

## **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 suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> autologues génétiquement modifiées. Le médicament est conditionné dans une ou plusieurs poches de perfusion contenant au total une dispersion de 2-10 x 10<sup>6</sup> cellules/mL en suspension de la population enrichie en cellules CD34<sup>+</sup> viables formulée dans une solution de cryoconservation.

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

L'information quantitative concernant le médicament, y compris le nombre de poches 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 pré-symptomatique (PSLI) ou juvénile précoce pré-symptomatique (PSEJ),
- chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce avec présence de symptômes précoces (ESEJ), qui ont conservé la capacité de marcher de manière autonome 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 corporel du patient au moment de la perfusion.

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

La dose minimale recommandée de Libmeldy est de  $3 \times 10^6$  cellules CD34<sup>+</sup> par kg de poids corporel. Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à  $30 \times 10^6$  cellules CD34<sup>+</sup> par kg ont été administrées. Se reporter à la fiche d'information sur le lot (FIL) jointe pour toute information supplémentaire concernant la dose.

### *Mobilisation de sang périphérique et aphérèse*

Les cellules autologues de CD34<sup>+</sup> 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  $8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> cellules/kg en sachant que l'intervalle idéal est compris entre  $20\text{-}30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> cellules/kg. La quantité minimale de cellules CD34<sup>+</sup> peut être atteinte en utilisant un ou plusieurs jours d'aphérèse.

Si, après la fabrication du médicament, la dose minimale de Libmeldy de  $3 \times 10^6$  cellules CD34<sup>+</sup>/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 aphérèse* à la rubrique 5.1).

Un prélèvement de secours de CSPH contenant au moins  $2 \times 10^6$  cellules CD34<sup>+</sup>/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 aphérèse 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 aphérèse pour obtenir des cellules souches

CD34<sup>+</sup> 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 génique 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<sup>+</sup> 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 n'ait été reçu et stocké au centre de traitement qualifié, et que la disponibilité du prélèvement de secours ne 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

##### *Personnes âgées*

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

##### *Atteinte de la fonction rénale*

Libmeldy n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une atteinte de la fonction rénale. Les patients doivent être évalués pour rechercher une atteinte de la fonction 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.

##### *Déficiência hépatique*

Libmeldy n'a pas été étudié chez les patients présentant une déficiencia hépatique. Les patients doivent être évalués pour rechercher une déficiencia 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.

#### *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*

Le produit doit être administré 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 et 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 fabriquer Libmeldy, identiques avec des séquences génétiques du VIH, certains tests de détection d'acide nucléique du VIH (NAT) pourraient montrer un résultat positif sans lien avec une infection par le VIH.

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 ni 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) présent 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, pendant la perfusion, puis après la perfusion de chaque poche de Libmeldy selon les normes de l'établissement.

Quand plus d'une poche de Libmeldy est nécessaire, il convient de perfuser une seule poche de médicament par heure et l'absence de toute réaction d'hypersensibilité immédiate doit être confirmée avant de commencer la perfusion de la poche suivante.

### 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 une numération absolue de neutrophiles (NAN) supérieure à 500 cellules/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L] et une thrombopénie prolongée, pendant plusieurs semaines après un conditionnement myéloablatif et une perfusion de Libmeldy. Dans les études cliniques, le nombre médian de jours avec aplasie absolue était de 6 (intervalle de 2 à 29 jours, c'est-à-dire jusqu'à 4 semaines) et le nombre médian de jours depuis le traitement par Libmeldy jusqu'à la prise de greffe des neutrophiles était de 38 (intervalle de 18 à 50 jours, c'est-à-dire jusqu'à 7 semaines). Les patients doivent donc être surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de cytopénie pendant au moins 7 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 sept à huit 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.

### Prise de greffe de plaquettes retardée

La prise de greffe des plaquettes est définie comme le premier de trois jours consécutifs avec des valeurs plaquettaires  $\geq 20 \times 10^9/L$  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).

Lors des études cliniques, le nombre médian de jours depuis le traitement par Libmeldy jusqu'à la prise de greffe de plaquettes était de 35 (intervalle de 11 à 109 jours). Quatre patients sur 49 (8 %) ont signalé une prise de greffe de plaquettes retardée (médiane : 85,5 jours, intervalle de 67 à 109 jours) non corrélée à une augmentation de l'incidence des saignements. Dans le cadre de la prise en charge standard/prophylaxie standard, tous les patients (N = 49) 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 au 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 toute(s) réaction(s) indésirable(s) concomitante(s) pouvant contribuer à l'acidose métabolique.

### Surveillance de la thyroïde

Des augmentations transitoires de la thyrotrophine (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 évaluées 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

Tous les patients (N = 39) dans les études cliniques ont été testés pour les anticorps anti-ARSA (AAA) et 15 % ont eu un résultat positif. Un pourcentage similaire de patients traités dans le contexte d'un usage compassionnel nominatif ou dans un cadre commercial ont eu des résultats positifs au test AAA. Les titres étaient généralement faibles, et la majorité des cas se sont résolus spontanément ou après un traitement par rituximab (voir rubrique 4.8).

La surveillance des AAA est recommandée avant le traitement, entre 1 et 2 mois après la thérapie génique, puis à 6 mois, 1 an, 3 ans, 5 ans, 7 ans, 9 ans, 12 ans et 15 ans après traitement.

En cas de survenue 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 une infection à mycoplasme.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage du VIH-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC et des 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.

### 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 4.4).

### 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 des schémas de conditionnement, 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, il convient de consulter 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 49 patients atteints de LDM.

La durée médiane du suivi était de 5,6 ans (intervalle : 0,5 à 13,2 ans). Trois patients sont décédés et un total de 46 patients est resté dans la phase de suivi.

