

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skysona 2 - 30×10^6 cellules/ml, dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Skysona (élivaldogène autotemcel) est une population génétiquement modifiée de cellules autologues enrichie en cellules CD34⁺ qui contient des cellules souches hématopoïétiques (CSH) transduites *ex vivo* avec un vecteur lentiviral (VLV) codant l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) du gène *ABCD1* pour la protéine de l'adrénoleucodystrophie (adrenoleukodystrophy protein, ALDP) humaine.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche pour perfusion spécifique au patient de Skysona contient l'élivaldogène autotemcel à une concentration dépendant du lot de population autologue génétiquement modifiée, enrichie en cellules CD34⁺. Le produit fini est conditionné dans une ou plusieurs poches pour perfusion, qui contiennent une dispersion de 2 à 30×10^6 cellules/ml de population enrichie en cellules CD34⁺ en suspension dans une solution cryoconservatrice. Chaque poche pour perfusion contient environ 20 ml de dispersion pour perfusion.

Les informations quantitatives du médicament concernant la concentration, les cellules CD34⁺ et la dose pour le patient spécifique sont indiquées dans la fiche d'information du lot. La fiche d'information du lot se trouve à l'intérieur du couvercle de la boîte cryogénique utilisée pour le transport de Skysona.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque dose contient 391 - 1564 mg de sodium (présent dans Cryostor CS5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion incolore à blanche ou rouge, contenant des nuances de blanc ou rose, jaune clair et orange.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Skysona est indiqué pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale débutante chez les patients âgés de moins de 18 ans présentant une mutation du gène *ABCD1* et n'ayant pas de donneur de cellules souches hématopoïétiques (CSH) apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Skysona doit être administré dans un centre de traitement qualifié, par un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la greffe de CSH en collaboration avec un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la prise en charge de patients atteints de troubles neurologiques.

Posologie

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

La dose minimale recommandée de Skysona est de 5×10^6 cellules CD34⁺/kg. Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à $38,2 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg ont été administrées.

Mobilisation et aphérèse

Une mobilisation des CSH du patient sera effectuée, suivie d'une aphérèse pour collecter des cellules souches CD34⁺ pour la fabrication du médicament (voir rubrique 5.1 pour la description du schéma de mobilisation utilisé dans les études cliniques).

Le poids du patient lors de la première collecte par aphérèse doit être utilisé pour calculer la dose finale.

Le nombre cible minimum de cellules CD34⁺ à prélever est de 12×10^6 cellules CD34⁺/kg. Si la dose minimale de Skysona de 5×10^6 cellules CD34⁺/kg n'est pas atteinte après la fabrication initiale du médicament, un ou plusieurs cycles supplémentaires de mobilisation et d'aphérèse peuvent être effectués, espacés d'au moins 14 jours, afin d'obtenir davantage de cellules pour compléter la fabrication.

Un prélèvement de secours de cellules souches CD34⁺ d'au moins $1,5 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg est requis. Ces cellules doivent être prélevées chez le patient et être cryoconservées avant le début du conditionnement et la perfusion de Skysona. Le prélèvement de secours pourrait être nécessaire en cas de : 1) détérioration de Skysona après le début du conditionnement, mais avant la perfusion de Skysona, 2) échec primaire de la greffe ou 3) perte du greffon après la perfusion de Skysona (voir rubrique 4.4).

Conditionnement pré-traitement

Le médecin en charge du traitement doit confirmer que le patient est éligible au traitement par Skysona avant l'instauration du conditionnement (voir rubrique 4.4).

Un conditionnement myéloablatif doit être administré avant la perfusion de Skysona (voir rubrique 5.1 pour la description des schémas de conditionnement utilisés dans les études cliniques).

Le conditionnement ne doit pas débiter tant que l'ensemble des poches pour perfusion constituant la dose de Skysona n'ont pas été reçues au centre de traitement et tant que la disponibilité du prélèvement de secours n'est pas confirmée.

Administration de Skysona

Voir Mode d'administration ci-dessous et la rubrique 6.6 pour des détails de l'administration et la manipulation de Skysona.

Après l'administration de Skysona

Tout produit sanguin nécessaire dans les 3 mois suivant la perfusion de Skysona doit être irradié.

Populations particulières

Administration antérieure d'une thérapie génique

Skysona n'a pas été étudié chez des patients traités précédemment par un médicament de thérapie génique. Aucune expérience clinique de plus d'une administration de Skysona pour un même patient n'est disponible.

Insuffisance rénale

Skysona n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'éligibilité au traitement par Skysona des patients avec une insuffisance rénale doit être évaluée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Skysona n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'éligibilité au traitement par Skysona des patients atteints d'insuffisance hépatique doit être évaluée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Patientes

La sécurité et l'efficacité de Skysona chez les patientes n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Skysona chez les enfants âgés de 3 ans ou moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients séropositifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Skysona n'a pas été étudié chez des patients infectés par le VIH-1, le VIH-2, le HTLV-1 et le HTLV-2. Un test sérologique négatif au VIH est nécessaire pour garantir l'acceptation du matériel d'aphérèse pour la fabrication de Skysona. Le matériel d'aphérèse issu de patients positifs pour le VIH ne sera pas accepté pour la fabrication de Skysona.

Mode d'administration

Skysona est destiné à une utilisation intraveineuse uniquement.

Pour des instructions détaillées sur la préparation, l'administration, l'exposition accidentelle et l'élimination de Skysona, voir rubrique 6.6.

