la sécurité d'un traitement par Libmeldy, il convient d'examiner le profil de sécurité et les informations approuvées sur les médicaments utilisés pour la mobilisation du sang périphérique et le conditionnement myéloablatif, en plus des risques liés à la thérapie génique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les événements indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$).

Table 1 Effets indésirables attribués à Libmeldy

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire	Test d'anticorps positif (anticorps anti-ARSA)	

Table 2 Effets indésirables potentiellement attribués au conditionnement myéloablatif*

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Virémie à cytomégalovirus, pneumonie, infection à staphylocoque, infection urinaire, infection virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, neutropénie	Anémie, thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique	Surcharge liquidienne
Affections psychiatriques		Insomnie
Affections du système nerveux		Maux de tête
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Stomatite, vomissements	Ascite, diarrhée, Hémorragie gastro-intestinale, nausées
Affections hépatobiliaires	Hépatomégalie, Maladie veino-occlusive hépatique	Hypertransaminasémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Exfoliation cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques		Douleur dorsale, douleur osseuse
Affections du rein et des voies urinaires		Oligurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Insuffisance ovarienne	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie
Investigations		Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, test d'aspergillus positif

* Sur la base de 29 patients ayant subi un conditionnement myéloablatif par busulfan dans l'ensemble intégré de données.

Description de certains effets indésirables

Présence d'anticorps contre l'ARSA

Cinq des 35 patients ont été testés positifs pour les anticorps anti-ARSA (AAA) à divers moments après le traitement et ont présenté l'événement « Test d'anticorps positif / Présence d'anticorps dirigés contre l'arylsulfatase A » rapporté par l'investigateur.

Les titres d'anticorps étaient généralement faibles et se sont résolus, soit spontanément, soit après un court traitement avec du rituximab.

Chez tous les patients ayant des résultats positifs au test AAA, aucun effet négatif n'a été observé postérieurement au traitement au niveau de l'activité ARSA dans les sous-populations cellulaires du sang périphérique ou de la moelle osseuse, ni sur l'activité ARSA dans le liquide céphalo-rachidien. Les patients traités par Libmeldy doivent être surveillés régulièrement pour détecter la présence éventuelle d'AAA (voir rubrique 4.4).

Mobilisation de sang périphérique et apherèse

Au cours des études cliniques, les cellules souches hématopoïétiques ont été isolées soit à partir d'un prélèvement de moelle osseuse (MO) ou de sang périphérique mobilisé (SPm). Le profil de sécurité du prélèvement de moelle osseuse et de la mobilisation/aphérèse était conforme à la sécurité et à la tolérance connues des deux procédures et aux RCP des agents de mobilisation (G-CSF et plérixafor). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé comme étant potentiellement attribuable au prélèvement de moelle osseuse dans la plage des volumes de moelle osseuse prélevés (le volume médian était de 35,5 mL/kg ; intervalle : 15,1 – 56,4 mL/kg). Dans l'ensemble intégré des données de sécurité (n = 29), un patient a ressenti une douleur osseuse, qualifiée d'événement indésirable de grade 2 et jugée liée à la procédure de prélèvement de moelle osseuse, mais sans relation avec le volume prélevé.

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé comme potentiellement attribuable à la mobilisation et à l'aphérèse, et aucun des patients ayant subi une mobilisation n'a présenté d'événement indésirable au cours de la phase de pré-traitement qui aurait pu être attribué aux agents de mobilisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le surdosage de Libmeldy.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autres agents hématologiques, code ATC : A16AB21.

Mécanisme d'action

Libmeldy est une thérapie génique *ex vivo* à base de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) CD34⁺ autologues génétiquement modifiées. Les CSPH CD34⁺ autologues sont prélevées dans le sang périphérique mobilisé (SPm) du patient et transduites avec un vecteur lentiviral (VLV ARSA), qui insère une ou plusieurs copies de l'acide désoxyribonucléique

complémentaire (ADNc) de l'ARSA humain dans le génome de la cellule de sorte que les cellules génétiquement modifiées deviennent capables d'exprimer l'enzyme ARSA fonctionnelle. Lorsqu'elles sont administrées au patient suite à l'administration d'un régime de conditionnement myéloablatif, les cellules génétiquement modifiées se greffent et sont capables de reconstituer le compartiment hématopoïétique. Une sous-population des CSPH perfusées et/ou de leur progéniture myéloïde est capable de migrer à travers la barrière hémato-encéphalique vers le cerveau et de se greffer en tant que microglies résidentes du système nerveux central (SNC) et macrophages périvasculaires du SNC ainsi que macrophages endoneuraux du système nerveux périphérique (SNP). Ces cellules génétiquement modifiées peuvent produire et sécréter l'enzyme ARSA fonctionnelle, qui peut être absorbée par les cellules avoisinantes, selon un processus connu sous le nom de « correction croisée », et utilisée pour détruire ou empêcher l'accumulation de sulfatides nocifs. Suite à une prise de greffe stable et réussie chez le patient, il est attendu que les effets du médicament soient persistants.

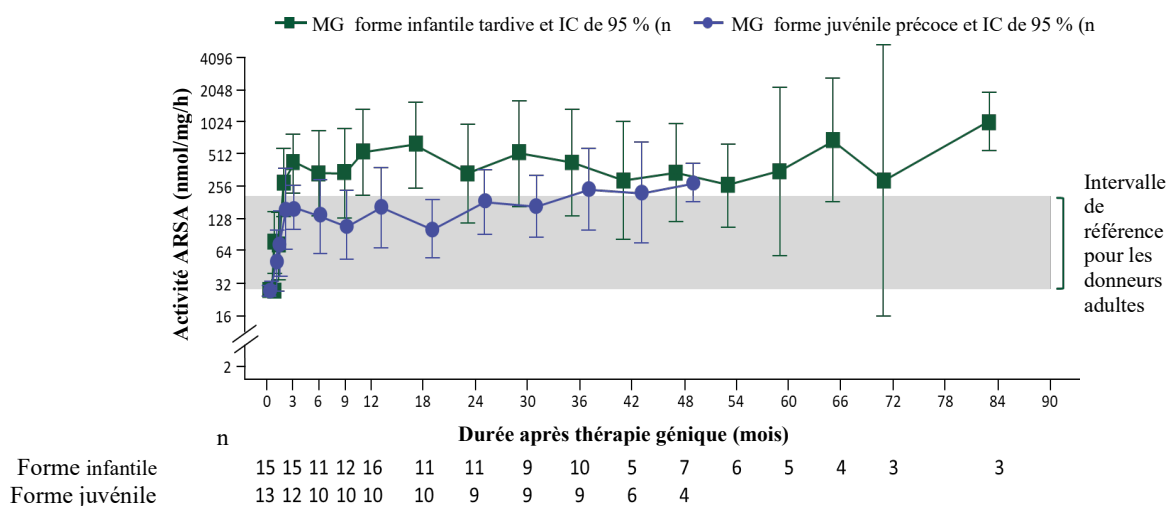
Effets pharmacodynamiques

Une prise de greffe périphérique durable et stable de cellules génétiquement modifiées a été observée à partir d'un mois après l'administration de Libmeldy chez tous les patients évaluable. Un nombre de copies du vecteur (« vector copy number », VCN) persistant a également été observé dans les cellules CD34⁺ isolées de la moelle osseuse tout au long de la période de suivi. Ces résultats biologiques montrent une prise prolongée en plusieurs lignées de cellules corrigées par des gènes, ce qui est essentiel pour soutenir la production à long terme de l'ARSA et le bénéfice clinique à long terme qui en résulte.

À l'année 1 après traitement, la proportion de colonies dérivées de la MO abritant le génome du VLV (% LV⁺) dans la population globale traitée était de 54,8 % (intervalle : 20,0 % à 100 %, [N = 23]). Lors de l'année 5, la proportion de colonies dérivées de la MO abritant le génome du VLV (% LV⁺), était de 45,0 % (intervalle : 18,8 % à 90,6 % [n = 6, 4 formes infantiles tardives/Late infantile (LI) et 2 dans la forme juvénile précoce/Early Juvenile (EJ)], indiquant une prise de greffe stable au fil du temps dans la population traitée.

Une reconstitution de l'activité de l'ARSA dans le système hématopoïétique a été observée chez tous les patients atteints de LDM traités, avec une reconstitution progressive des taux d'ARSA dans les cellules mononucléées du sang périphérique (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) qui ont atteint des valeurs comprises dans la plage de référence normale dans les 3 mois suivant le traitement et sont restées dans cette plage normale pendant toute la durée du suivi (voir figure 1).

Figure 1 **Activité de l'ARSA dans les PBMC au fil du temps (moyenne géométrique et IC de 95 %), par sous-type de maladie (ensemble des données intégrées d'efficacité; N = 29)**



Remarque: les valeurs < LIQ sont attribuées à la LIQ. La LIQ est de 25,79 nmol/mg/h. Les MG et les IC à 95 % sont présentés lorsqu'il existe au moins 3 patients pour lesquels il n'y a pas de données manquantes. ARSA : arylsulfatase A ; IC : intervalle de confiance ; MG : moyenne géométrique ; LIQ : limite inférieure de quantification ; PBMC : cellules mononucléées du sang périphérique (peripheral blood mononuclear cells).

L'activité de l'ARSA a également été mesurée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) comme compartiment de substitution de la correction métabolique dans le cerveau. L'activité de l'ARSA dans le LCR est passée d'indétectable au moment de l'inclusion à détectable chez tous les patients évaluables dans le courant du 6e mois après traitement et a atteint des niveaux de référence à l'année 1 après traitement. Par la suite, la reconstitution centrale de l'activité enzymatique de l'ARSA est restée stable dans l'intervalle de référence.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité clinique était basée sur l'analyse globale des résultats obtenus chez 29 patients atteints de la forme précoce de la LDM, traités par Libmeldy préparé sous forme d'une formulation fraîche (non cryoconservée). Ces résultats ont été obtenus chez vingt (20) patients traités dans le cadre de l'étude d'enregistrement (étude 201222 - essai clinique ouvert, non randomisé, de sécurité et d'efficacité à un seul bras) avec une durée médiane de suivi après traitement de 4,0 ans (intervalle : 0,6 à 7,5 ans) et neuf (9) patients traités dans le cadre de 3 programmes d'accès élargis avec un suivi médian de 1,5 ans (intervalle : 0,99 à 2,72 ans).