Étant donné la petite population de patients, les réactions indésirables présentées 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 réactions indésirables

Les réactions indésirables sont listées 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 Réactions indésirables attribuées à Libmeldy**

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

**Table 2 Réactions indésirables potentiellement attribuées au conditionnement myéloablatif\***

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Infection à cytomégalovirus, pneumonie, rhinite, sepsis, infection staphylococcique, infection urinaire, infection virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, neutropénie	Anémie, leucopénie, thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Acidose métabolique, hypervolémie
Affections psychiatriques		Insomnie
Affections du système nerveux		Céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Stomatite, vomissements	Ascite, constipation, diarrhée, dyspepsie, Hémorragie gastro-intestinale, nausées
Affections hépatobiliaires	Hépatomégalie	Hypertransaminasémie, hypoalbuminémie, maladie veino-occlusive hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Exfoliation cutanée, dermite du siège, prurit, rash
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie, dorsalgie, 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, inflammation muqueuse
Investigations		Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, test Aspergillus positif, Elevation des enzymes hépatiques, Elevation des transaminases

\* Sur la base de 49 patients ayant subi un conditionnement myéloablatif par busulfan dans l'ensemble intégré de sécurité.

## Description de certaines réactions indésirables

### *Présence d'anticorps contre l'ARSA*

Tous les patients (N = 39) dans les études cliniques ont été testés pour les anticorps anti-ARSA (AAA) et 15 % ont eu un résultat positif. Un pourcentage similaire de patients traités dans le contexte d'un usage compassionnel nominatif ou dans un cadre commercial ont eu des résultats positifs au test AAA (voir rubrique 4.4).

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

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 aphérèse*

Au cours des études cliniques, les cellules souches hématopoïétiques ont été isolées à partir d'un prélèvement de moelle osseuse 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 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<sup>+</sup> autologues génétiquement modifiées. Les CSPH CD34<sup>+</sup> 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 ; les CSPH produisent également des 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.