À l'issue du protocole de conditionnement, une durée minimale de 48 heures de sevrage doit s'écouler avant la perfusion de Skysona.

Avant la perfusion, il doit être confirmé que les renseignements uniques d'identification du patient figurant sur la/les poche(s) pour perfusion de Skysona correspondent à l'identité du patient. Le nombre total de poches pour perfusion à administrer doit également être confirmé selon la fiche d'information du lot (voir rubrique 4.4).

La perfusion de Skysona doit être réalisée dès que possible et pas plus de 4 heures après décongélation. Chaque poche pour perfusion doit être administrée en moins de 60 minutes. Dans le cas où plusieurs poches pour perfusion sont fournies, toutes les poches pour perfusion doivent être administrées consécutivement. Le volume entier de chaque poche pour perfusion doit être perfusé.

Après la perfusion de Skysona, les procédures standards pour la prise en charge des patients dans le cadre d'une greffe de CSH doivent être suivies.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Les contre-indications aux agents de mobilisation et aux agents de conditionnement 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 cellulaire innovante doivent être appliquées. Afin de garantir la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant 30 ans après la date de péremption du produit.

Usage autologue

Skysona est destiné exclusivement à un usage autologue et ne doit être administré en aucune circonstance à d'autres patients. Skysona ne doit pas être perfusé si les renseignements sur l'étiquette spécifique au patient figurant sur la/les poche(s) pour perfusion, la fiche d'information concernant le lot et la/les cassette(s) métalliques(s) ne correspondent pas au patient prévu.

Médicaments de mobilisation et de conditionnement myéloablatif

Les mises en garde et précautions concernant les agents de mobilisation et les agents de conditionnement doivent être prises en compte.

Réactions d'hypersensibilité

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) présent dans Skysona peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères, notamment une anaphylaxie.

Échec de la greffe, mesuré par la prise de greffe des neutrophiles

Le traitement par Skysona implique la perfusion et la prise de greffe des CSH CD34⁺ qui ont été génétiquement modifiées *ex vivo* avec un vecteur lentiviral (VLV). L'échec de prise de greffe des neutrophiles est un risque à court terme qui peut être potentiellement sévère ; il est défini par 3 numérations absolues des neutrophiles (NAN) consécutives n'atteignant pas ≥ 500 cellules/ μ l, obtenues à différents jours avant le Jour 43 suivant la perfusion de Skysona (voir rubrique 5.1). Les patients qui présentent un échec de prise de greffe des neutrophiles doivent recevoir un traitement de sauvetage par le prélèvement de secours (voir rubrique 4.2).

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent présenter des cytopénies pendant plusieurs mois après le conditionnement et la perfusion de Skysona et des cas de pancytopenie ayant été rapportés. Dans les études cliniques portant sur Skysona, des cytopénies de grade 3 ou plus survenant au-delà du Jour 60 après la perfusion se sont produites chez 26 % des patients et comprenaient une diminution de la numération des plaquettes (13 %), une diminution de la numération des neutrophiles (17 %) et une diminution de l'hémoglobine (2 %). Au-delà de 100 jours après la perfusion, 16 % des patients présentaient une cytopénie de grade 3 ou plus, notamment une diminution de la numération des plaquettes (9 %), une diminution de la numération des neutrophiles (11 %) ; aucun patient ne présentait de diminution de l'hémoglobine de

Grade 3 ou plus (0 %). Il convient de surveiller les numérations sanguines après la perfusion de Skysona et d'évaluer les signes et les symptômes de saignement et d'infection chez les patients.

Risque d'oncogénèse insertionnelle

Aucun cas de mutagenèse insertionnelle médiée par un VLV ayant entraîné une oncogénèse, notamment myélodysplasie, leucémie ou lymphome, associé à Skysona n'a été rapporté. Néanmoins, il existe un risque théorique après traitement par Skysona. Une expansion clonale résultant en une prédominance clonale sans signes cliniques de malignité a été détectée chez certains patients traités par Skysona.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle ou plus fréquente de la myélodysplasie, de la leucémie ou du lymphome (notamment par hémogramme complet) pendant 15 ans après le traitement par Skysona. Si une myélodysplasie, une leucémie ou un lymphome est détecté chez un patient ayant reçu Skysona, des échantillons de sang doivent être prélevés pour l'analyse des sites d'intégration.

Tests sérologiques

Tous les patients doivent faire l'objet de tests pour le VIH-1/2 avant la mobilisation et l'aphérèse pour garantir la validité du matériel d'aphérèse pour la fabrication de Skysona (voir rubrique 4.2).

Utilisation d'antirétroviraux

Les patients ne doivent pas prendre de médicaments antirétroviraux à compter d'au moins un mois avant la mobilisation (voir rubrique 4.5). Si un patient nécessite des antirétroviraux pour la prophylaxie du VIH, le traitement par Skysona, notamment la mobilisation et l'aphérèse des cellules CD34⁺ ainsi que la perfusion de Skysona, doit être reporté jusqu'à ce qu'une infection par le VIH puisse être exclue de manière adéquate selon les directives locales applicables aux tests du VIH.

Interférence avec les tests sérologiques

Il est important de noter que les patients qui ont reçu Skysona sont susceptibles d'avoir un résultat positif au dépistage du VIH par les tests de réaction en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction, PCR) en raison de l'insertion du provirus VLV, ce qui donne lieu à un résultat faux-positif pour le VIH. Par conséquent, pour les patients qui ont reçu Skysona, le dépistage du VIH ne doit pas se faire par PCR.