De plus, les résultats initiaux obtenus auprès de 9 patients traités dans le cadre d'une autre étude avec la formulation commerciale (cryoconservée) de Libmeldy (étude 205756) sont résumés ci-dessous.

Le spectre de la LDM peut se présenter sous diverses formes cliniques, essentiellement en fonction de l'âge lors de l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Les patients présymptomatiques atteints d'une forme infantile tardive (LI) ou d'une forme juvénile précoce (EJ) de LDM et les patients EJ présentant des symptômes précoces de LDM avec mutations bialléliques dans le gène de l'ARSA responsables d'une diminution de l'activité enzymatique de l'ARSA ont été inclus dans le développement clinique du Libmeldy. Les « mutations bialléliques dans le gène de l'ARSA responsables d'une diminution de l'activité enzymatique de l'ARSA » sont des mutations responsables d'un arrêt partiel ou complet de l'activité enzymatique de l'ARSA entraînant une accumulation des sulfatides. Ces mutations bialléliques excluent les mutations neutres communes décrites en association avec les allèles d'ARSA de pseudo-déficience.

Caractéristiques des patients et de la maladie

Les formes (variantes) de LDM ont été définies par la présence des critères suivants au cours du développement clinique :

- forme infantile tardive (LI) : âge à l'apparition des symptômes chez le ou les frères et sœurs plus âgés inférieur ou égal à 30 mois et/ou 2 allèles ARSA mutants nuls (0) et/ou neuropathie périphérique à l'étude d'électroneurographie (ENG);
- forme juvénile précoce (EJ) : âge à l'apparition des symptômes (chez le patient ou chez le frère ou la sœur plus âgé[e]) entre 30 mois et avant 7 ans, et/ou un allèle ARSA mutant nul (0) et un allèle ARSA mutant résiduel (R) et/ou neuropathie périphérique à l'étude ENG.

Dans la définition ci-dessus, les allèles nuls (0) ou résiduels (R) font référence à des mutations connues ou nouvelles.

Le statut symptomatique des patients était défini comme suit:

- Pré-symptomatique : au moment de leur inclusion dans les études cliniques, les patients LI ou EJ ne présentaient pas d'insuffisance neurologique (symptômes liés à la maladie), avec ou sans signes de la maladie révélés par des évaluations instrumentales, c'est-à-dire l'étude électroneurographique (ENG) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau.

Sur la base d'une analyse des caractéristiques initiales des patients LI et EJ pré-symptomatiques traités pendant le programme de développement clinique, la définition du statut pré-symptomatique a été affinée afin d'optimiser le bénéfice du traitement.

Compte tenu des résultats de cette analyse, le traitement par Libmeldy d'un patient pré-symptomatique doit être envisagé :

- Pour les patients présentant la forme infantile tardive de la maladie, en l'absence de retard dans la mise en place de la station debout indépendante ou de retard dans l'obtention de la marche indépendante, associés à des signes anormaux lors de l'évaluation neurologique.
- Pour un patient atteint de la forme juvénile précoce de la maladie, en l'absence de signes ou symptômes neurologiques de la maladie entraînant une altération ou une régression des fonctions cognitives, motrices ou comportementales (corroborée par un examen neurologique, une évaluation de la fonction motrice brute et/ou des tests neuropsychologiques adaptés à l'âge).

Présence de symptômes précoces : au moment de l'inclusion dans les études cliniques, les patients EJ présentant des symptômes précoces répondaient aux 2 critères suivants : quotient intellectuel (QI) ≥ 70 et capacité à marcher de manière autonome en faisant ≥ 10 pas.

Sur la base de l'analyse des bénéfices cliniquement pertinents sur les fonctions motrices et cognitives, l'efficacité n'a été démontrée que chez les patients traités avant l'apparition de la détérioration cognitive au moment où ils étaient encore capables de marcher de manière indépendante.

Compte tenu de ces résultats, le traitement par Libmeldy d'un patient souffrant d'une forme EJ avec symptômes précoces de la maladie doit être envisagé :

- Si ce patient est capable de marcher de manière indépendante, ce qui signifie que son score GMFC-MLD (Gross Motor Function Classification dans la LDM) est ≤ 1 , et
- Si la fonction cognitive du patient n'a pas commencé à décliner, ce qui signifie que le patient a un $QI \geq 85$.

Au moment de leur inclusion dans les études cliniques, sur les 29 patients atteints de LDM à apparition précoce, 20 étaient pré-symptomatiques et 9 présentaient des symptômes précoces, 16 présentaient un diagnostic de LDM LI et 13 présentaient un diagnostic de LDM EJ. Tous les patients LI de l'étude et certains patients EJ ont été identifiés après qu'un frère ou une sœur plus âgé(e) a développé des symptômes et reçu un diagnostic de LDM, ce qui a donné lieu à des tests chez d'autres membres de la famille.

Tableau 3 Résumé des caractéristiques démographiques par état symptomatique au moment de la thérapie génique et par sous-type de maladie (ensemble des données d'efficacité intégrées)

	Patients pré-symptomatiques		Patients présentant des symptômes précoces	
	Sous-groupe ayant une forme infantile tardive (N = 15)	Sous-groupe ayant une forme juvénile précoce (N = 5)	Sous-groupe ayant une forme infantile tardive (N = 1)	Sous-groupe ayant une forme juvénile précoce (N = 8)
Sexe, n (%)				
Féminin	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Masculin	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Âge au moment de la thérapie génique, en mois				
Médiane	13,1	48,9	23,3	77,9
Min	7,6	11,4	23,3	38,8
Max	17,8	66,8	23,3	139,9

Mobilisation et aphérèse

Au cours du développement clinique, tous les (dix) patients pour lesquels la décision a été prise d'utiliser le SPM comme source des cellules – et de ne pas effectuer de prélèvement de moelle osseuse- ont reçu du G-CSF (10-12,5 µg/kg/jour) pour mobiliser les cellules CD34⁺ avant la procédure d'aphérèse. À partir du 3^e jour d'administration de G-CSF, un agent de mobilisation supplémentaire, le plérixafor, a été administré une fois par jour (0,24 mg/kg, par voie sous-cutanée), si cela était cliniquement indiqué en fonction de la numération des globules blancs et du nombre de cellules CD34⁺ dans le sang périphérique du patient. L'aphérèse a été effectuée dès que le nombre de cellules CD34⁺ a atteint un niveau adéquat, selon les procédures standard.

Si le nombre cible de cellules CD34⁺ collectées pour fabriquer Libmeldy et pour fournir les cellules du prélèvement de secours n'était pas atteint avec une seule aphérèse, une seconde procédure était effectuée. Pour tous les patients, le nombre minimum de cellules CD34⁺ nécessaire pour produire Libmeldy (8 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg) a été recueilli avec un cycle de mobilisation et 1 ou 2 aphérèses.

Conditionnement avant traitement

Tous les patients ont reçu un conditionnement systémique avec du busulfan avant le traitement par Libmeldy.

Treize patients (45 %) ont été traités par un régime de conditionnement submyéloablatif (SMAC), défini comme une ASC cumulée cible de 67 200 µg * h/l. Seize patients (55 %) ont été traités au moyen d'un régime de conditionnement myéloablatif (MAC), défini par une ASC cumulée cible de 85 000 µg * h/l.

Pour le schéma de conditionnement SMAC, les patients ont reçu au total 14 doses de busulfan (en fonction du poids du patient), en perfusion intraveineuse de 2 heures administrée toutes les 6 heures, du jour - 4 au jour - 1. Les taux plasmatiques de busulfan ont été surveillés par un prélèvement pharmacocinétique sanguin et ajustés à l'aide d'une ASC cible de 4 800 µg*h/l (intervalle : 4 200 à 5 600 µg*h/l), ce qui correspond à une ASC cumulée totale attendue de 67 200 µg*h/l (intervalle :

58 800 à 78 400 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$). L'ASC cumulée moyenne chez les patients ayant reçu un schéma SMAC était plus élevée que prévue, mais restait dans la plage cible (moyenne géométrique 71 923.53 [IC à 95 % : 68 751,04, à 75 242,41]).

Pour le schéma de conditionnement MAC, les patients ont reçu une dose de busulfan basée sur la surface corporelle en fonction de leur âge (80 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ si ≤ 1 an ; 120 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ si > 1 an) pour un total de 4 doses, administrées par perfusion intraveineuse de 3 heures toutes les 20 à 24 heures entre le jour - 4 et le jour - 1. Les taux plasmatiques de busulfan ont été surveillés au moyen d'un prélèvement pharmacocinétique en série et ajustées en utilisant une ASC totale cumulée cible de 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (intervalle : 76 500 - 93 500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$).

Les analyses de sous-groupes par schéma de conditionnement, c'est-à-dire la comparaison des sous-groupes de patients ayant reçu le schéma MAC et de ceux ayant reçu le schéma SMAC, n'ont pas montré de différences notables dans le niveau de prise de greffe des cellules transduites ni dans l'activité enzymatique de l'ARSA (dans les PBMC totales et les cellules mononucléées dérivées de la MO). En outre, les profils de sécurité des deux schémas se sont avérés comparables.

Par conséquent, la décision d'utiliser le régime MAC ou SMAC pour le conditionnement préalable au traitement est laissée à la discrétion du médecin traitant, compte tenu des caractéristiques cliniques du patient telles que, sans s'y limiter, l'âge, la fonction hépatique, la prématurité et la thrombophilie.

Pendant le développement clinique, une prophylaxie de la maladie veino-occlusive (MVO) et des complications liées à une lésion endothéliale était requise selon la pratique de l'établissement avec l'acide ursodésoxycholique ou le défibrotide.

Administration de Libmeldy

Tous les patients (N = 29) ont reçu le médicament avec une dose moyenne (min, max) de 10,81 x 10⁶ (4,2 ; 25,9) cellules CD34⁺/kg administrée en perfusion intraveineuse.