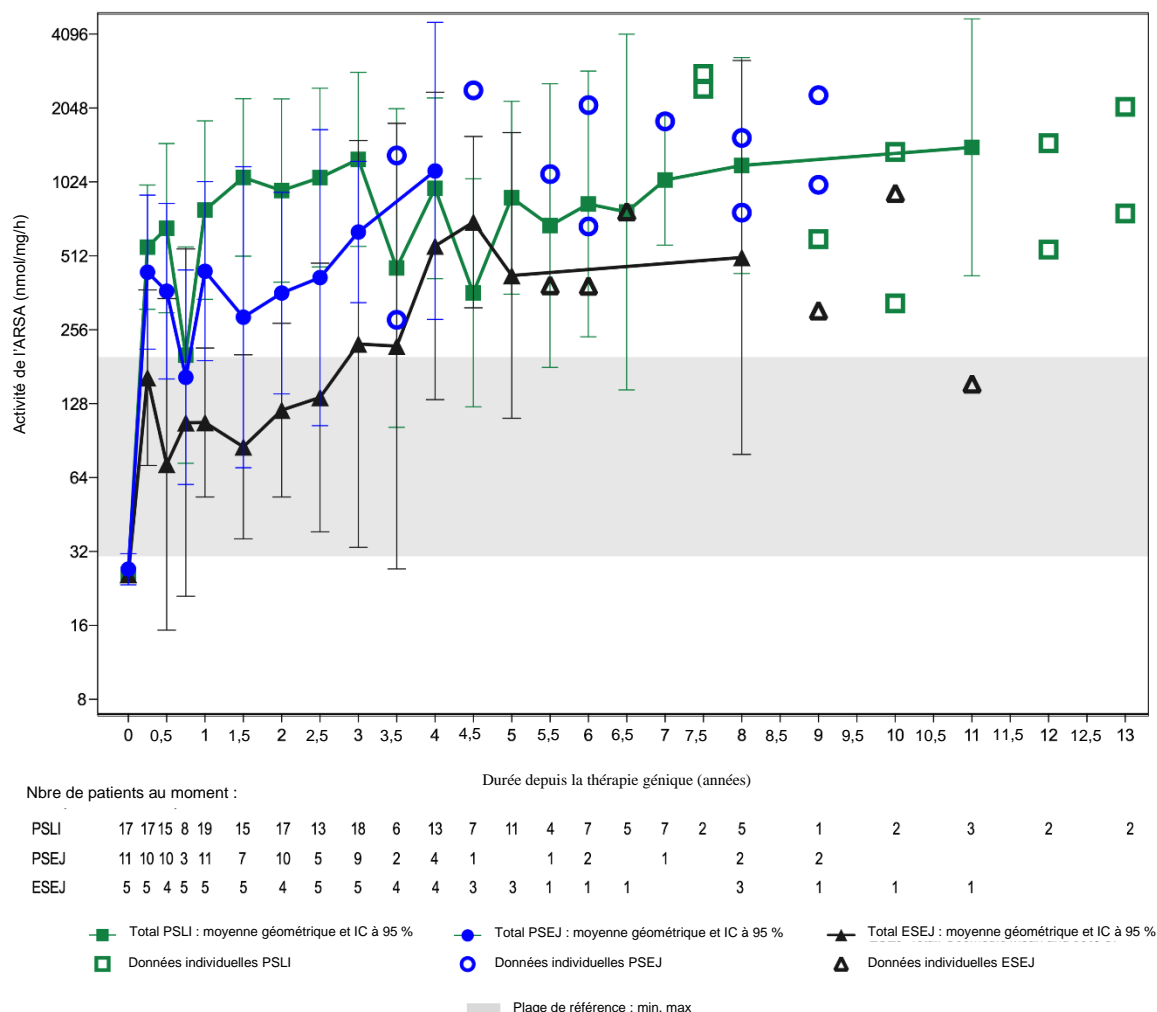
### Effets pharmacodynamiques

Une prise de greffe périphérique durable et stable de cellules génétiquement modifiées, c.-à-d. un nombre de copies du vecteur (« vector copy number », VCN) dans les cellules mononucléées du sang périphérique (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC), a été observée à partir d'un mois après l'administration de Libmeldy et s'est poursuivie tout au long du suivi. Un VCN persistant a également été observé dans les cellules CD34<sup>+</sup> isolées de la moelle osseuse tout au long de la période de suivi. Les 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 moyenne géométrique de colonies dérivées de la MO abritant le génome du VLV (% LV<sup>+</sup>) chez les patients PSLI, PSEJ et ESEJ traités dans les études cliniques était de 56,9 % (IC à 95 % : 47,6 % à 68,0 %, [n = 33]). Lors de l'année 5, la proportion moyenne géométrique de colonies dérivées de la MO abritant le génome du VLV (% LV<sup>+</sup>), était de 59,8 % (IC à 95 % : 45,6 % à 78,5 % [n = 15]), 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 PSLI, PSEJ et ESEJ atteints de LDM traités dans les études cliniques, avec une reconstitution progressive des taux d'ARSA dans les PBMC qui ont atteint des valeurs moyennes géométriques 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 %) chez les patients PSLI, PSEJ et ESEJ (N = 35)**



Remarque : les valeurs < LIQ sont attribuées à la LIQ. La LIQ est de 25,79 nmol/mg/h. Les moyennes géométriques 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 ; LIQ : limite inférieure de quantification ; PBMC : cellules mononucléées du sang périphérique (peripheral blood mononuclear cells) ; PSLI : infantile tardif pré-symptomatique (pre-symptomatic late infantile) ; PSEJ : juvénile précoce pré-symptomatique (pre-symptomatic early juvenile) ; ESEJ : juvénile précoce avec présence de symptômes précoces (early symptomatic early juvenile).

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. Les valeurs moyennes géométriques de l'activité de l'ARSA dans le LCR sont passées d'indétectable au moment de l'inclusion aux niveaux de référence dans les 6 mois après traitement et se sont maintenues dans ou proche de l'intervalle de référence tout au long du suivi.

### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité clinique a été évaluée dans l'ensemble des données d'efficacité intégrées (N = 45), comprenant les données des patients PSLI, PSEJ, ESEJ atteints de LDM, traités par Libmeldy. Cela comprend les patients traités dans le cadre de l'étude d'enregistrement (étude 201222), les patients traités dans le cadre d'une étude avec la formulation commerciale (cryoconservée) de Libmeldy (étude 205756), les patients traités dans le cadre de 3 programmes d'accès élargis et les patients recrutés dans une étude de suivi à long terme observationnelle et traités dans le cadre d'un usage compassionnel nominatif ou dans le contexte commercial.

La durée médiane du suivi après traitement était de 6,1 ans chez les patients PSLI (intervalle : 2,0 à 13,2 ans), 3,3 ans chez les patients PSEJ (intervalle : 0,6 à 11,0 ans) et 9,2 ans chez les patients ESEJ (intervalle : 0,5 à 10,9 ans).

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 PSLI, PSEJ et ESEJ atteints 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 les études cliniques 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 sous-types de LDM ont été définis 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'atteinte 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)  $\geq 70$  et capacité à marcher de manière autonome en faisant  $\geq 10$  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 for Metachromatic Leukodystrophy) est  $\leq 1$ , et ;
- si la fonction cognitive du patient ne décline pas rapidement et que le patient a un  $QI \geq 85$ .

Sur les 45 patients atteints de LDM de l'ensemble des données d'efficacité intégrées, 24 étaient des patients PSLI, 14 PSEJ et 7 ESEJ (voir tableau 3). Tous les patients pré-symptomatiques 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 des patients PSLI, PSEJ et ESEJ au moment de la thérapie génique (ensemble des données d'efficacité intégrées [N = 45])**

	<b>PSLI (n = 24)</b>	<b>PSEJ (n = 14)</b>	<b>ESEJ (n = 7)</b>
<b>Sexe, n (%)</b>			
Féminin	9 (38)	3 (21)	3 (43)
Masculin	15 (63)	11 (79)	4 (57)
<b>Âge au moment de la thérapie génique, en années</b>			
Médiane	0,9	3,1	7,8
Min	0,6	0,8	3,2
Max	1,5	6,3	11,6

#### *Mobilisation et aphérèse*

Au cours des études cliniques, 17 patients avec des données disponibles 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 (intervalle de 7,9-13,6 mcg/kg/jour) pour mobiliser les cellules CD34<sup>+</sup> avant la procédure d'aphérèse. À partir du 3<sup>e</sup> jour d'administration de G-CSF, un agent de mobilisation supplémentaire, le plérixafor, a été administré une fois par jour (intervalle de 0,22-0,37 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<sup>+</sup> dans le sang périphérique du patient. L'aphérèse a été effectuée dès que le nombre de cellules CD34<sup>+</sup> a atteint un niveau adéquat, selon les procédures standard.

Si le nombre cible de cellules CD34<sup>+</sup> collectées pour fabriquer Libmeldy et pour fournir les cellules de greffe 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<sup>+</sup> nécessaire pour produire Libmeldy ( $8 \times 10^6$  cellules CD34<sup>+</sup>/kg) a été recueilli avec un cycle de mobilisation et 1 ou 2 jours d'aphérèse.

#### *Conditionnement avant traitement*

L'exposition au conditionnement avant traitement a été évaluée dans l'ensemble des données de sécurité intégrées (N = 49).

Les 49 patients ont reçu un conditionnement systémique avec du busulfan avant le traitement par Libmeldy. L'aire sous la courbe (ASC) cumulative médiane était de 79 964 mcg\*h/l dans l'ensemble des données de sécurité intégrées (intervalle de 63 420 à 88 310 mcg\*h/l [N = 49]). L'ASC cumulative médiane était de 79 948 mcg\*h/l chez les patients PSLI (intervalle de 63 420 à 87 741 mcg\*h/l [n = 24]), de 79 995 chez les patients PSEJ (intervalle de 72 000 à 84 995 mcg\*h/l [n = 14]) et de 79 299 mcg\*h/l chez les patients ESEJ (intervalle de 70 843 à 85 000 mcg\*h/l [n = 7]).