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

Les patients traités par Skysona ne sont dorénavant plus éligibles au don de sang, d'organes, de tissus ni de cellules pour transplantation. Ces informations sont indiquées dans la notice d'information du patient ainsi que sur la carte d'alerte du patient qui doit être remise au patient.

Après l'administration de Skysona

Aucune donnée ne montre un effet du traitement par Skysona sur l'insuffisance surrénale liée à l'ALD. Le traitement substitutif doit se poursuivre.

Les patients doivent être inclus dans une étude de registre et seront suivis dans le registre afin de mieux comprendre la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme de Skysona.

Teneur en sodium

Ce médicament contient entre 391 et 1564 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 20 à 78 % de l'apport alimentaire 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

Les patients ne doivent pas prendre de médicaments antirétroviraux à compter d'au moins un mois avant la mobilisation et jusqu'à au moins la fin de l'aphérese (voir rubrique 4.4).

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que Skysona interagisse avec la famille d'enzymes hépatiques du cytochrome P450 ou les transporteurs de médicaments.

Vaccins vivants

La tolérance de la vaccination par des vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Skysona n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée au cours des 6 semaines précédant le début du conditionnement myéloablatif et jusqu'au rétablissement hématologique après le traitement par Skysona.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraceptions masculine et féminine

Les données d'exposition sont insuffisantes pour permettre d'établir des recommandations précises quant à la durée de la contraception après le traitement par Skysona. Les femmes en âge de procréer et les hommes en âge de concevoir et leurs partenaires féminines doivent utiliser une méthode de contraception efficace (dispositif intra-utérin ou association des contraceptions hormonale et mécanique) dès le début de la mobilisation et jusqu'à au moins 6 mois après l'administration de Skysona. Le résumé des caractéristiques du produit des agents de conditionnement doit être consulté pour toute information sur la nécessité d'avoir recours à une contraception efficace chez les patients qui reçoivent un conditionnement.

Il convient de disposer d'un test de grossesse sérique négatif chez les femmes en âge de procréer avant le début de la mobilisation et à nouveau, avant les procédures de conditionnement et avant l'administration du médicament.

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'exposition pendant la grossesse.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement embryonnaire n'a été réalisée avec Skysona. Skysona ne doit pas être utilisé pendant la grossesse en raison du conditionnement (voir rubrique 4.3). On ignore si les cellules transduites par Skysona peuvent être transférées *in utero* au fœtus. Une grossesse après le traitement par Skysona doit être discutée avec le médecin traitant.

La transmission à la lignée germinale du VLV qui code un ADNc du gène *ABCD1* pour l'ALDP humaine après traitement par Skysona est improbable ; par conséquent la probabilité qu'un descendant présente une expression somatique générale du vecteur lentiviral qui code un ADNc du gène *ABCD1* pour l'ALDP humaine est considérée comme négligeable.

Allaitement

On ne sait pas si Skysona est excrété dans le lait maternel. L'effet de l'administration de Skysona sur les enfants allaités, suite à l'administration du produit à la mère, n'a pas été étudié.

Skysona ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant les effets de Skysona sur la fertilité humaine. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans les études menées chez l'animal. Des données sont disponibles sur le risque d'infertilité en lien avec le conditionnement. Il est donc conseillé d'envisager une cryopréservation du sperme ou des ovules avant le traitement.

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

Skysona n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'effet des agents de mobilisation et des agents de conditionnement sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ou à effectuer des activités telles le cyclisme ou la pratique du skate-board doit être pris en compte.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de Skysona a été évaluée chez 51 patients atteints d'adrenoleucodystrophie cérébrale (CALD) dans les études ALD-102, ALD-104 et LTF-304 (voir rubrique 5.1). L'effet indésirable le plus grave attribué à Skysona a été la pancytopenie (3,9 %). Étant donnée la petite population de patients et la taille des cohortes, les effets indésirables dans le tableau ci-dessous ne présentent pas un aperçu exhaustif de la nature et de la fréquence de ces événements. Des informations liées aux critères d'évaluation de la sécurité d'emploi utilisés dans les études sont fournies à la rubrique 5.1.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme étant : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les Tableaux 1, 2 et 3 dressent la liste des effets indésirables attribués à la mobilisation et à l'aphérèse, au conditionnement et à Skysona, respectivement, survenus chez des patients atteints de CALD dans les études cliniques portant sur Skysona.

Tableau 1 Effets indésirables attribués à la mobilisation et l'aphérèse

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopenie, anémie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Hypomagnésémie
Affections du système nerveux		Maux de tête
Affections vasculaires		Hypertension
Affections gastro-intestinales		Vomissements, nausées, paresthésie orale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur osseuse, douleur aux extrémités
Investigations		Diminution de l'hémoglobine