Résultats d'efficacité intégrés (N=29)

Les co-critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants :

- Mesure de la fonction motrice globale (Gross Motor Function Measure, GMFM) : Une amélioration de > 10 % du score GMFM total chez les patients traités par rapport aux scores GMFM dans une population de patients LDM du même âge non traités correspondant à un contrôle historique (c'est-à-dire l'étude TIGET sur l'histoire naturelle de la maladie [HN]), évaluée à l'Année 2 après le traitement (voir Tableau 4), et
- Activité de ARSA : Une augmentation significative (≥ 2 ET) de l'activité de l'ARSA résiduelle par rapport aux valeurs avant traitement, mesurée dans les cellules mononucléées du sang périphériques (PBMC) 2 ans après le traitement (voir Effets pharmacodynamiques, figure 1 et tableau 5).

Les patients atteints de LDM à apparition précoce et traités avant l'apparition des symptômes manifestes ont montré un développement moteur normal, une stabilisation ou un retard dans la vitesse de progression du dysfonctionnement moteur, mesuré par le score total GMFM (%) (voir tableau 4). Selon un modèle ANCOVA ajusté pour l'âge lors de l'évaluation de la GMFM et du traitement, la différence moyenne entre les patients LI pré-symptomatiques traités et les patients LI du même âge non traités provenant de l'étude HN était de 71,0 % à l'année 2 et de 79,8 % à l'année 3. De même, la différence moyenne entre les patients EJ pré-symptomatiques traités et les patients EJ du même âge non traités était de 52,4 % à l'année 2 et de 74,9 % à l'année 3. Ces différences de traitement étaient statistiquement significatives ($p \leq 0,008$) en faveur de Libmeldy.

Bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative, une différence nette dans le score total GMFM a également été notée entre les patients EJ présentant des symptômes précoces traités et les patients EJ non traités et appariés selon l'âge (28,7 % à l'année 2 ; $p = 0,350$ et 43,9 % à l'année 3 ; $p = 0,054$).

Tableau 4 Score total de la GMFM (%) à l'année 2 et l'année 3 chez les patients pré-symptomatiques et symptomatiques précoces (sous-groupes avec la forme infantile tardive et juvénile précoce) en comparaison avec les données d'histoire naturelle dans une population du même âge (ensemble des données d'efficacité intégrée).

	Score total GMFM moyen ajusté		Différence moyenne de traitement quant au score GMFM total entre les patients traités et les patients de l'histoire naturelle non traités appariés en fonction de l'âge	
	Patients traités	Patients de l'histoire naturelle non traités		
Patients pré-symptomatiques	Forme infantile tardive			
	Année 2*	79,5 % (n = 10)	8,4% (n=8)	71,0% (95% IC: 60,4 – 81,7) ; p<0.001
	Année 3	82,6% (n=9)	2,8% (n=9)	79,8% (95% IC: 66,2 - 93,3); p = 0,001).
	Forme Juvénile précoce			
	Année 2*	96,7% (n=4)	44,3% (n=8)	52,4% (95% IC: 25,1 – 79,6) ; p=0.008
Année 3	93,2% (n=4)	18,2% (n=9)	74,9% (95% IC: 50,8 – 99,1) ; p<0.001	
Patients symptomatiques précoces	Forme Juvénile précoce			
	Année 2*	60,7% (n=6)	31,9% (n=10)	28,7% (95% IC: -14,1 – 71,5) ; p=0.350
	Année 3	59,8% (n=6)	15,9% (n=10)	43,9% (95% IC: 9,2 – 78,5) ; p=0,054

* La mesure de la fonction motrice globale deux ans après le traitement constituait un co-critère principal d'évaluation de l'étude clinique d'enregistrement. Remarque : analyse de l'ajustement de la covariance en fonction du traitement et de l'âge. Les valeurs p proviennent d'un test d'hypothèse à 5 % à deux bornes avec hypothèse nulle d'une différence de 10 %. IC : intervalle de confiance ; EJ : juvénile précoce (early juvenile) ; GMFM : mesure de la fonction motrice motrice globale (gross motor function measurement) ; LI : infantile tardive (late infantile) ; LDM : leucodystrophie métachromatique.

La détérioration de la fonction motrice globale a été évaluée à partir de l'apparition de la maladie chez les patients EJ qui présentaient des symptômes précoces au moment de la thérapie génique. Quatre ans après l'apparition de la maladie, la proportion estimée de patients ayant survécu et conservé leur locomotion et leur capacité à s'asseoir sans soutien (niveau 5 ou supérieur de GMFC-LDM) était de 62,5 % dans le groupe traité, contre 26,3 % dans le groupe non traité, ce qui représente un retard de progression de la maladie après un traitement par Libmeldy.

Une augmentation statistiquement significative de l'activité ARSA dans les PBMC a également été observée 2 ans après la fin du traitement, par comparaison à la référence avant traitement, chez les patients pré-symptomatiques (20,0 fois plus ; p < 0,0001) et chez les patients à symptômes précoces (4,2 fois plus ; p = 0,004) (Voir tableau 5).

Tableau 5 **Activité de l'ARSA, mesurée dans les PBMC (moyenne géométrique) au départ et 2 ans après traitement chez des patients pré-symptomatiques et les patients à symptômes précoces (ensemble des données d'efficacité intégrée).**

	Moyenne géométrique (coefficient de variabilité interindividuelle, CV%) Activité de l'ARSA dans les PBMC		Facteur de multiplication entre la référence et l'Année 2*
	Valeur initiale	Année 2:	
Pré-symptomatique	26,923 (16,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95% IC: 9,0 - 44,0) p < 0,001
Symptomatique précoce	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95% CI: 1,6 - 11,2) p = 0,004

* Ratio en moyennes ajustées à partir d'un modèle mixte pour mesures répétées des données sur l'échelle logarithmique, en ajustant pour la visite, référence référence par interaction visite, sous-type de maladie et sous-type de maladie par interaction visite

Un critère d'évaluation d'efficacité secondaire de l'analyse d'efficacité intégrée était la mesure d'un QI supérieur à 55 après le traitement par Libmeldy, le seuil de retard mental modéré (DSM-IV), à l'aide de tests neuropsychologiques. Les mesures du quotient intellectuel/quotient de développement (QI/QD), c'est-à-dire les capacités cognitives et linguistiques, complètent les résultats du score GMFM et fournissent des preuves supplémentaires que les niveaux élevés de prise de greffe et de reconstitution enzymatique se traduisent par des effets thérapeutiques pertinents sur les principaux domaines symptomatiques des patients atteints de LDM.

Dans le sous-groupe LI (tous les patients pré-symptomatiques au moment du traitement sauf un), 12 patients sur 15 évalués présentaient un QI/QD assez constant, dans l'intervalle normal (score QI/QD de $100 \pm ET$ de 15) tout au long du suivi. Tous ces patients sauf 2 (un pré-symptomatique, un à symptômes précoces) sont restés au-dessus du seuil de handicap mental sévère (QI/QD > 55) à des âges chronologiques auxquels les 14 patients HN non traités ayant subi des évaluations neuropsychologiques ont montré des signes de handicap cognitif sévère (c'est-à-dire QI/QD inférieur à 55 et proche de 0).

Sur les 10 patients EJ qui ont survécu, les 4 patients pré-symptomatiques et 4 patients sur 6 présentant des symptômes précoces ont montré des valeurs normales du QI/QD tout au long du suivi. En revanche, au cours du suivi, 11 des 12 patients HN ayant fait l'objet d'évaluations neuropsychologiques ont présenté des signes de dysfonctionnement cognitif sévère.

Au moment de l'analyse des données intégrées, c'est-à-dire à une période de suivi médiane de 3,035 ans après le traitement (intervalle de 0,99 à 7,51 ans), aucun des 16 patients du sous-groupe LI traité, tous pré-symptomatiques au moment du traitement sauf un, n'était décédé (survie globale de 100 %). Quatre patients LI pré-symptomatiques étaient vivants 6 ans ou plus après le traitement et 2 patients LI pré-symptomatiques étaient en vie 7 ans ou plus après le traitement. En comparaison, 12 patients LI sur 19 (63,2 %) non traités dans l'étude HN étaient décédés au moment de l'analyse. Une survie globale comparable a été observée dans les groupes EJ traités ou non traités avec une durée de suivi médiane de 3,49 ans après traitement (intervalle de 0,64 à 6,55 ans). Un patient EJ sur 5 (20 %) traité à un stade pré-symptomatique est décédé à la suite d'un infarctus ischémique cérébral, qui n'a pas été considéré comme étant lié à Libmeldy. Deux décès ont été enregistrés parmi les 8 (25,0 %) patients EJ traités au stade symptomatique précoce, les deux en raison d'une progression de la maladie. Eux non plus n'ont pas été considérés comme étant liés au traitement par Libmeldy. De même, 3 des 12 (25 %) patients EJ non traités dans l'étude HN étaient décédés au moment de l'analyse.

Une analyse de sensibilité réalisée pour identifier les facteurs cliniques qui auraient pu influencer le niveau de bénéfice du traitement avec Libmeldy et optimiser les recommandations d'utilisation du traitement, a identifié 4 échecs du traitement :

- Un patient LI a présenté des symptômes liés à la maladie entre l'étape de sélection et l'administration de Libmeldy et a été considéré comme symptomatique au moment du traitement. La progression de ce

patient après traitement était comparable à celle des patients HN non traités tant au niveau de la fonction cognitive que du développement moteur.

- Trois patients EJ symptomatiques précoces traités par Libmeldy ont présenté une détérioration des fonctions motrices et cognitives comparable à celle observée chez des patients HN non traités, et la progression de la maladie a entraîné le décès de deux d'entre eux. Deux des trois patients présentaient un QI inférieur à 85 (82 et 58) au moment du traitement. Deux des trois patients ont connu une détérioration entre les évaluations de sélection et les évaluations de référence (début du schéma de conditionnement).

Étude 205756 (formulation commerciale cryoconservée)

L'étude 205756 est une étude ouverte à un seul bras visant à évaluer la formulation cryoconservée (commerciale) de Libmeldy dans le traitement des patients atteints de LDM LI pré-symptomatiques et de LDM EJ pré-symptomatiques et à symptômes précoces. La gamme de doses de cellules utilisée chez les 9 premiers patients de l'étude 205756 ($10,45-30,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg) est proche de celle utilisée chez les patients traités avec la formulation fraîche (expérimentale) du médicament ($4,2-25,9 \times 10^6$ cellules CD34⁺).