Chez les patients de l'ensemble des données de sécurité intégrées qui ont été traités dans les études de développement cliniques ou l'EAP (n = 39), treize patients (33,3 %) ont été traités par un régime de conditionnement submyéloablatif (SMAC), défini comme une ASC cumulée cible de 67 200 mcg\*h/l. Vingt-six patients (66,7 %) ont été traités au moyen d'un régime de conditionnement myéloablatif (MAC), défini par une ASC cumulée cible de 85 000 mcg\*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 mcg\*h/l (intervalle : 4 200 à 5 600 mcg\*h/l), ce qui correspond à une ASC cumulée attendue de 67 200 mcg\*h/l (intervalle : 58 800 à 78 400 mcg\*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 (médiane 70 843 mcg\*h/l ; intervalle de 63 420 à 84 305 mcg\*h/l).

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 mg/m<sup>2</sup>/dose si ≤ 1 an ; 120 mg/m<sup>2</sup>/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 cumulée cible de 85 000 mcg\*h/l (intervalle : 76 500 - 93 500 mcg\*h/l). L'ASC cumulée moyenne chez les patients ayant reçu un schéma MAC restait dans la fourchette cible (médiane 80 036 mcg\*h/l ; intervalle de 78 000 à 88 310 mcg\*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.

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. Un schéma entièrement myéloablatif par busulfan est recommandé (voir rubrique 4.2).

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 = 49) ont reçu le médicament avec une dose médiane (min, max) de 14,3 x 10<sup>6</sup> (4,2 ; 37,2) cellules CD34<sup>+</sup>/kg administrée en perfusion intraveineuse.

#### Résultats d'efficacité intégrés chez les patients PSLI, PSEJ et ESEJ atteints de MLD (N=45)

##### *GMFM et activité de l'ARSA dans les PBMC*

Dans l'étude d'enregistrement de Libmeldy (étude 201222), 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 ( $\geq 2$  ET) de l'activité de l'ARSA résiduelle par rapport aux valeurs avant traitement, mesurée dans les cellules mononuclées du sang périphériques (PBMC) 2 ans après le traitement (voir Effets pharmacodynamiques, figure 1 et tableau 5).

Les données sont présentées pour ces critères d'évaluation à 2, 3 et 5 ans après le traitement pour la population d'efficacité intégrée (n = 45) chez les patients PSLI, PSEJ et ESEJ. 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 ralentissement dans la vitesse de progression de la dysfonction motrice, 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 PSLI traités et les patients LI du même âge non traités provenant de l'étude HN était de 70,5 % à l'année 2, de 82,5 % à l'année 3 et de 81,7 % à l'année 5. La différence moyenne entre les patients PSEJ traités et les patients EJ du même âge non traités était de 45,4 % à l'année 2 et de 49,9 % à l'année 3. Des données limitées étaient disponibles à l'année 5 chez les patients PSEJ. La différence moyenne entre les patients ESEJ traités et les patients EJ du même âge non traités était de 41,3 % à l'année 2 et de 43,8 % à l'année 3. Ces différences de traitement étaient toutes statistiquement significatives 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 ESEJ traités et les patients EJ non traités et appariés selon l'âge à l'année 5 (31,4 % ; p = 0,176).

**Tableau 4**      **Score total de la GMFM (%) à l'année 2, l'année 3 et l'année 5 après le traitement chez les patients PSLI, PSEJ et ESEJ en comparaison avec les données d'histoire naturelle dans une population du même âge et atteinte du même sous-type de maladie (ensemble des données d'efficacité intégrée).**

Années après le traitement	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 HN non traités	
PSLI			
Année 2 <sup>a</sup>	80,1 % (n=17)	9,6 % (n=12)	70,5 % (IC à 95 % : 62,7 – 78,2); p<0,001
Année 3	86,4 % (n=19)	4,0 % (n=9)	82,5 % (IC à 95 % : 75,1 - 89,8); p<0,001).
Année 5	83,3 % (n=10)	1,6 % (n=9)	81,7 % (IC à 95 % : 62,9 – 100,0); p<0,001
PSEJ			
Année 2 <sup>a</sup>	95,2 % (n=10)	49,9 % (n=10)	45,4 % (IC à 95 % : 21,9 – 68,8) ; p=0,002
Année 3	95,4 % (n=10)	45,5 % (n=11)	49,9 % (IC à 95 % : 26,9 – 72,8) ; p<0,001
Année 5	NC (n=1)	NC (n=1)	NC
ESEJ			
Année 2 <sup>a</sup>	75,9 % (n=5)	34,6 % (n=11)	41,3 % (IC à 95% : 2,0 – 80,6) ; p=0,041
Année 3	69,6 % (n=5)	25,8 % (n=10)	43,8 % (IC à 95 % : 4,1 – 83,5) ; p=0,034
Année 5	44,9 % (n=3)	13,6 % (n=7)	31,4 % (IC à 95 % : -23,6 – 86,3) ; p=0,176

<sup>a</sup> 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 ; GMFM : mesure de la fonction motrice globale (gross motor function measurement) ; NC : non calculé ; HN : histoire naturelle.

Une augmentation statistiquement significative de l'activité ARSA dans les PBMC a été observée après la fin du traitement, par comparaison aux taux de référence avant traitement à l'année 2 (46,2 fois plus ; p < 0,001), à l'année 3 (54,7 fois plus ; p < 0,001) et à l'année 5 (43,1 fois plus ; p < 0,001) chez les patients PSLI. Chez les patients PSEJ, une augmentation statistiquement significative de l'activité ARSA dans les PBMC a été observée à l'année 2 (13,4 fois plus ; p < 0,001) et à l'année 3 (26,5 fois plus ; p < 0,001). Des données limitées étaient disponibles à l'année 5 chez les patients PSEJ. Chez les patients ESEJ, une augmentation statistiquement significative de l'activité ARSA dans les PBMC a été observée à l'année 2 (4,7 fois plus ; p = 0,033), à l'année 3 (8,7 fois plus ; p = 0,004) et à l'année 5 (16,6 fois plus ; p = 0,002) (Voir tableau 5).