Tableau 2 Effets indésirables attribués au conditionnement

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Bactériémie à <i>Pseudomonas</i> , bactériémie, bactériémie à streptocoques, pneumonie, infection bactérienne, infection liée à un dispositif médical, entérocolite infectieuse, gastroentérite virale, candidose buccale, otite moyenne, pharyngite à streptocoques, infection par le virus respiratoire syncytial, infection par un rhinovirus, sinusite, infection cutanée, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, folliculite, candidose anale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, leucopénie, lymphopénie	Douleur ganglionnaire
Affections endocriniennes		Insuffisance surrénale, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Affections du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hypomagnésémie, perte d'appétit, hypophosphatémie	Hypoglycémie, rétention de fluides, hyponatrémie
Affections psychiatriques		Aversion, insomnie
Affections du système nerveux	Maux de tête	Perte sensorielle, tremblements, hyporéflexie
Affections oculaires		Hémorragie conjonctivale
Affections cardiaques		Bradycardie, tachycardie sinusale, tachycardie
Affections vasculaires	Hypertension	Pétéchies
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Hypoxie, tachypnée, toux, douleur oropharyngée, rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	Stomatite, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, constipation, nausées	Gastrite, inflammation gastro-intestinale, fissure anale, proctite, prurit anal, dyspepsie, douleur buccale, proctalgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, hyperpigmentation de la peau	Éruption pustuleuse, exfoliation cutanée, érythème fessier, éruption médicamenteuse, sécheresse cutanée, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse

Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie, incontinence, incontinence urinaire, dysurie, douleur des voies urinaires
Affections des organes de reproduction et du sein		Douleur pénienne, ulcère du scrotum
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Œdème du visage, inflammation des muqueuses, fatigue
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase	Sang occulte positif, test d'adénovirus positif, augmentation du rapport normalisé international, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, immunoglobulines G sanguines diminuées, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine, élévation de la protéine C réactive, perte de poids, prise de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction allergique à la transfusion

Tableau 3 Effets indésirables attribués à Skysona

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Cystite virale
Affections hématologiques et du système lymphatique		Pancytopénie
Affections gastro-intestinales		Vomissements

Description de certains effets indésirables

Reconstitution hématopoïétique

Deux réactions graves de pancytopénie, apparues après la prise de greffe des neutrophiles, se sont produites chez deux patients. Les deux patients présentaient un retard de reconstitution hématopoïétique nécessitant un soutien prolongé par transfusions de sang et de plaquettes ainsi que par des facteurs de croissance (G-CSF et eltrombopag). Un patient présentait une infection intercurrente par un parvovirus. Les deux événements étaient en cours au moins 18 mois après la perfusion de Skysona.

Réactions liées à la perfusion

Un vomissement s'est produit chez deux patients le jour de la perfusion, potentiellement lié à l'agent de cryoconservation. Une prémédication peut être utilisée à la discrétion du médecin.

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 provenant d'études cliniques n'est disponible concernant un surdosage de Skysona.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Skysona ajoute des copies fonctionnelles d'ADNc du gène *ABCD1* dans les CSH du patient par transduction de cellules CD34⁺ autologues avec le VLV Lenti-D. Après la perfusion de Skysona, les CSH CD34⁺ transduites colonisent la moelle osseuse et se différencient en plusieurs lignées cellulaires, y compris les monocytes (CD14⁺) qui migrent vers le cerveau où l'on pense qu'ils se différencient en macrophages et en cellules microgliales cérébrales capables de produire l'ALDP fonctionnelle. Cette protéine fonctionnelle permet alors la dégradation dans le cerveau des acides gras à très longue chaîne (AGTLC), phénomène qui à son tour permet de stabiliser la maladie en évitant inflammation et démyélinisation ultérieures. Toutefois, il n'est pas anticipé que le traitement par Skysona affecte les autres manifestations de l'ALD, notamment l'insuffisance surrénale. L'impact du traitement par Skysona sur l'adrénomyélonéuropathie n'a pas été étudié. Après une prise de greffe réussie des cellules génétiquement modifiées, il est attendu que l'expression de l'ALDP soit durable à vie.

Effets pharmacodynamiques

Un mois après le traitement par Skysona, tous les patients évaluable dans l'étude ALD-102 (N = 25) ont produit de l'ALDP dans leurs cellules CD14⁺ du sang périphérique avec un nombre médian (min, max) de cellules CD14⁺ positives à l'ALDP de 29,50 % (8,20 %, 49,65 %), démontrant ainsi l'expression précoce du transgène. Chez les patients ayant eu au moins 6 mois de suivi, la proportion de cellules CD14⁺ ALDP⁺ a généralement légèrement diminué après la perfusion de Skysona et s'est stabilisée vers le Mois 6. Les patients présentaient un pourcentage médian (min, max) de cellules CD14⁺ positives à l'ALDP de 22,20 % (2,00 % ; 71,40 %) au Mois 6 dans l'étude ALD-102 (N = 27). Le pourcentage de cellules CD14⁺ ALDP⁺ dans le sang périphérique restait généralement stable jusqu'au Mois 24 avec un pourcentage médian (min, max) de 16,90 % (5,80 %, 44,60 %) dans l'étude ALD-102 (N = 26). Le pourcentage de cellules CD14⁺ ALDP⁺ est resté stable au dernier suivi au Mois 60, ce qui démontre l'expression à long terme de l'ALDP transgénique dans la descendance des cellules souches hématopoïétiques.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Skysona ont été évaluées dans une étude en ouvert, mono-bras chez des patients atteints de CALD (ALD-102 ; N = 32). Elles ont été ensuite comparées à l'efficacité et à la sécurité d'emploi d'une allogreffe de CSH chez des patients atteints de CALD dans une étude comparative contemporaine (ALD-103 ; N = 59). Tous les patients qui ont terminé ou arrêté l'étude ALD-102 ont été invités à participer à une étude de suivi à long terme, LTF-304.