Au moment de la date de fin de recueil des données, 6 patients (3LIs, 3EJs), tous pré-symptomatiques au moment du traitement, ont été traités, avec un suivi médian post-traitement de 0,87 an (intervalle : 0,0 à 1,47 an). Les données préliminaires d'efficacité montrent des niveaux de prise de greffe, de nombre de copies du vecteur, d'activité de l'ARSA dans les PBMC et le LCR à différents moments après la thérapie génique, qui sont de l'ordre de ceux observés dans l'analyse intégrée des données des patients traités avec la formulation fraîche de Libmeldy.

Les données préliminaires relatives à la sécurité indiquent que Libmeldy a été bien toléré. Le profil de sécurité observé dans cette étude avec la formulation cryoconservée est conforme au profil établi chez les patients traités avec la formulation fraîche en termes de nature, de délai d'apparition et de fréquence des effets indésirables signalés.

Population pédiatrique

Libmeldy a été étudié chez des nourrissons et des enfants âgés de 7,6 mois à 11,6 ans. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Libmeldy dans le sous-groupe de patients « juvénile tardif » (*late juvenile*) de la population pédiatrique atteinte de leucodystrophie métachromatique (c'est-à-dire les patients atteints de LDM âgés de 7 ans à moins de 17 ans au moment de l'apparition de la maladie) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Libmeldy est un médicament de thérapie génique composé de cellules autologues qui ont été génétiquement modifiées *ex vivo*. La nature de Libmeldy est telle que les études conventionnelles de pharmacocinétique, d'absorption, de métabolisme et d'élimination ne sont pas applicables. La biodistribution de Libmeldy a néanmoins été étudiée et sa diffusion dans les tissus hématopoïétiques et les organes cibles de la maladie (y compris le cerveau) a été démontrée.

5.3 Données de sécurité pré-clinique

En raison de la nature de Libmeldy, une évaluation toxicologique standard n'était pas applicable et les études conventionnelles de mutagenicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas été menées.

La pharmacologie, la toxicologie et la génotoxicité de Libmeldy ont été évaluées *in vitro* et *in vivo*. L'analyse du site d'intégration (integration site analysis, ISA) des cellules Lin- issues de la moelle osseuse de souris et des cellules CD34⁺ humaines transduites avec le VLV ARSA a été réalisée avant et après la greffe chez la souris et n'a montré aucun enrichissement de l'insertion dans les gènes liés au cancer ou à proximité de ceux-ci, ni de dominance clonale. Un prototype de vecteur lentiviral

correspondant au VLV ARSA n'a pas induit de transformation *in vitro* ni de croissance durable des cellules Lin⁻ issues de la moelle osseuse de souris de type sauvage en lien avec transformation insertionnelle. Les cellules Lin⁻ issues de la moelle osseuse de souris Cdkn2a^{-/-}, une souche sujette au cancer déclenché par la mutagenèse insertionnelle gamma-rétrovirale, transduites avec le même prototype de vecteur lentiviral, n'ont pas montré de potentiel génotoxique lorsqu'elles ont été transplantées sur des souris de type sauvage.

Des études de toxicité et d'oncogenèse (tumorigénicité) ont été réalisées dans le modèle murin de la LDM. Aucun signe de toxicité due à une surexpression de l'ARSA et aucune croissance anormale ou maligne de cellules transplantées ou de tumeurs hématopoïétiques liées à l'intégration du VLV ARSA n'ont été observés. La surexpression de l'ARSA dans les CSPH humaines et chez les souris ARSA génétiquement modifiées n'a pas altéré l'activation d'autres sulfatases dépendantes du facteur activant les sulfatases SUMF-1, n'a pas affecté les capacités de prolifération et de différenciation des cellules transduites et n'a pas induit de toxicité ou de déficience fonctionnelle dans l'ARSA des souris génétiquement modifiées.

Des études supplémentaires avec des cellules CD34⁺ humaines transduites avec le VLV ARSA administré à des souris immunodéficientes et ayant subi une myéloablation n'ont montré aucune toxicité, aucune mobilisation du vecteur et aucune transduction de proximité (bystander) des gonades mâles.

La surveillance moléculaire n'a pas permis de détecter de réplication lentivirus compétente (replication competent lentivirus, RCL).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Diméthylsulfoxyde
Chlorure de sodium
Albumine humaine

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

6 mois.

Une fois décongelé : maximum 2 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la (les) poche(s) de perfusion dans la (les) cassette(s) métallique(s).

Libmeldy doit être conservé dans la phase vapeur de l'azote liquide (< -130 °C) et être maintenu congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de garantir que des cellules viables sont disponibles pour l'administration au patient. Le médicament décongelé ne doit pas être recongelé.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche(s) de perfusion de 50 mL en éthylène-acétate de vinyle (EVA) munie(s) de deux dispositifs de perfusion disponibles, chacune emballée dans un sac de suremballage en EVA et placée à l'intérieur d'une cassette métallique.

Libmeldy est expédié de l'usine de fabrication au lieu de stockage du centre de traitement dans un conteneur pour cryoconservation, qui peut contenir plusieurs cassettes métalliques destinées à un seul patient. Chaque cassette métallique contient une seule poche de perfusion de Libmeldy.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulations

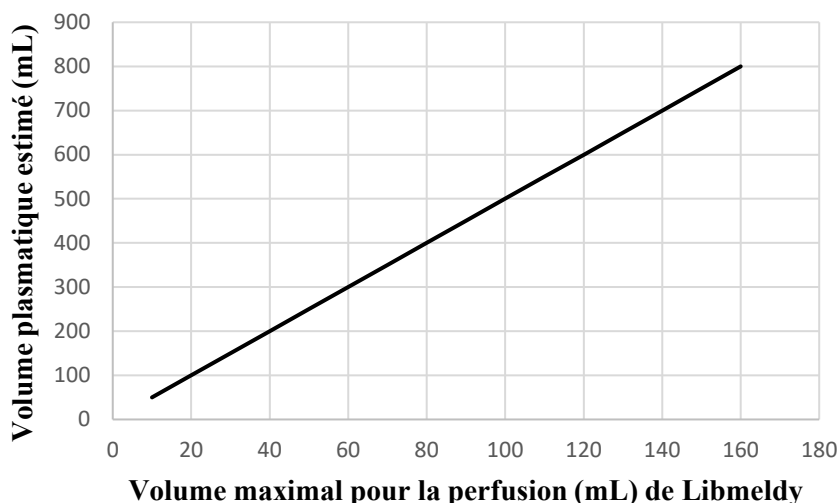
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Libmeldy doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, de vêtements de protection et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.
- Libmeldy doit se trouver à tout moment à une température inférieure à $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$, jusqu'à ce que le contenu de la poche soit décongelé pour perfusion.

Définition de la dose à administrer

- Compte tenu des informations posologiques fournies à la rubrique 4.2, la dose à perfuser et le nombre de poches de perfusion à utiliser doivent être définis en fonction du nombre total de cellules CD34^+ fournies indiqué sur la fiche d'information du lot (c'est-à-dire la « dose fournie » calculée en fonction du poids du patient au moment de la collecte des cellules). La dose de Libmeldy à administrer doit également tenir compte du poids du patient au moment du traitement et du fait que toute poche utilisée doit être administrée dans son intégralité.
- Le volume de perfusion doit faire l'objet d'une attention particulière en fonction de l'âge et du poids du patient. Lorsque la dose de Libmeldy à perfuser représente plus d'une poche, il convient de s'assurer avant la perfusion que le volume de médicament à administrer est compatible avec la limite recommandée de DMSO, c'est-à-dire que le volume total de DMSO administré doit rester $< 1\%$ du volume plasmatique estimé du patient. Par conséquent, le volume maximal de Libmeldy à administrer doit rester inférieur à 20% du volume plasmatique estimé du patient.
- Le graphique suivant est fourni à titre de référence afin de déterminer le volume maximal de Libmeldy qui peut être administré par perfusion à un patient en fonction de son volume plasmatique estimé.

Figure 2 Guide pour la limite de sécurité du DMSO : le volume maximal de Libmeldy à administrer doit rester inférieur à 20% du volume plasmatique estimé du patient.



Préparation avant l'administration

- Il est possible qu'un patient nécessite plusieurs poches de perfusion. Chaque poche de perfusion est fournie dans un sac de suremballage, contenu dans une cassette métallique.
- La ou les poches de perfusion emballées dans les sacs de suremballage doivent être conservées à l'intérieur de leurs cassettes métalliques dans la phase de vapeur de l'azote liquide à $< -130\text{ °C}$, jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être décongelées et perfusées.
- Prendre en compte toutes les poches de perfusion et confirmer pour chaque poche de perfusion qu'elle n'a pas dépassé la date de péremption à l'aide de la fiche d'information du lot jointe.
- Une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection doit être disponible pour amorcer la tubulure avant la perfusion et pour rincer la poche de perfusion et la tubulure après la perfusion.

Inspection avant décongélation

- Ne pas retirer la cassette métallique du stockage cryogénique ou décongeler Libmeldy avant que le patient ne soit prêt à recevoir la perfusion. Le moment de la décongélation de la ou des poches de perfusion contenant Libmeldy et celui de la perfusion doivent être coordonnés. Confirmer l'heure de perfusion à l'avance et ajuster l'heure de début de décongélation afin que le traitement soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt.
- Ouvrir la cassette métallique et vérifier l'intégrité du sac de suremballage et de la poche de perfusion avant la décongélation. Si une poche de perfusion est abîmée, suivre les recommandations locales pour la manipulation des déchets de matières d'origine humaine et contactez Orchard Therapeutics immédiatement.
- Avant de décongeler Libmeldy, il faut vérifier que l'identité du patient correspond aux informations uniques sur le patient indiquées sur les étiquettes des emballages et sur la fiche d'information du lot qui les accompagne. Libmeldy est réservé seulement à un usage autologue. Ne pas décongeler ou perfuser Libmeldy si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient sur la poche de perfusion ne correspondent pas au patient en question.