**Tableau 5**      **Activité de l'ARSA, mesurée dans les PBMC (nmol/mg/h) au départ, 2 ans, 3 ans et 5 ans après traitement chez des patients PSLI, PSEJ et ESEJ (ensemble des données d'efficacité intégrée).**

	Activité de l'ARSA moyenne ajustée dans les PBMC				Facteur de multiplication entre la référence et l'année 2 <sup>a</sup>	Facteur de multiplication entre la référence et l'année 3	Facteur de multiplication entre la référence et l'année 5
	Valeur initiale	Année 2	Année 3	Année 5			
<b>PSLI</b>	25,9 (IC à 95 % : 15,1, 44,3) (n=21)	1 195,7 (IC à 95 % : 652,9, 2 189,7) (n=15)	1 416,9 (IC à 95 % : 782,8, 2 564,3) (n=17)	1 116,5 (IC à 95 % : 543,8, 2 292,5) (n=9)	46,2 (IC à 95 % : 18,0 - 118,5) p<0,001	54,7 (IC à 95 % : 26,9, 111,1) p < 0,001	43,1 (IC à 95 % : 21,4, 86,7) p < 0,001
<b>PSEJ</b>	27,5 (IC à 95 % : 15,5, 48,9) (n=11)	368,0 (IC à 95 % : 200,7, 675,0) (n=10)	730,6 (IC à 95 % : 400,4, 1 333,4) (n=9)	NC (n=0)	13,4 (IC à 95 % : 5,8, 30,8) p < 0,001	26,5 (IC à 95 % : 15,3, 46,1) p < 0,001	NC
<b>ESEJ</b>	26,2 (IC à 95 % : 10,9, 63,3) (n=5)	122,1 (IC à 95 % : 44,1, 338,0) (n= 4)	227,6 (IC à 95 % : 94,3, 549,5) (n=5)	435,1 (IC à 95 % : 129,4, 1 463,3) (n=3)	4,7 (IC à 95 % : 1,2, 18,6) p=0,033	8,7 (IC à 95 % : 2,4, 31,6) p=0,004	16,6 (IC à 95 % : 3,6, 76,6) p=0,002

<sup>a</sup> 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 par interaction visite, sous-type de maladie et sous-type de maladie par interaction visite.  
IC : intervalle de confiance ; NC : non calculé.

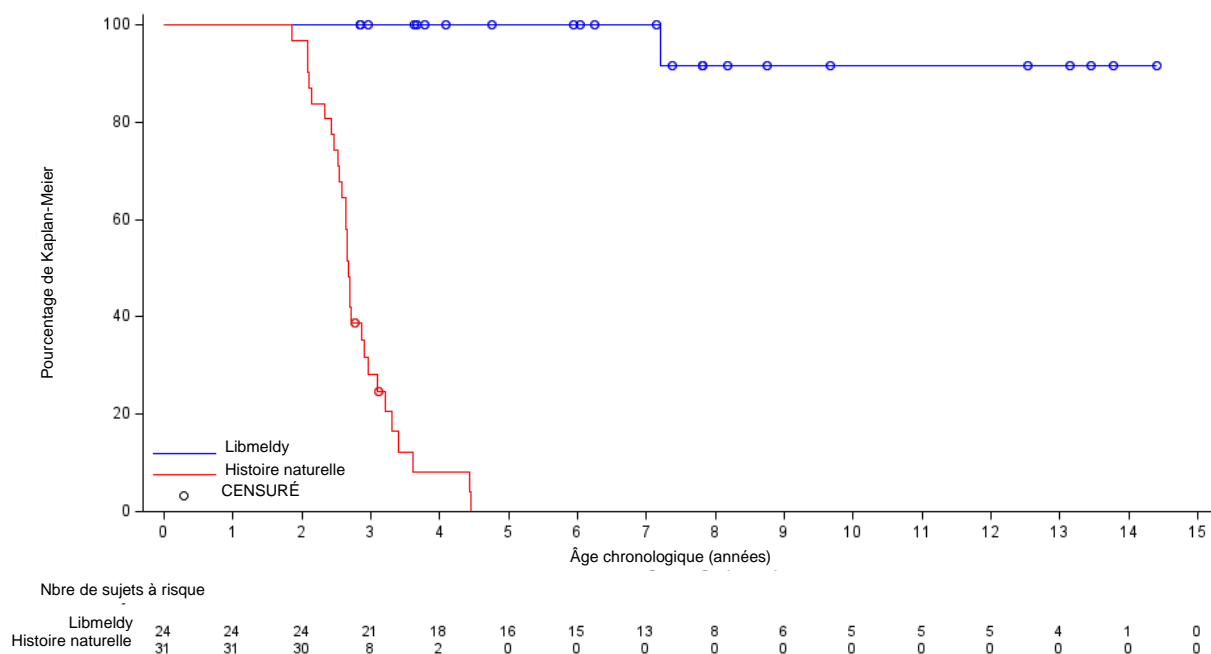
#### *Survie sans trouble moteur sévère*

La détérioration de la fonction motrice globale a également été évaluée à l'aide du critère d'évaluation de la survie sans trouble moteur sévère (intervalle allant de la naissance à la première occurrence d'un GMFC-MLD de niveau 5 ou supérieur ou au décès, selon l'événement qui survient en premier) chez les patients PSLI, PSEJ et ESEJ de l'ensemble des données d'efficacité intégrée (N = 45).