L'inclusion dans l'étude ALD-102 est terminée et 32 patients ont été inclus et traités ; 30 patients sont évaluable pour le critère principal d'évaluation de l'efficacité au Mois 24.

En outre, une deuxième étude en ouvert, mono-bras (ALD-104 ; N = 19) est en cours ; aucun patient n'a atteint le point temporel d'évaluation à Mois 24 et n'est donc inclus dans l'analyse de l'efficacité.

Mobilisation et apherese

Tous les patients ont reçu une dose médiane de 10 µg/kg de G-CSF pendant un minimum de 4 jours pour mobiliser les cellules souches avant la procédure d'aphérese.

Dans l'étude ALD-102, les patients ont été évalués le matin du lendemain de la 4^e dose de G-CSF. Si le nombre de cellules CD34⁺ dans le sang périphérique était < 50 cellules/µl, une 5^e dose de G-CSF était administrée, ainsi que du plérixafor à une dose de 0,24 mg/kg de poids corporel, environ 10 heures avant l'aphérese du lendemain. Le plérixafor pouvait être administré quotidiennement pendant une durée maximale de 4 jours. Onze des 32 patients (34,4 %) de l'étude ALD-102 ont reçu du plérixafor.

Pour tous les patients, un cycle de mobilisation et d'aphérese a été suffisant pour recueillir le nombre minimum de cellules CD34⁺ pour préparer Skysona.

Conditionnement pré-traitement

Dans l'étude ALD-102, 32 patients ont reçu du busulfan dosé selon la pharmacocinétique en association avec du cyclophosphamide avant le traitement par Skysona. Le busulfan a été administré avec une ASC cumulée recommandée de 17 000 à 21 000 µmol*min/l sur 4 jours de conditionnement. Pendant 4 jours, pour les patients ≤ 12 kg, la dose de busulfan était de 1,1 mg/kg/dose IV toutes les 6 heures et pour les patients > 12 kg, la dose de busulfan était de 0,8 mg/kg/dose IV toutes les 6 heures. Des ajustements posologiques du busulfan ont été effectués, si nécessaire, en fonction du monitoring pharmacocinétique. Les patients ont reçu une prophylaxie anti-convulsions, antifongique et antibiotique conformément aux recommandations du centre de traitement. La dose recommandée de cyclophosphamide était de 50 mg/kg/jour. La dose médiane quotidienne (min ; max) de busulfan était de 3,5 (2,8 ; 4,2) mg/kg/jour (N = 31) et l'ASC médiane (min, max) quotidienne estimée était de 4 729 (4 039 ; 5 041) µmol*min/l/jour (N = 31).

Dans l'étude ALD-104, 19 patients ont reçu du busulfan dosé selon la pharmacocinétique en association avec de la fludarabine avant le traitement par Skysona.

Administration de Skysona

Tous les patients ont reçu Skysona avec une dose médiane (min ; max) de 11,78 (5,0 ; 38,2) × 10⁶ cellules CD34⁺/kg par perfusion intraveineuse (N = 51).

Après l'administration de Skysona

Dans l'étude ALD-102, après le traitement par Skysona, les patients ont reçu du G-CSF à la discrétion de l'investigateur conformément à la pratique du centre de traitement. Parmi les 32 patients traités, 24 ont reçu du G-CSF après le traitement par Skysona.

Dans l'étude ALD-104, les patients devaient recevoir du G-CSF à partir du Jour 5 après le traitement par Skysona.

Étude ALD-102

L'étude ALD-102 était une étude sur 24 mois, en ouvert, mono-bras, qui a inclus au total 32 patients atteints de CALD traités par Skysona. Dans l'étude ALD-102, un CALD précoce est défini par un score de Loes ≥ 0,5 et ≤ 9, un rehaussement des lésions démyélinisantes au gadolinium sur l'IRM et un score de fonction neurologique (NFS) ≤ 1, indiquant des atteintes limitées de la fonction neurologique. Les patients étaient exclus de l'étude ALD-102 s'ils avaient un donneur de CSH apparenté HLA compatible disponible et volontaire. L'âge médian (min ; max) lors de la perfusion de Skysona était de

6,0 (4 ; 14) ans, 100 % des patients étaient des garçons et 46,9 % étaient blancs/caucasiens. Le score de Loes médian (min ; max) à l'inclusion était de 2,00 (1,0 ; 9,0). Parmi les 32 patients, 31 avaient un score NFS de 0 et un avait un score NFS de 1 à l'inclusion. Tous les patients ayant terminé l'étude ALD-102 ont été inclus dans l'étude LTF-304 de suivi à long terme. La durée médiane (min ; max) de suivi était de 38,59 (13,4 ; 82,7) mois.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients qui ne présentaient aucun des 6 déficits fonctionnels majeurs (MFD), étaient en vie, n'avaient pas reçu de deuxième allogreffe de CSH ou d'administration de cellules de secours et n'avaient pas été retirés de l'étude ou perdus de vue pour le suivi au Mois 24 (c'est-à-dire survie sans MFD au Mois 24). Les 6 MFD sont les suivants : perte de communication, cécité corticale, alimentation par sonde, incontinence totale, dépendance au fauteuil roulant et perte totale des mouvements volontaires.