Décongélation

- Après avoir soigneusement retiré la poche de perfusion de la cassette métallique, décongeler celle-ci dans son sac de suremballage scellé à 37 °C dans un dispositif de décongélation contrôlée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans la poche de perfusion.
- Une fois la décongélation terminée, le sac doit être immédiatement retiré du dispositif de décongélation.
- Ouvrir soigneusement le sac de suremballage pour retirer la poche de perfusion, qui doit être conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) jusqu'à la perfusion.
- Masser doucement la poche de perfusion pour remettre les cellules en suspension. Le contenu de la poche de perfusion doit être inspecté pour détecter tout reste visible d'agrégat cellulaire. Les petits agrégats cellulaires doivent être dispersés en les mélangeant délicatement manuellement. Ne pas secouer la poche.
- La poche de perfusion ne doit pas être lavée, tournée vers le bas, faire l'objet d'un prélèvement et/ou être remise en suspension dans un autre milieu avant la perfusion.
- Libmeldy ne doit pas être irradié car l'irradiation pourrait entraîner une inactivation du produit.
- Si plusieurs poches de perfusion sont prévues pour la dose de traitement du patient, la poche suivante ne doit être décongelée qu'après perfusion complète du contenu de la poche précédente.

Administration

- Libmeldy doit être administré sous forme de perfusion intraveineuse par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central, conformément aux procédures habituelles du centre d'administration des produits de thérapie cellulaire.

- Le dispositif d'administration recommandé est composé d'un kit de transfusion sanguine équipé d'un filtre de 200 µm.
- Chaque poche doit être perfusée par gravité dans les 2 heures suivant la décongélation, y compris toute interruption pendant la perfusion, afin de préserver la viabilité maximale du produit.
- Le débit de perfusion maximal est de 5 mL/kg/h, et le contenu de chaque poche doit être perfusé en 30 minutes environ.
- Lorsque plusieurs poches de Libmeldy sont nécessaires, il convient de perfuser une seule poche de produit par heure.
- Les patients qui n'ont jamais été exposés auparavant au DMSO doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Les signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque et saturation en oxygène) et l'apparition de tout symptôme doivent être surveillés pendant les 3 heures suivant la perfusion.
- À la fin de la perfusion, rincer la totalité de Libmeldy restant dans la poche de perfusion et toute tubulure associée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour s'assurer que le plus grand nombre possible de cellules soit administré au patient. Le volume de perfusion doit faire l'objet d'une attention particulière en fonction de l'âge et du poids du patient.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

- En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Libmeldy doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

- Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Libmeldy (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

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

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1493/001

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

Date de première autorisation : 17 décembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

AGC Biologics S.p.A.
Zambon Scientific Park
Via Meucci 3
20091 Bresso (MI)
Italie

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italie

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AGC Biologics S.p.A.
Zambon Scientific Park
Via Meucci 3
20091 Bresso (MI)
Italie

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Avant le lancement de Libmeldy dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme d'éducation et de distribution contrôlée.

Le programme éducatif et de distribution contrôlée vise à fournir des informations sur l'utilisation sûre de Libmeldy.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où le produit Libmeldy est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients et aidants qui sont susceptibles de prescrire, délivrer et/ou utiliser Libmeldy aient accès à ou se voient remis le dossier éducatif suivant :

- Support éducatif à l'attention des médecins
- Dossier d'information à l'attention des patients.

Le support éducatif à l'attention des médecins doit comporter :

- Le résumé des caractéristiques du produit
- Le guide à l'attention des professionnels de la santé
- Le guide concernant la manipulation et la méthode d'administration.

•Le guide à l'intention des professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- Mise en garde soulignant qu'il existe une possibilité théorique que le traitement par Libmeldy soit associé à un risque de mutagenèse insertionnelle, pouvant conduire au développement d'une pathologie maligne. Tous les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes de transformation oncogène, de leucémie ou de lymphome ; ils doivent être informés sur les symptômes et les signes de leucémie ou de lymphome et doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent l'un de ces symptômes.
- Mise en garde concernant le retard de prise de greffe plaquettaire et conseils concernant sa prise en charge
- Mise en garde concernant l'émergence d'anticorps anti-ARSA et conseils concernant sa prise en charge
- Mise en garde concernant le risque potentiel d'échec de la greffe et la nécessité de surveiller les patients
- Informations sur l'étude LongTERM-MLD et ce qu'elle impliquera
- Recommandation quant aux points importants à aborder avec les patients et/ou les soignants au sujet de Libmeldy :
 - Risques potentiels d'un traitement avec Libmeldy
 - Signes de toute pathologie maligne, telle que leucémie/lymphome et mesures à prendre
 - Contenu du guide destiné au patient et aux parents/aidants

- La nécessité de porter la carte d’alerte du patient et de la montrer à tout professionnel de santé.
- L’importance d’un suivi régulier et d’un suivi à long terme.
- Mise à disposition de coordonnées pour signaler tout effet indésirable suspecté et indiquer le numéro de lot individuel du médicament qui se trouve sur la carte d’alerte du patient.

• **Le guide de manipulation et de mode d’administration destiné aux professionnels de santé** doit contenir les éléments clés suivants :

- Conseils indiquant que Libmeldy doit être administré dans un centre de traitement qualifié ayant de l’expérience dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)
- Instructions sur les précautions à prendre avant de manipuler ou d’administrer Libmeldy
- Instructions concernant la réception et le stockage de Libmeldy
- Instructions sur la vérification de Libmeldy avant son administration
- Instructions pour la décongélation de Libmeldy
- Mise à disposition des coordonnées pour signaler tout effet indésirable suspecté et indiquer le numéro de lot individuel du médicament qui se trouve sur la carte d’alerte du patient.

Le kit d’informations du patient doit contenir :

- La notice
- Le guide destiné au patient /à l’aidant La carte d’alerte du patient.

• **Le guide destiné au patient et au parent/soignant** doit contenir les messages clés suivants :

- Mise en garde visant à surveiller les symptômes de leucémie ou de lymphome chez le patient et à contacter immédiatement le médecin spécialiste en cas de symptômes, car il existe un faible risque qu’un patient développe une leucémie ou un lymphome. Le médecin spécialiste contrôlera le sang du patient afin de détecter tout signe de leucémie ou de lymphome au cours des examens de routine annuels, qui se poursuivront après le traitement.
- Conseils sur la nécessité pour le patient ou ses parents/tuteurs de porter la carte d’alerte du patient pour informer tout professionnel de la santé traitant que l’enfant a été traité avec Libmeldy.
- Recommandations concernant l’importance d’une surveillance régulière et de signaler tout symptôme ou préoccupation au médecin spécialiste qui traite l’enfant.
- Informations relatives à l’étude de LongTERM-MLD et sur sa visée.
- Mise à disposition des coordonnées permettant de signaler les éventuels effets secondaires ou symptômes du patient et de préciser ce que signifie un médicament soumis à une surveillance supplémentaire (▼).

• **La carte d’alerte du patient** doit contenir les messages clés suivants :

- Mention indiquant que le patient a été traité avec Libmeldy, avec le numéro de lot du médicament et la date du traitement pour assurer la traçabilité conformément à la directive sur le suivi de la sécurité et de l’efficacité et la gestion des risques des médicaments de thérapie innovante (EMA/149995/2008).
- Coordonnées du médecin traitant.
- Informations sur la possibilité de fausse positivité de certains tests de dépistage du VIH commerciaux due à Libmeldy.
- Mention indiquant que le patient a été traité à l’aide d’une thérapie génique et qu’il ne doit pas donner de sang, organes, tissus ou cellules.
- Détails sur la notification des effets indésirables et sur le fait que Libmeldy est soumis à une surveillance supplémentaire ▼.
- Coordonnées permettant à un professionnel de la santé de recevoir de plus amples informations.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où Libmeldy est commercialisé, un système visant à contrôler sa distribution au-delà du niveau de contrôle assuré par les mesures de routine de minimisation des risques soit mis en œuvre. Les exigences suivantes doivent être remplies avant que le produit ne soit prescrit, fabriqué, distribué et utilisé :

Libmeldy ne sera disponible que par l'intermédiaire de centres de traitement qualifiés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour garantir la traçabilité des cellules du patient et du médicament fabriqué entre l'hôpital assurant le traitement et le site de fabrication. La sélection des centres de traitement sera effectuée en collaboration avec les autorités sanitaires nationales, le cas échéant. Les professionnels de santé recevront une formation sur le support éducationnel à l'attention des médecins dans le cadre du processus de qualification du centre.

•Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en œuvre, dans les délais indiqués, les mesures suivantes :

Description	Date d'échéance
Afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme de Libmeldy chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce de la LDM, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, selon un protocole convenu, mènera une étude prospective basée sur les données d'un registre et en soumettra les résultats.	Rapports intermédiaires à soumettre conformément au PGR Rapport d'étude final : Mars 2046

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CASSETTE MÉTALLIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Libmeldy 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion
atidarsagène autotemcel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant le gène de l'arylsulfatase A (ARSA) humaine. Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du diméthylsulfoxyde, de l'albumine humaine et du chlorure de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

10-20 mL

Voir la fiche d'information du lot pour connaître le nombre de poches de perfusion et de cellules CD34⁺ par poche pour ce patient.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour usage intraveineux.

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 MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Durée de conservation après décongélation : 2 heures à température ambiante (20 °C-25 °C)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé (< -130 °C). Garder la poche de perfusion dans la cassette métallique jusqu'à ce qu'elle soit prête à être décongelée et administrée. Ne pas ouvrir le sac de suremballage avant la décongélation. Ne pas recongeler une fois décongelé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS LE CAS ÉCHÉANT

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

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

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1493/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Prénom :
Nom de famille :
Date de naissance du patient :
NID :
ID COI :
Lot :
ID de la poche :

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

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

SAC DE SUREMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Libmeldy 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion
atidarsagène autotemcel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant le gène de l'arylsulfatase A (ARSA) humaine. Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du diméthylsulfoxyde, de l'albumine humaine et du chlorure de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

10-20 mL

Voir la fiche d'information du lot pour connaître le nombre de poches de perfusion et de cellules CD34⁺ par poche pour ce patient.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour usage intraveineux.

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 MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Durée de conservation après décongélation : 2 heures à température ambiante (20 °C-25 °C)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé (< -130 °C). Gardez la poche de perfusion dans la cassette métallique jusqu'à ce qu'elle soit prête à être décongelée et administrée. Ne pas ouvrir le sac de suremballage avant la décongélation. Ne pas recongeler une fois décongelé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS LE CAS ÉCHÉANT

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

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

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1493/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Prénom :
Nom de famille :
Date de naissance du patient :
NID :
ID COI :
Lot :
ID de la poche :

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

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

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

POCHE DE PERFUSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Libmeldy 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion
atidarsagène autotemcel
Pour usage intraveineux

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Prénom :
Nom de famille :
Date de naissance du patient :
NID :
ID COI :
Lot :
IID de la poche :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 à 20 mL de dispersion cellulaire par poche.