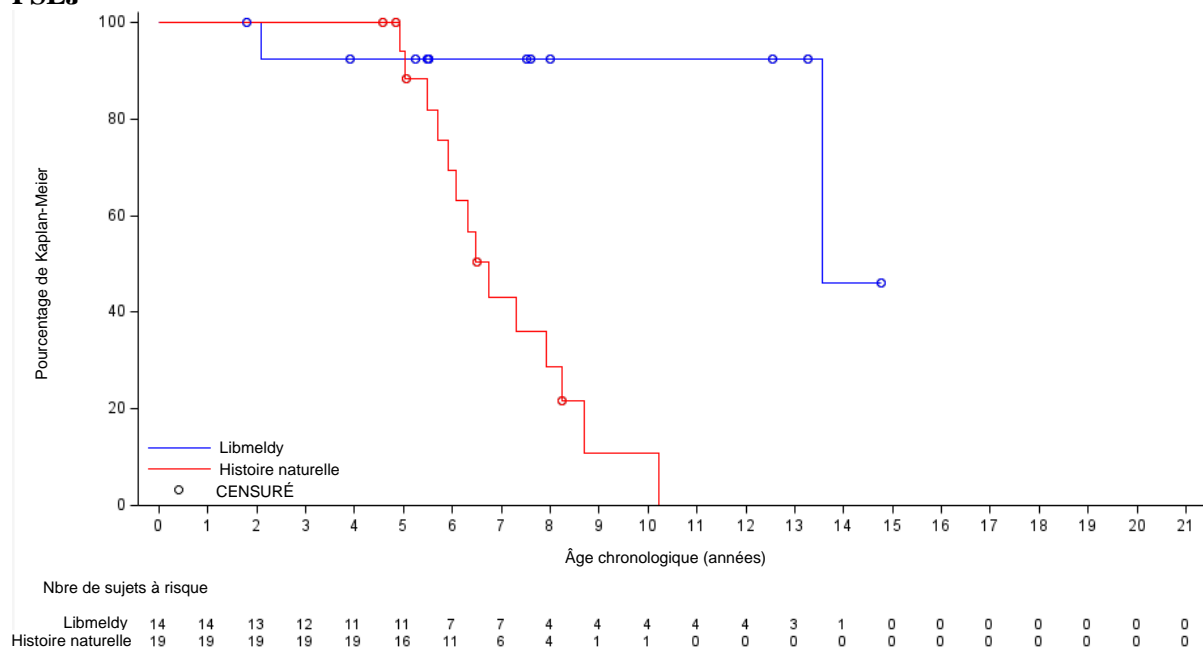
Le risque de troubles moteurs sévères (GMFC-MLD de niveau  $\geq 5$ ) ou de décès a été significativement réduit chez les patients PSLI, PSEJ et ESEJ traités par rapport aux patients HN atteints du même sous-type de LDM (test de log rank non stratifié p < 0,001 [PSLI], p = 0,001 [PSEJ], p < 0,001 [ESEJ]) (voir Figure 2).

**Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans troubles moteurs sévères par traitement chez les patients PSLI, PSEJ et ESEJ traités**

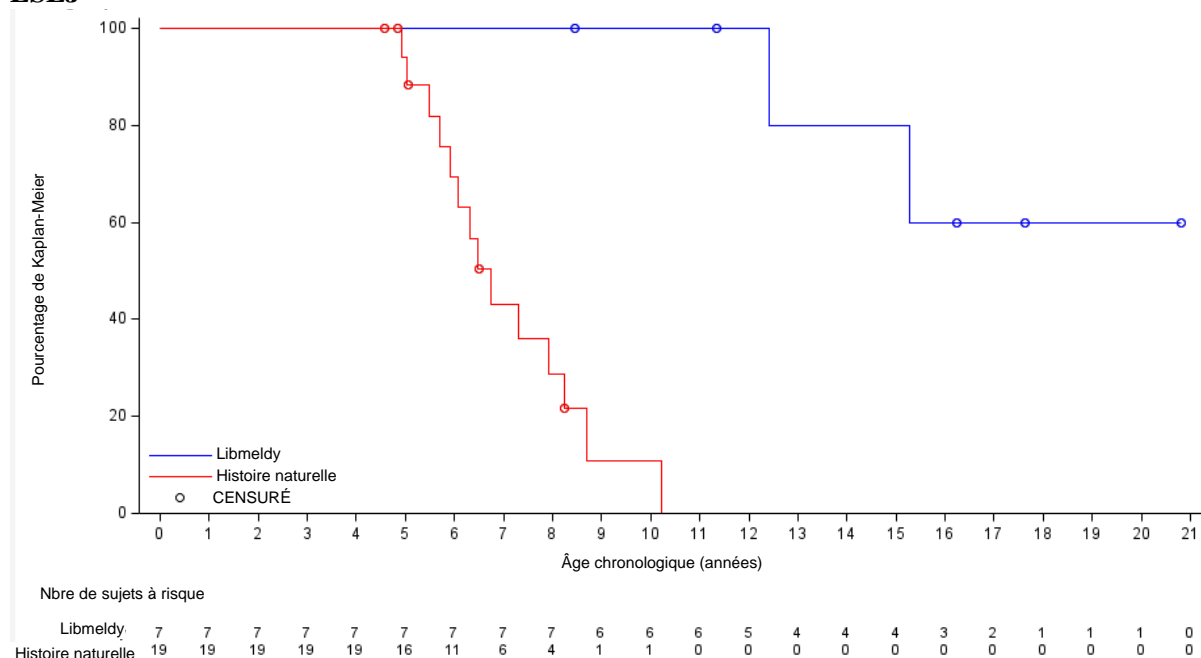
### PSLI



### PSEJ



## ESEJ



La survie sans troubles moteurs sévères est définie comme l'intervalle depuis la naissance jusqu'à la perte de la locomotion et de la possibilité de s'asseoir sans soutien (GMFC-MLD de niveau 5 ou supérieur) ou au décès toutes causes confondues, selon l'événement qui survient en premier, sans quoi le patient est censuré à la dernière date d'évaluation GMFC-MLD.