L'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité défini comme la survie sans MFD au Mois 24, a été menée lorsque 30 patients ont été évaluable. Vingt-sept patients sur 30 (90 %, IC à 95 % : 73,5 ; 97,9) étaient vivants sans MFD au Mois 24, avec une limite inférieure de l'IC à 95 % supérieure à la référence cliniquement significative (taux de survie sans MFD au Mois 24 de 50 %). Ce résultat indique que le traitement par Skysona apporte des bénéfices cliniquement significatifs en préservant la fonction motrice et la capacité de communication, et améliore la survie par rapport aux patients non traités, à un stade précoce de la maladie cérébrale.

Une étude comparative contemporaine a été menée chez 59 patients atteints de CALD traités par allogreffe de CSH (population d'analyse de la sécurité d'emploi de l'étude ALD-103). Un sous-groupe de 27 patients (population d'analyse de l'efficacité de l'étude ALD-103) a été apparié à la population de l'étude ALD-102 sur le score de Loes, la présence d'un relèvement de contraste et le score NFS à l'inclusion. Cette population a encore été divisée entre les patients ayant reçu une allogreffe de CSH d'un donneur apparenté HLA compatible (N = 10 ; population d'analyse de l'efficacité avec donneur apparenté compatible [MSD] de l'étude ALD-103) et les patients ayant reçu une allogreffe de CSH d'une autre source de donneur, c'est-à-dire un donneur non apparenté et/ou partiellement compatible (N = 17 ; population d'analyse de l'efficacité sans MSD de l'étude ALD-103).

La survie sans MFD en fonction du temps et la survie globale ont été analysées chez les 32 patients de l'étude ALD-102 et comparées à celles de 17 patients traités par allogreffe de CSH dans la population d'analyse de l'efficacité de l'étude ALD-103 (sans MSD). Les résultats sont présentés dans le Tableau 4 et sur la Figure 1.

Skysona a montré un effet durable sur la survie sans MFD, la plupart des patients (26/27, 96,3 %) ayant été inclus dans l'étude LTF-304 étaient toujours vivants et restaient sans MFD jusqu'à leur dernier suivi dans l'étude, avec notamment 14 patients avec 5 ans ou plus de suivi. Un patient a refusé le suivi ultérieur.

Tableau 4. Critères d'évaluation de l'efficacité

	ALD-102 Traités par Skysona^a (N = 32)	ALD-103 Population d'analyse de l'efficacité d'une allogreffe de CSH^b (N = 27)	ALD-103 Population d'analyse de l'efficacité d'une allogreffe de CSH^c (sans MSD) (N = 17)	ALD-103 Population d'analyse de l'efficacité d'une allogreffe CSH^d avec MSD (N = 10)
Proportion de survie sans MFD au Mois 24				
Patients évaluables ^f	23	18	9	9
n	27	14	6	8
%	90,0 %	77,8 %	66,7 %	88,9 %
[IC à 95 %]	[73,5 ; 97,9]	[52,4 ; 93,6]	[29,9 ; 92,5]	[51,8 ; 99,7]
Nombre de patients avec événements jusqu'au Mois 24^g				
n	3	8	6	2
%	9,4 %	29,6 %	35,3 %	20,0 %
Nombre de patients survivants jusqu'au mois 24^h				
n	31	22	14	8
%	96,6 %	86,2 %	86,3 %	88,9 %
[IC à 95 %]	[77,9 ; 99,5]	[62,6 ; 95,4]	[54,7 ; 96,5]	[43,3 ; 98,4]

^a Les critères d'inclusion comprenaient des taux élevés d'AGTLC, un score de Loes entre 0,5 et 9 (inclus), un rehaussement des lésions démyélinisantes au gadolinium à l'IRM, un score NFS ≤ 1 et l'absence de donneur de CSH apparenté HLA compatible disponible et volontaire

^b Appariée sur la population de l'étude ALD-102 pour le score de Loes, la présence d'un rehaussement de contraste et le score NFS à l'inclusion

^c Appariée sur la population de l'étude ALD-102 pour le score de Loes, la présence d'un rehaussement de contraste, le score NFS à l'inclusion, et l'absence de donneur de CSH apparenté HLA compatible disponible et volontaire

^d Appariée sur la population de l'étude ALD-102 pour le score de Loes, la présence d'un rehaussement de contraste, le score NFS à l'inclusion et la présence d'un donneur de CSH apparenté HLA compatible

^e Critère principal d'évaluation de l'efficacité ; proportion de patients vivants sans événement au Mois 24, comprenant le décès, MFD, l'administration de cellules de secours ou une allogreffe de CSH ultérieure