Voir la fiche d'information du lot pour connaître le nombre de poches de perfusion et de cellules CD34⁺ par poche pour ce patient.

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FICHE D'INFORMATIONS DU LOT INCLUSE AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN PATIENT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Libmeldy 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant le gène de l'arylsulfatase A (ARSA) humaine.

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

INFORMATIONS SUR LE(S) LOT(S) FOURNI(S)

Le(s) lot(s) suivant(s) est (sont) inclus dans l'envoi :

Numéro de lot	Identifiant de la poche	Volume de dispersion pour perfusion (mL)	Concentration (x 10 ⁶ cellules/mL)	Nombre total de cellules CD34 ⁺ (x 10 ⁶)	Date de péremption (JJ-MMM-AAAA)

Nombre total de poches :

Nombre total de cellules CD34⁺ (x 10⁶) :

La **dose fournie** (calculée en fonction du poids du patient au moment du prélèvement des cellules) est la suivante :

_____ × 10⁶ cellules CD34⁺/kg.

La dose minimale recommandée de Libmeldy est de 3 × 10⁶ cellules CD34⁺/kg.

Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 30 × 10⁶ cellules CD34⁺/kg ont été administrées.

La **dose à perfuser** doit être définie par le médecin traitant en fonction du nombre total de cellules CD34⁺ fournies, du poids du patient au moment du traitement et du fait que toute poche utilisée doit être administrée dans son intégralité.

Lorsque plusieurs poches de Libmeldy sont nécessaires, il convient de s'assurer avant la perfusion que le volume de médicament à perfuser est compatible avec la **limite recommandée de DMSO**, à savoir que le volume total de DMSO administré doit rester inférieur à 1 % du volume plasmatique estimé du patient.

Le volume maximal de Libmeldy à administrer doit donc rester inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient.

4. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

5. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

ENREGISTREZ CE DOCUMENT ET AYEZ-LE A PORTEE DE MAIN LORS DE LA PREPARATION DE L'ADMINISTRATION DE LIBMELDY

Pour usage autologue uniquement.

6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

CONSIGNES DE CONSERVATION ET D'UTILISATION

À conserver et transporter congelé (< -130 °C). Garder la poche de perfusion dans la cassette métallique jusqu'à ce qu'elle soit prête à être décongelée et administrée. Ne pas ouvrir le sac de suremballage avant la décongélation. Ne pas recongeler une fois décongelé.

Durée de conservation : 6 mois à < -130 °C. Durée de conservation après décongélation : 2 heures à température ambiante (20 °C-25 °C).

7. DATE DE PÉREMPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU LOT

L'information est présentée dans le tableau de la section 3 ci-dessus.

8. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS LE CAS ÉCHÉANT

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément procédures locales en vigueur en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

9. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

SEC :

Prénom :

Nom de famille :

Date de naissance du patient :

Poids au moment du premier prélèvement (kg) :

NID :

ID COI :

L'information relative au numéro de lot ou l'identifiant de la poche est présentée dans le tableau de la section 3 ci-dessus.

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

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Pays-Bas

11. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1493/001

B. NOTICE

Notice : Information du patient ou de l'aidant

Libmeldy 2-10 × 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion atidarsagène autotemcel

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

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant ne reçoive 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 ou votre infirmier(e) qui s'occupe de votre enfant.
- Le médecin ou l'infirmier(/ère) de votre enfant vous remettra une carte d'alerte patient. Lisez-la attentivement et respectez les instructions qui y figurent.
- Montrez toujours la carte d'alerte patient au médecin ou à l'infirmier(/ère) lorsque votre enfant les consulte ou s'il se rend à l'hôpital.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin ou à l'infirmier(/ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Libmeldy et dans quels cas il est utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne reçoive Libmeldy
3. Comment Libmeldy est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
 - Effets indésirables du médicament de conditionnement
 - Effets indésirables de Libmeldy
5. Comment conserver Libmeldy
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Libmeldy et dans quels cas il est utilisé

Qu'est-ce que Libmeldy ?

Libmeldy est un type de médicament appelé **thérapie génique**. Il est fabriqué spécialement pour votre enfant à partir de ses cellules sanguines.

Dans quels cas Libmeldy est-il utilisé ?

Libmeldy est utilisé pour traiter une maladie grave appelée leucodystrophie métachromatique (LDM) :

- chez les enfants atteints de la forme « infantile tardive » ou de la forme « juvénile précoce » de la maladie qui n'ont pas encore développé de signes ou de symptômes,
- chez les enfants atteints de la forme « juvénile précoce » de la maladie, qui ont commencé à développer des symptômes, mais dont les symptômes ne s'aggravent pas rapidement.

Les personnes atteintes de LDM ont une anomalie dans le gène qui sert à fabriquer une enzyme appelée arylsulfatase A (ARSA). Cela conduit à une accumulation de substances appelées *sulfatides* dans le cerveau et le système nerveux, ce qui provoque des lésions du système nerveux et la perte progressive des aptitudes physiques et, plus tard, des capacités mentales, menant finalement au décès.

Comment Libmeldy agit-il ?

Des cellules appelées *cellules souches* sont collectées dans le sang de votre enfant. Elles sont ensuite modifiées en laboratoire par l'insertion d'un gène fonctionnel pour la production de l'enzyme ARSA. Lorsque votre enfant reçoit du Libmeldy, qui est constitué de ces cellules modifiées, les cellules vont commencer à fabriquer de l'ARSA pour dégrader les sulfatides des cellules nerveuses et d'autres cellules du corps de votre enfant. Cela devrait ralentir la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie de votre enfant.

Libmeldy est administré par un goutte-à-goutte (*perfusion*) dans une veine (*par voie intraveineuse*). Pour en savoir plus sur ce qui se passe avant et pendant le traitement, voir la rubrique 3, *Comment Libmeldy est administré*.

Si vous avez des questions sur le fonctionnement de Libmeldy ou sur la raison pour laquelle ce médicament a été prescrit à votre enfant, demandez au médecin de votre enfant.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne reçoive Libmeldy

Votre enfant ne doit jamais recevoir Libmeldy :

- S'il est allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que votre enfant pourrait être allergique, demandez conseil à votre médecin.
- S'il a déjà reçu une thérapie génique fabriquée à partir de ses cellules souches sanguines.
- S'il est allergique à — ou si le médecin pense que votre enfant pourrait développer des effets indésirables inacceptables dus à — l'un des ingrédients des médicaments qui seront administrés à votre enfant avant le traitement par Libmeldy (voir rubrique 3).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant que votre enfant ne reçoive Libmeldy.

- Les informations sur les médicaments à base de cellules, tels que Libmeldy, doivent être conservées pendant 30 ans à l'hôpital. Les informations conservées concernant votre enfant seront son nom et le numéro de lot de Libmeldy qu'il a reçu.
- Libmeldy est préparé à partir des cellules souches de votre enfant et ne doit être administré qu'à votre enfant.

Avant le traitement par Libmeldy

- Une évaluation de votre enfant par son médecin pour confirmer qu'il/elle est atteint(e) de LDM et pour rechercher des symptômes et des effets de sa maladie aura lieu avant de décider d'utiliser Libmeldy. Il est possible que votre enfant ne présente aucun signe physique de la maladie au moment de l'évaluation initiale.
Si la LDM de votre enfant a progressé et s'est aggravée avant l'instauration du traitement, le médecin peut déterminer que la maladie a atteint une « phase de progression rapide ». Si cela se produit, il est possible que votre enfant ne tire pas profit du traitement et que le médecin de votre enfant décide de ne pas administrer Libmeldy.
- Votre enfant peut recevoir des médicaments appelés **médicaments de mobilisation** et **médicaments de conditionnement** (voir rubriques 3 et 4 pour plus d'informations sur ces médicaments, y compris d'éventuels effets indésirables).
- Les cathéters veineux centraux sont des tubes fins, flexibles, qui sont insérés par un médecin dans une grosse veine afin d'accéder à la circulation sanguine de votre enfant. Les risques liés à ces

lignes sont les infections et la formation de caillots sanguins. Le médecin et les infirmier(e)s surveilleront la survenue de toute complication veineuse liée au cathéter veineux central.

- Libmeldy est testé pour détecter la présence de microbes infectieux avant son administration à votre enfant. Il existe un faible risque d'infection. Les médecins et les infirmier(e)s de votre enfant surveilleront les signes éventuels d'infection tout au long de la perfusion et proposeront un traitement si nécessaire.
- Le médecin contrôlera la glande thyroïde de votre enfant. La glande thyroïde se trouve dans le cou et produit des hormones qui sont importantes pour aider l'organisme à fonctionner normalement. Au besoin, elle sera également surveillée après le traitement.