## Cognition

La cognition a été évaluée dans l'ensemble des données d'efficacité intégrée (N = 45) chez les patients PS LI, PSEJ et ESEJ. La fonction cognitive a été définie comme suit : fonction cognitive normale,  $QI \geq 85$  ; légère atteinte cognitive,  $QI \geq 70$  et  $< 85$  ; atteinte cognitive modérée,  $QI > 55$  et  $< 70$  ; atteinte cognitive sévère,  $QI \leq 55$ . La fonction cognitive a été régulièrement évaluée sur la base du QI de performance (PIQ) ainsi que du QI verbal (VIQ).

Pour le groupe PS LI, les données de 24 patients sont disponibles sur une période médiane de 4,3 ans (intervalle de 0,9 à 13,2 ans) après le traitement. Lors du dernier suivi disponible pour le PIQ, un total de 17/24 patients a obtenu un score  $\geq 85$ , 5/24 patients un score  $\geq 70$  et  $< 85$ , 1/24 un score  $> 55$  et  $< 70$  et 1/24 un score  $\leq 55$ . Lors du dernier suivi disponible pour le VIQ, 14/24 ont obtenu un score  $\geq 85$ , 7/24 un score  $\geq 70$  et  $< 85$  et 3/24 un score  $> 55$  et  $< 70$ , ce qui indique que la majorité des patients PS LI traités présentaient une fonction cognitive normale ou une légère atteinte cognitive. Les patients LI non traités présentaient une atteinte cognitive sévère, la plupart présentant les plus faibles niveaux de cognition.

Pour le groupe PSEJ, les données de 10 patients sont disponibles sur une période médiane de 3,5 ans (intervalle de 1,9 à 9,2 ans) après le traitement. Lors du dernier suivi disponible pour le PIQ, les 10 patients présentaient un score  $\geq 85$ . Lors du dernier suivi disponible pour le VIQ, 9/10 présentaient un score  $\geq 85$ , et 1/10 un score  $\geq 70$  et  $< 85$ , ce qui indiquait que la majorité des patients PSEJ traités avaient une fonction cognitive normale ou une légère atteinte cognitive.

Pour le groupe ESEJ, les données de 5 patients sont disponibles sur une période médiane de 3,5 ans (intervalle de 1,9 à 9,2 ans) après le traitement. Lors du dernier suivi disponible pour le PIQ, 2/5 ont présenté un score  $\geq 85$ , 3/5 un score  $\geq 70$  et  $< 85$ . Lors du dernier suivi disponible pour le VIQ, 1/5 a présenté un score  $\geq 85$ , 2/5 un score  $\geq 70$  et  $< 85$ , et 2/5 un score  $> 55$  et  $< 70$ , ce qui indiquait que la majorité des patients ESEJ traités avaient une fonction cognitive normale ou une légère atteinte cognitive. Les patients EJ non traités présentaient une atteinte cognitive sévère, la plupart présentant les plus faibles niveaux de cognition.

## *Survie globale*

Le risque de décès était significativement réduit chez les patients PSLI par rapport aux patients LI HN (test de log rank non stratifié  $p < 0,001$ ). Les patients PSLI non traités sont décédés et 6 patients sur 24 ont atteint l'âge de 10 ans. À titre de comparaison, 20 patients LI HN sur 31 (65 %) sont décédés et l'âge de décès réel médian de ces patients était de 5,9 ans (intervalle de 3,5 à 13,4 ans).

Le risque de décès des patients EJ traités (PSEJ et ESEJ) était semblable à celui des patients EJ HN (test de log rank non stratifié  $p = 0,976$  [PSEJ],  $p = 0,153$  [ESEJ]). Les patients EJ HN non traités ont tous atteint un état de handicap sévère (voir Figure 2) tandis que les patients EJ traités avec Libmeldy ont maintenu leurs capacités motrices et cognitives.

Un patient PSEJ sur 14 (7 %) est décédé à la suite d'un infarctus ischémique cérébral, qui n'a pas été considéré comme étant lié à Libmeldy.

Il convient de noter que deux autres décès dues à la progression de la maladie ont été enregistrées parmi les patients EJ de l'étude d'enregistrement (étude 201222), qui étaient entrés en phase de progression rapide de la maladie au moment du traitement (voir rubrique suivante). Les deux décès n'ont pas été considérés comme étant liés au traitement par Libmeldy.

### *Patients avec symptômes avancés traités par Libmeldy pendant le développement clinique (N = 4)*

- Un patient LI et 3 patients EJ traités dans le cadre des études cliniques n'ont pas été inclus dans la population d'efficacité intégrée car leur maladie était trop avancée au moment du traitement. Le 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 motrice.
- Trois patients EJ symptomatiques ayant passé le stade symptomatique précoce et étant entrés en phase de progression rapide de la maladie au moment du traitement 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 la mort de deux d'entre eux. Deux des trois patients présentaient une détérioration entre les évaluations de sélection et les évaluations de référence (au début du schéma de conditionnement) et un QI inférieur à 85 (82 et 58) à l'inclusion. Le troisième patient présentait un trouble moteur progressif, des troubles de la parole et plusieurs anomalies neurologiques au moment du traitement.

## Population pédiatrique

Libmeldy a été étudié chez des nourrissons et des enfants âgés de 0,6 à 11,6 ans au moment du traitement.

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 et de cellules filles a néanmoins été étudiée et des preuves de biodistribution dans les tissus hématopoïétiques et les organes cibles de la maladie (y compris le cerveau) ont été observées.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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<sup>+</sup> 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<sup>-/-</sup>, 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<sup>+</sup> 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 la 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 être maintenu en permanence 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

- 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<sup>+</sup> 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.