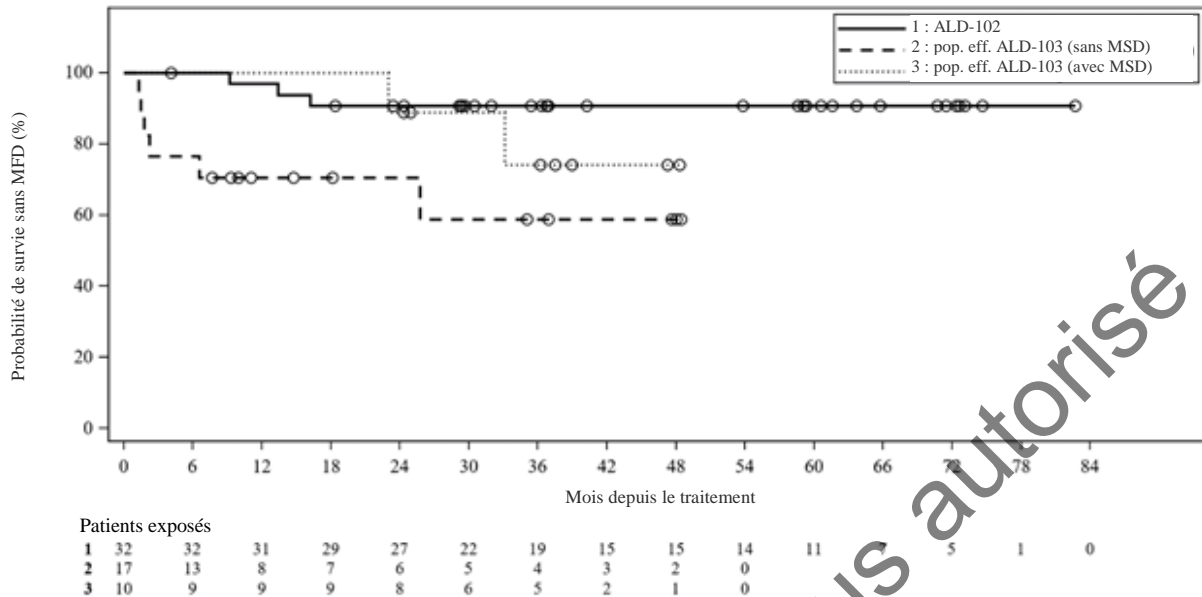
^f ALD-102 et ALD-103 : les sujets évaluables au mois 24 pour la survie sans MFD sont définis comme étant les sujets traités, ayant été suivis pendant 24 mois, ou ayant effectué la visite du Mois 24, ou ayant arrêté l'étude (quelle qu'en soit la raison, y compris le décès), mais qui auraient été suivis pendant 24 mois s'ils étaient restés dans l'étude, au moment de l'arrêt du recueil de données pour ces analyses

^g Analyse Kaplan-Meier du temps avant événement : comprend le décès, les MFD, l'administration ultérieure des CSH de secours ou une allogreffe de CSH

^h Analyse Kaplan-Meier du temps avant événement : ne comprend que le décès

MSD = donneur apparenté compatible ; NMSD = donneur non apparenté et/ou partiellement compatible

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans MFD pour ALD-102 (population traitée par Skysona) et la population d'étude de l'efficacité de l'étude ALD-103 (sans MSD et avec MSD)



Le score de fonction neurologique (NFS) a été utilisé comme critère d'évaluation secondaire pour évaluer 15 domaines de la fonction neurologique ; son score total maximal est de 25. Un score de 0 indique l'absence d'anomalie dans les domaines évalués de la fonction neurologique. À l'inclusion, les patients devaient présenter un score NFS ≤ 1 . Dans l'étude ALD-102, 26 des 28 patients évaluable ont maintenu un score NFS ≤ 1 jusqu'au Mois 24, et 24 de ces patients n'ont présenté aucun changement de leur score NFS, ce qui montre le maintien de la fonction neurologique chez la majorité des patients. La majorité des patients de l'étude ALD-102 ont conservé une fonction cognitive (QI, notamment sous-mesures de la performance de QI) dans la plage normale (100 ± 15 points), avec un déclin minimal et avec une stabilisation au Mois 24. Un petit sous-groupe de patients qui avaient des scores de Loes plus élevés à l'inclusion, a eu tendance à avoir un résultat moins favorable.

Le critère principal d'évaluation de la sécurité d'emploi, la proportion de patients évaluable ayant présenté une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë (grade > 2) ou chronique dans l'étude ALD-102 par rapport à l'étude ALD-103 jusqu'au Mois 24, était de 0 vs 52 %.

La proportion de tous les patients qui ont présenté une maladie du GVH sévère (\geq Grade II) ou chronique dans ALD-102/ALD-104 vs ALD-103 est résumée au Tableau 5.

Tableau 5. Maladie du greffon contre l'hôte

	Traités par Skysona		Allogreffe de CSH
	ALD-102 (N = 32)	ALD-102/104 (N = 51)	ALD-103 Population d'étude de la sécurité d'emploi ^a (N = 59)
GVH aiguë (grade ≥ 2) ou chronique			
n	0	0	26
%	0 %	0 %	44,1 %
[IC à 95 %]	[0,0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[31,2, 57,6]
GVH aiguë (grade ≥ 2)			
n	0	0	15
%	0 %	0 %	25,4 %
[IC à 95 %]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[15,0, 38,4]
GVH chronique			
n	0	0	14
%	0 %	0 %	23,7 %
[IC à 95 %]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[13,6, 36,6]

^a Pour les observations censurées de la population de la sécurité d'emploi de l'étude ALD-103, il a été supposé qu'aucune maladie GVH n'a été observée dans aucune catégorie

La prise de greffe des neutrophiles a été surveillée en tant que critère secondaire d'évaluation et était définie comme l'obtention de 3 numérations absolues des neutrophiles (NAN) consécutives ≥ 500 cellules/μl, obtenues à différents jours avant le Jour 43 suivant la perfusion de Skysona. Dans les études cliniques, la prise de greffe des neutrophiles s'est produite en médiane (min ; max) le Jour 13 (11 ; 41) après la perfusion de Skysona (voir rubrique 4.4) (N = 32, ALD-102 ; N = 17, ALD-104) par comparaison au Jour 17 (12, 36) dans l'étude ALD-103 (N = 53).