Après traitement par Libmeldy

- Après le traitement, il peut être demandé à votre enfant de participer à une **étude de suivi** pour une durée allant jusqu'à 15 ans, afin de mieux comprendre les effets à long terme de Libmeldy.
- Si votre enfant nécessite une transfusion sanguine dans les 3 premiers mois suivant l'administration de Libmeldy, les produits sanguins doivent être irradiés. Cela implique une diminution des globules blancs appelés lymphocytes afin de réduire à un minimum le risque de réaction à la transfusion. Le médecin surveillera toute réaction de votre enfant à la transfusion sanguine.
- Le nombre de cellules sanguines de votre enfant sera faible pendant un certain temps après son traitement par Libmeldy. Cela affecte les cellules sanguines appelées neutrophiles qui sont responsables de la lutte contre les infections et qui peuvent être contrôlées lors d'un test sanguin simple. Si le nombre de neutrophiles de votre enfant reste faible après 60 jours, cela peut être appelé « échec de la prise de greffe ». Dans ce cas, le médecin de votre enfant peut décider de rendre à votre enfant les cellules de secours précédemment prélevées (voir rubrique 3). Les cellules de secours ne sont pas porteuses du gène ARSA fonctionnel et ne produiront pas l'enzyme ARSA.
- Après l'administration du médicament de conditionnement, il est possible que votre enfant présente un faible nombre de plaquettes dans le sang. Cela signifie que le sang de votre enfant peut ne pas être capable de coaguler normalement et que votre enfant peut être sujet à des saignements pendant un certain temps après le traitement. Le médecin surveillera le nombre de plaquettes de votre enfant à l'aide de simples analyses de sang et fournira à votre enfant un traitement si nécessaire. Ceci peut inclure une transfusion de plaquettes pour contribuer à augmenter son nombre de plaquettes.
- Une acidose métabolique peut survenir. C'est une affection caractérisée par l'augmentation du taux d'acide dans le sang. Il peut y avoir de nombreuses causes différentes à cela et cette affection est plus courante chez les patients atteints de LDM. Les symptômes de l'acidose métabolique comprennent une sensation d'essoufflement, une respiration rapide, des nausées (envie de vomir) et des vomissements. Le médecin surveillera votre enfant pour détecter tout signe ou symptôme d'acidose métabolique.
- L'insertion d'un nouveau gène dans les cellules souches pourrait théoriquement provoquer des cancers du sang (leucémie et lymphome). Après le traitement, votre médecin surveillera votre enfant pour détecter tout signe de leucémie ou de lymphome.
- Au cours des études cliniques, certains patients ont développé des anticorps dirigés contre l'enzyme ARSA, appelés anticorps anti-ARSA (voir les effets indésirables de Libmeldy dans la rubrique 4). Cette situation s'est résolue spontanément ou après un traitement par des médicaments adaptés. Le médecin de votre enfant surveillera la présence d'anticorps anti-ARSA dans son sang et lui administrera un traitement si nécessaire.

- Après avoir reçu Libmeldy, votre enfant sera surveillé au moyen d'analyses de sang régulières. Ceci inclura la mesure des anticorps présents dans le sang, appelés immunoglobulines. Si leur taux est faible, votre enfant devra peut-être recevoir un traitement de remplacement des immunoglobulines. Le médecin de votre enfant vous en parlera si nécessaire.
- Libmeldy est préparé à partir de parties du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui ont été modifiées de façon à ce qu'elles ne puissent pas provoquer d'infection. Le virus modifié est utilisé pour insérer le gène ARSA dans les cellules souches de votre enfant. Bien que ce médicament n'induit pas d'infection par le VIH à votre enfant, le fait d'avoir du Libmeldy dans son sang peut entraîner un résultat faux positif au test de dépistage du VIH avec certains tests commerciaux (appelés « tests PCR ») qui reconnaissent un morceau de VIH utilisé pour fabriquer le Libmeldy. Si le test du VIH effectué chez votre enfant est positif après un traitement par Libmeldy, contactez le médecin ou l'infirmier(e) de votre enfant.
- Après un traitement par Libmeldy, votre enfant ne pourra pas donner de sang, des organes, des tissus ou des cellules. Cela est dû au fait que Libmeldy est un produit de thérapie génique.

Avant que votre enfant ne reçoive le Libmeldy, le médecin devra :

- Vérifier les poumons, le cœur, les reins, le foie et la pression artérielle de votre enfant.
- Rechercher des signes d'infection ; toute infection sera traitée avant d'administrer Libmeldy à votre enfant.
- Rechercher une infection par le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, le virus T-lymphotropique humain (HTLV), le VIH ou de mycoplasmes.
- Vérifier si votre enfant a été vacciné au cours des 6 semaines ou si une vaccination est prévue au cours des prochains mois.

Lorsque le traitement par Libmeldy ne peut être mené à terme

Avant de recevoir Libmeldy, un médicament de conditionnement sera administré à votre enfant pour éliminer les cellules de sa moelle osseuse.

Si Libmeldy ne peut pas être administré après que votre enfant a reçu le médicament de conditionnement, ou si les cellules souches modifiées ne s'implantent pas (*ne se greffent pas*) dans le corps de votre enfant, le médecin pourra décider de donner une perfusion à votre enfant pour lui rendre les cellules de secours qui ont été prélevées précédemment (voir aussi la rubrique 3, *Comment Libmeldy est administré*). Les cellules de secours ne sont pas porteuses du gène ARSA fonctionnel et ne produisent pas l'enzyme ARSA. Pour plus d'informations, veuillez contacter le médecin de votre enfant.

Autres médicaments et Libmeldy

Informez votre médecin si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

- Votre enfant ne doit prendre aucun **médicament destiné au traitement de l'infection par le VIH** à partir d'un mois au moins avant que les médicaments de mobilisation ne lui soient administrés, et jusqu'à au moins 7 jours après la perfusion de Libmeldy (voir également rubrique 3, *Comment Libmeldy est fabriqué et administré*).
- Votre enfant ne doit pas recevoir de vaccins appelés **vaccins vivants** pendant les 6 semaines qui précèdent l'administration du médicament de conditionnement destiné à le/la préparer au traitement par Libmeldy, et après le traitement, pendant que son système immunitaire (le système de défense de l'organisme) se rétablit.

Libmeldy contient du sodium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient 35 à 560 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) dans chaque dose. Cela équivaut à 2 à 28 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Si votre enfant n'a pas été en contact avec le DMSO (une substance utilisée pour conserver des cellules congelées), le médecin ou l'infirmier(e) doit surveiller attentivement votre enfant afin de détecter toute réaction au cours de la perfusion et toutes les heures, pendant 3 heures, après la perfusion.

3. Comment Libmeldy est administré

Comme Libmeldy est produit à partir des cellules souches de votre enfant, le sang de votre enfant sera prélevé dans une veine pour préparer le médicament environ 2 mois avant le traitement.

- Un médicament de mobilisation sera d'abord administré à votre enfant pour déplacer les cellules souches sanguines de votre enfant de sa moelle osseuse vers sa circulation sanguine.
- Les cellules souches sanguines peuvent ensuite être collectées par une machine qui sépare les composants du sang (*machine d'aphérèse*). Cela peut prendre plus d'un jour pour collecter suffisamment de cellules souches sanguines pour fabriquer Libmeldy.

Les cellules souches collectées du sang seront divisées en :

- **L'échantillon de traitement**, qui sera envoyé pour fabriquer Libmeldy, par insertion d'une copie fonctionnelle du gène ARSA dans les cellules souches de l'échantillon.
- **L'échantillon de secours**, qui sera congelé et conservé ; il sera destiné à être administré à votre enfant en tant que remplacement des cellules souches si Libmeldy ne peut être administré ou s'il n'agit pas (voir « *Lorsque le traitement par Libmeldy ne peut être mené à terme* » à la rubrique 2). Il est à noter que l'échantillon de secours peut être prélevé alternativement à partir de la moelle osseuse de votre enfant. Dans ce cas, des médicaments seront administrés à votre enfant afin qu'il se détende, pour éviter la douleur ou le rendre inconscient avant la procédure. Le médecin prélèvera la moelle osseuse de votre enfant à l'aide d'une seringue spéciale.

Comment Libmeldy est-il administré à votre enfant

- Libmeldy sera administré à votre enfant dans un centre de traitement qualifié par des médecins formés à l'utilisation de ce type de médicament.
- Les médecins vérifieront que les poches de perfusion de Libmeldy sont toutes identifiées comme ayant été fabriquées à partir de l'échantillon de votre enfant.
- Libmeldy est un traitement administré une seule fois. Il ne sera pas administré de nouveau à votre enfant.

Quand	Ce qui survient	Pourquoi
Environ 2 mois avant la perfusion de Libmeldy	Un médicament de mobilisation est administré	Afin de déplacer les cellules souches sanguines de la moelle osseuse de votre enfant vers la circulation sanguine.
Environ 2 mois avant la perfusion de Libmeldy	Prélèvement de sang	Afin de produire Libmeldy et servir de cellules de remplacement si nécessaire.
5 jours avant la perfusion de Libmeldy	Un médicament de conditionnement est administré pendant 3 à 4 jours dans un hôpital.	Afin de préparer la moelle osseuse de votre enfant pour le traitement en détruisant les cellules de la moelle osseuse de sorte qu'elles puissent être remplacées par les cellules modifiées présentes dans Libmeldy.
15 à 30 minutes avant la perfusion de Libmeldy	Un médicament appelé antihistaminique peut être administré	Pour contribuer à prévenir une réaction allergique à la perfusion.
Début du traitement par Libmeldy	Libmeldy est administré par un goutte à goutte (perfusion) dans une veine. La perfusion se fera dans un hôpital et durera environ 30 minutes pour chaque poche de perfusion. Le nombre de poches varie d'un patient à l'autre.	Afin d'ajouter les cellules souches contenant le gène ARSA dans la moelle osseuse de votre enfant.
Après le traitement par Libmeldy	Votre enfant restera à l'hôpital pendant environ 4 à 12 semaines.	Afin de surveiller si le traitement de votre enfant fonctionne, pour qu'il se rétablisse et pour apporter de l'aide en cas d'effets indésirables jusqu'à ce que le médecin soit sûr que votre enfant est en sécurité et qu'il peut quitter l'hôpital.

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

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.

Certains effets indésirables sont liés au médicament de conditionnement utilisé pour préparer la moelle osseuse de votre enfant pour le traitement par Libmeldy.

Discutez avec le médecin de votre enfant des éventuels effets indésirables du médicament de conditionnement. Vous pouvez également lire la notice de ce médicament.