### 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.
- 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 avant le début de la perfusion, pendant la perfusion et après la perfusion de chaque poche de Libmeldy conformément aux recommandations de l'établissement.
- 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.  
Bargelaan 200,  
2333 CW Leiden,  
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  
Date du dernier renouvellement : 21 novembre 2025

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE 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 MEDICAMENT**

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

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AGC Biologics S.p.A.  
Zambon Scientific Park  
Via Meucci 3  
20091 Bresso (MI)  
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 PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**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 éducationnel suivant :

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

**Le support éducationnel 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 d'oncogenèse 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 la prise de greffe de plaquettes retardée 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
- Information indiquant que le traitement avec Libmeldy doit être instauré avant que la maladie entre en phase de progression rapide
- 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 toute réaction indésirable suspectée 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 toute réaction indésirable suspectée 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 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 réactions 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 ET INTERMÉDIAIRE**  
**CASSETTE MÉTALLIQUE ET SAC DE SUREMBALLAGE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> cellules/mL dispersion pour perfusion  
atidarsagène autotemcel (cellules CD34<sup>+</sup>)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Une population enrichie en cellules CD34<sup>+</sup> 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 par poche de perfusion

Voir la fiche d'information du lot pour connaître le nombre de poches de perfusion et de cellules CD34<sup>+</sup> 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.  
Bargelaan 200,  
2333 CW Leiden,  
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. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

Sans objet.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

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 10<sup>6</sup> cellules/mL dispersion pour perfusion  
atidarsagène autotemcel (cellules CD34<sup>+</sup>)  
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 :  
ID 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<sup>+</sup> par poche pour ce patient.

**6. AUTRE**

Pour usage autologue uniquement.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FICHE D'INFORMATIONS SUR LE LOT (FIL)  
INCLUDE AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN PATIENT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> cellules/mL dispersion pour perfusion

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Une population enrichie en cellules CD34<sup>+</sup> 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 <sup>6</sup> cellules/mL)	Nombre total de cellules CD34 <sup>+</sup> (x 10 <sup>6</sup> )	Date de péremption (JJ-MMM-AAAA)

Nombre total de poches :

Nombre total de cellules CD34<sup>+</sup> (x 10<sup>6</sup>) :

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

\_\_\_\_\_ × 10<sup>6</sup> cellules CD34<sup>+</sup>/kg.

La dose minimale recommandée de Libmeldy est de 3 × 10<sup>6</sup> cellules CD34<sup>+</sup>/kg.

Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 30 × 10<sup>6</sup> cellules CD34<sup>+</sup>/kg ont été administrées.

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

**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 À PORTÉE DE MAIN LORS DE LA PRÉPARATION 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.  
Bargelaan 200,  
2333 CW Leiden,

Pays-Bas

<b>11. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/20/1493/001



## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient ou de l'aidant

### **Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> cellules/mL dispersion pour perfusion atidarsagène autotemcel (cellules CD34<sup>+</sup>)**

▼ 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 le médecin ou l'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 est-il 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 ?
5. Comment conserver Libmeldy
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

##### **Qu'est-ce que Libmeldy ?**

Libmeldy (atidarsagène autotemcel) 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'atidarsagène autotemcel ou 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.
- 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 sa numération plaquettaire.
- 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 un médicament approprié. 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 de test VIH faux positif avec certains tests commerciaux (appelés « tests PCR ou à amplification en chaîne par polymérase ») 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 une infection à mycoplasme.
- Vérifier si votre enfant a été vacciné au cours des 6 dernières 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 à 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 pendant et après la perfusion de chaque poche.

### 3. Comment Libmeldy est administré

Libmeldy sera toujours administré à votre enfant par un médecin dans un centre de traitement qualifié, et ne sera administré qu'une seule fois.

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.

#### Autres médicaments administrés à votre enfant avant Libmeldy

Votre enfant peut recevoir des médicaments appelés **médicaments de mobilisation** et **médicaments de conditionnement** (voir rubrique 4 pour plus d'informations sur les effets indésirables de ces médicaments).

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 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.

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
- aphtes, inflammation de la bouche
- malaise (vomissements)
- augmentation de la taille du foie
- perte de fonction ou diminution de la fonction des ovaires

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

- infections virales ou bactériennes
- infection thoracique (*pneumonie*)
- nez qui coule

- réaction extrême à une infection
- faible nombre de globules rouges (*anémie*) ou blancs
- saignement ou hématomes anormaux - pouvant être causé par un faible taux de plaquettes sanguines, réduisant ainsi la capacité du sang à coaguler
- acidose métabolique, une affection dans laquelle le taux d'acide dans le sang est élevé
- excès de liquide dans l'organisme
- troubles du sommeil
- maux de tête
- infection des organes impliqués dans l'excrétion urinaire (tels que la vessie et les voies urinaires)
- saignements de nez
- douleurs dans la bouche et la gorge
- accumulation de liquide dans l'organisme
- diarrhée
- saignements du tractus digestif
- envie de vomir (*nausée*)
- constipation
- indigestion
- augmentation des enzymes hépatiques (transaminases et aminotransférases) observée dans les analyses sanguines
- diminution des enzymes hépatiques (albumine) observée dans les analyses sanguines
- douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen (ventre) sous les côtes, jaunissement des yeux ou de la peau, gain pondéral rapide, tuméfaction 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*
- exfoliation cutanée
- érythème fessier
- démangeaisons de la peau
- inflammation cutanée
- douleurs dorsales
- douleurs osseuses
- douleur articulaire
- diminution de la production d'urine
- fièvre
- inflammation du tractus digestif
- test positif à *Aspergillus* (champignon pouvant causer une maladie des poumons)

### **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 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.  
Bargelaan 200,  
2333 CW Leiden,  
Pays-Bas

### **Fabricant**

AGC Biologics S.p.A.  
Zambon Scientific Park

Via Meucci 3  
20091 Bresso (MI)  
Italie

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

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://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<sup>+</sup> 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.

### 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.
- 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 avant le début de la perfusion, pendant la perfusion et après la perfusion de chaque poche de Libmeldy selon les recommandations de l'établissement.
- 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.