Effets indésirables du médicament de conditionnement

➔ **Informez immédiatement le médecin ou l'infirmier(e)** si votre enfant présente l'un des effets indésirables suivants après avoir reçu le médicament de conditionnement. Ils surviennent

habituellement entre les premiers jours et plusieurs semaines après l'administration du médicament de conditionnement, mais peuvent également se développer beaucoup plus tard.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- analyses sanguines montrant de faibles taux de globules blancs, sans ou avec fièvre
- acidose métabolique, une affection dans laquelle le taux d'acide dans le sang est augmenté
- inflammation et lésions de la bouche et des lèvres
- vomissements
- augmentation de la taille du foie
- douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen (ventre) sous les côtes, jaunissement des yeux ou de la peau, prise de poids rapide, gonflement des bras, des jambes et de l'abdomen et difficultés respiratoires. Ces symptômes peuvent être des signes d'une affection hépatique grave appelée *maladie veino-occlusive*
- perte de fonction ou diminution de la fonction des ovaires

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- saignement ou hématomes anormaux - peut être causé par un faible taux de plaquettes sanguines, réduisant ainsi la capacité du sang à coaguler
- infections qui peuvent donner à votre enfant une sensation de chaleur (fiévreux), de froid ou de transpiration,
- infection thoracique (*pneumonie*)
- infection des organes impliqués dans l'excrétion urinaire (tels que la vessie et les voies urinaires)
- faible nombre de globules rouges (*anémie*)
- excès de liquide dans l'organisme, accumulation de liquide dans l'abdomen
- troubles du sommeil
- maux de tête
- saignements de nez
- douleurs dans la bouche et la gorge
- diarrhée
- saignements du tractus digestif
- envie de vomir (*nausée*)
- augmentation des enzymes hépatiques (transaminases et aminotransférases) observée dans les analyses sanguines
- démangeaisons de la peau
- douleurs dorsales
- douleurs osseuses
- diminution de la production d'urine
- fièvre
- test positif à *Aspergillus* (maladie pulmonaire causée par un champignon)

Effets indésirables de Libmeldy

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec Libmeldy.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- test positif pour les anticorps anti-ARSA. Les anticorps sont la défense naturelle du corps contre tout ce qu'il considère comme étranger

Déclaration des effets indésirables

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin ou à l'infirmier/ère qui s'occupe de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné

dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Libmeldy

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins.

Ce médicament étant administré en milieu hospitalier, l'hôpital est responsable de la conservation appropriée du médicament avant et pendant son utilisation, ainsi que de son élimination.

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les étiquettes de l'emballage extérieur et de la poche de perfusion.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la poche de perfusion est endommagée ou si elle fuit.

Conserver à une température inférieure à -130 °C pendant un maximum de 6 mois. Ne pas décongeler le produit tant qu'il n'est pas prêt à être utilisé. Après décongélation, conserver à température ambiante (20 °C-25 °C) et utiliser dans les 2 heures. Ne pas recongeler.

Ce médicament contient des cellules humaines génétiquement modifiées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Libmeldy

- Le principe actif de Libmeldy est constitué des cellules souches de votre enfant qui contiennent des copies fonctionnelles du gène ARSA. La concentration par poche est de $2-10 \times 10^6$ cellules par millilitre.

- Les autres composants sont une solution utilisée pour conserver les cellules congelées et le chlorure de sodium (voir rubrique 2, *Libmeldy contient du sodium*).

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Comment se présente Libmeldy et contenu de l'emballage extérieur

Libmeldy est une dispersion de cellules, transparente à légèrement trouble, incolore à jaune ou rose, fournie dans une ou plusieurs poches pour perfusion transparentes, chacune emballée dans un sac à l'intérieur d'un récipient métallique fermé.

Le nom et la date de naissance de votre enfant, ainsi que des informations codées permettant d'identifier votre enfant comme étant le patient, sont imprimés sur chaque poche de perfusion et sur chaque récipient métallique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Pays-Bas

Fabricant

AGC Biologics S.p.A.
Zambon Scientific Park
Via Meucci 3
200091 Bresso (MI)
Italie

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

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

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

<----->

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

Il est important de lire le contenu de cette procédure dans son intégralité avant d'administrer Libmeldy.

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

- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Libmeldy doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, de vêtements de protection et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.
- Libmeldy doit se trouver à tout moment à une température inférieure à -130 °C, jusqu'à ce que le contenu de la poche soit décongelé pour perfusion.

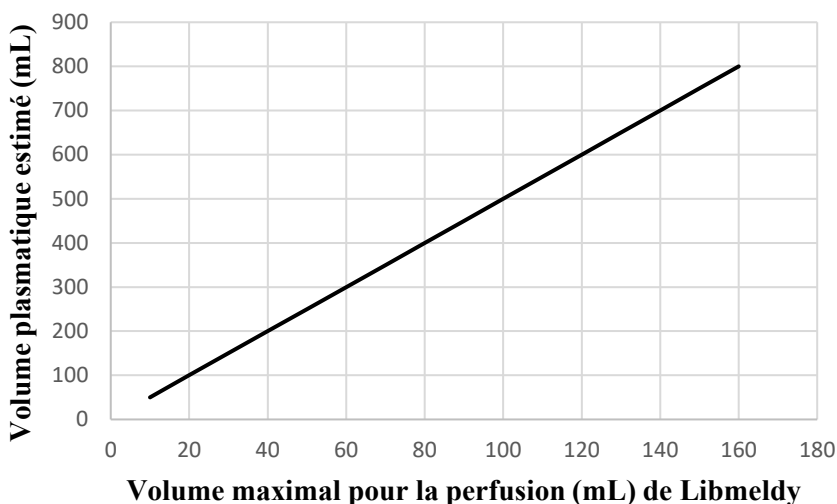
Définition de la dose à administrer

- La dose à perfuser et le nombre de poches de perfusion Libmeldy à utiliser doivent être définis sur la base du nombre total de cellules CD34⁺ fourni sur la fiche d'information du lot (c'est-à-dire la « dose fournie », calculée en fonction du poids du patient au moment de la collecte des cellules). La dose de Libmeldy à administrer doit également tenir compte du poids du patient au moment du traitement et du fait que toute poche utilisée doit être administrée dans son intégralité.
- Le volume de perfusion doit faire l'objet d'une attention particulière en fonction de l'âge et du poids du patient. Lorsque la dose de Libmeldy à perfuser représente plus d'une poche, il convient de s'assurer avant la perfusion que le volume de médicament à administrer est compatible avec la limite recommandée de DMSO, c'est-à-dire que le volume total de DMSO administré doit rester

< 1 % du volume plasmatique estimé du patient. Par conséquent, le volume maximal de Libmeldy à administrer doit rester inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient.

- Le graphique suivant est fourni à titre de référence afin de déterminer le volume maximal de Libmeldy qui peut être administré par perfusion à un patient en fonction de son volume plasmatique estimé.

Guide pour la limite de sécurité du DMSO : le volume maximal de Libmeldy à administrer doit rester inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient.



Préparation avant l'administration

- Il est possible qu'un patient nécessite plusieurs poches de perfusion. Chaque poche de perfusion est fournie dans un sac de suremballage, contenu dans une cassette métallique.
- La ou les poches de perfusion emballées dans les sacs de suremballage doivent être conservées à l'intérieur de leurs cassettes métalliques dans la phase de vapeur de l'azote liquide à < -130 °C, jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être décongelées et perfusées.
- Prendre en compte toutes les poches de perfusion et confirmer pour chaque poche de perfusion qu'elle n'a pas dépassé la date de péremption à l'aide de la fiche d'information du lot jointe.
- Une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection doit être disponible pour amorcer la tubulure avant la perfusion et pour rincer la poche de perfusion et la tubulure après la perfusion.

Inspection avant décongélation

- Ne pas retirer la cassette métallique du stockage cryogénique ou décongeler Libmeldy avant que le patient ne soit prêt à recevoir la perfusion. Le moment de la décongélation de la ou des poches de perfusion contenant Libmeldy et celui de la perfusion doivent être coordonnés. Confirmer l'heure de perfusion à l'avance et ajuster l'heure de début de décongélation afin que le traitement soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt.
- Ouvrir la cassette métallique et vérifier l'intégrité du sac de suremballage et de la poche de perfusion avant la décongélation. Si une poche de perfusion est abîmée, suivre les recommandations locales pour la manipulation des déchets de matières d'origine humaine et contacter Orchard Therapeutics immédiatement.
- Avant de décongeler Libmeldy, il faut vérifier que l'identité du patient correspond aux informations uniques sur le patient indiquées sur les étiquettes des emballages et sur la fiche d'information du lot qui les accompagne. Libmeldy est réservé seulement à un usage autologue. Ne pas décongeler ou perfuser Libmeldy si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient sur la poche de perfusion ne correspondent pas au patient en question.

Décongélation

- Après avoir soigneusement retiré la poche de perfusion de la cassette métallique, décongeler celle-ci dans son sac de suremballage scellé à 37 °C dans un dispositif de décongélation contrôlée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans la poche de perfusion.
- Une fois la décongélation terminée, le sac doit être immédiatement retiré du dispositif de décongélation.
- Ouvrez soigneusement le sac de suremballage pour retirer la poche de perfusion, qui doit être conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) jusqu'à la perfusion.
- Massez doucement la poche de perfusion pour remettre les cellules en suspension. Le contenu de la poche de perfusion doit être inspecté pour détecter tout reste visible d'agrégat cellulaire. Les petits agrégats cellulaires doivent être dispersés en les mélangeant délicatement manuellement. Ne pas secouer la poche.
- La poche de perfusion ne doit pas être lavée, tournée vers le bas, faire l'objet d'un prélèvement et/ou être remise en suspension dans un autre milieu avant la perfusion.
- Libmeldy ne doit pas être irradié car l'irradiation pourrait entraîner une inactivation du produit.
- Si plusieurs poches de perfusion sont prévues pour la dose de traitement du patient, la poche suivante ne doit être décongelée qu'après perfusion complète du contenu de la poche précédente.

Administration

- Libmeldy doit être administré sous forme de perfusion intraveineuse par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central, conformément aux procédures habituelles du centre d'administration des produits de thérapie cellulaire.
- Le dispositif d'administration recommandé est composé d'un kit de transfusion sanguine équipé d'un filtre de 200 µm.
- Chaque poche doit être perfusée par gravité dans les 2 heures suivant la décongélation, y compris toute interruption pendant la perfusion, afin de préserver la viabilité maximale du produit.
- Le débit de perfusion maximal est de 5 mL/kg/h, et le contenu de chaque poche doit être perfusé en 30 minutes environ.
- Lorsque plusieurs poches de Libmeldy sont nécessaires, il convient de perfuser une seule poche de produit par heure.
- Les patients qui n'ont jamais été exposés auparavant au DMSO doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Les signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque et saturation en oxygène) et l'apparition de tout symptôme doivent être surveillés pendant les 3 heures suivant la perfusion.
- À la fin de la perfusion, rincer la totalité de Libmeldy restant dans la poche de perfusion et toute tubulure associée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour s'assurer que le plus grand nombre possible de cellules soit administré au patient. Le volume de perfusion doit faire l'objet d'une attention particulière en fonction de l'âge et du poids du patient.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

- En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales relatives sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Libmeldy doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

- Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Libmeldy (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.