Aucun échec primaire ou secondaire de prise de greffe des neutrophiles n'a été observé chez les patients dans les études ALD-102/ALD-104 (N = 51) par rapport à 10 patients sur 59 (16,9 %) dans l'étude ALD-103.

La prise de greffe des plaquettes a été surveillée en tant que critère secondaire d'évaluation et était définie comme l'obtention de 3 numérations des plaquettes consécutives sans transfusion ≥ 20 × 10⁹ cellules/l, obtenues à différents jours après la perfusion de Skysona, sans aucune transfusion de plaquettes administrée pendant la période d'évaluation et dans les 7 jours précédents. Dans les études cliniques, la prise de greffe des plaquettes est survenue en médiane (min ; max) le Jour 32 (14 ; 108) après la perfusion de Skysona (N = 32, ALD-102 ; N = 15, ALD-104) par comparaison au Jour 36 (13, 67) dans ALD-103 (N = 47).

Aucun patient n'a présenté de mortalité liée à la transplantation (TRM), un critère secondaire d'évaluation, 100 jours ou 365 jours après la greffe dans les études ALD-102 et ALD-104. En revanche, 2 patients sur 59 (3,4 %) ont présenté un TRM à 100 jours et 8 patients sur 59 (13,6 %) ont présenté un TRM à 365 jours après la greffe dans la population d'analyse de la sécurité d'emploi de l'étude ALD-103.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Skysona est un médicament de thérapie génique autologue composé de cellules autologues qui ont été génétiquement modifiées *ex vivo*. En raison de la nature de Skysona, les études conventionnelles sur la pharmacocinétique, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ne sont pas pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude conventionnelle de mutagénicité, de cancérogénicité et de toxicité de la reproduction et du développement n'a été menée.

La pharmacologie, la toxicologie et la génotoxicité du VLV Lenti-D utilisé pour la transduction ont été évaluées *in vitro* et *in vivo*. Un test d'immortalisation *in vitro*, réalisé avec des cellules de moelle osseuse de souris transduites par le VLV Lenti-D, a montré un potentiel mutagène largement inférieur à celui observé avec les vecteurs contrôles positifs. Une analyse, pré-transplantation, des sites d'intégration au sein des CSH CD34⁺ humaines transduites par le VLV Lenti-D a démontré un profil d'intégration attendu du VLV auto-inactivant, sans préférence d'insertion au sein ou à proximité de gènes impliqués dans la cancérogenèse.

Une étude pivotale combinée, conforme aux BPL, de toxicité, de génotoxicité et de biodistribution conduite sur des CSH CD34⁺ de sang périphérique mobilisées et transduites par le VLV Lenti-D a été menée chez des souris immunodéficientes ayant fait l'objet d'une myéloablation. Aucun signe de toxicité, de génotoxicité (mutagenèse insertionnelle entraînant des mutations oncogènes) ou d'oncogenèse (tumorigénicité) liée à l'intégration du VLV Lenti-D n'a été observé. L'analyse des sites d'intégration dans les cellules de moelle osseuse après la greffe n'a pas montré d'intégration préférentielle à proximité ou au sein de gènes associés au cancer. Une étude additionnelle conduite avec des cellules CSH CD34⁺ humaines transduites avec le VLV Lenti-D, administrées à des souris immunodéficientes ayant fait l'objet d'une myéloablation, a démontré une prise de greffe de cellules microgliales d'origine humaine dans les tissus du cerveau, sans observation de toxicité ni tumorigénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cryostor CS5

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 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C)

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans la phase vapeur d'azote liquide à ≤ -140 °C jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration.

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

Ne pas recongeler après décongélation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Environ 20 ml dans une/des poches pour perfusion en fluoroéthylènepropylène, chacune emballée dans une sur-pochette transparente à l'intérieur d'une cassette métallique.

Skysona est expédié du site de fabrication au lieu de stockage du centre de perfusion dans un conteneur pour cryoconservation, qui peut contenir plusieurs cassettes métalliques destinées à un seul patient. Chaque cassette métallique contient une seule poche pour perfusion de Skysona. Un lot de médicament peut être conditionné dans une ou deux poches de 20 ml, selon le nombre total de cellules présentes. Plusieurs lots peuvent être administrés au patient sous la forme d'une dose unique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'irradiation pourrait entraîner l'inactivation du produit.

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

- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé qui manipulent Skysona doivent prendre des précautions adéquates (port de gants, vêtements de protection et protection oculaire) afin d'éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.
- Maintenir la/les poche(s) pour perfusion dans la/les cassette(s) métallique(s) et les conserver dans la phase vapeur d'azote liquide à ≤ -140 °C jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration.

Préparation de la perfusion

- Retirer chaque cassette métallique du récipient de stockage dans l'azote liquide et retirer chaque poche pour perfusion de la cassette métallique.
- Vérifier que « Skysona » est bien imprimé sur la/les poche(s) de perfusion.
- Vérifier que l'identité du patient correspond aux renseignements uniques d'identification du patient indiqués sur la/les poche(s) pour perfusion de Skysona et sur la fiche d'information du lot. Skysona est destiné uniquement à un usage autologue. Ne pas perfuser Skysona si les renseignements du patient indiqués sur l'étiquette de la poche pour perfusion ne correspondent pas au patient à traiter.
- Comptabiliser toutes les poches pour perfusion et vérifier, à l'aide de la fiche d'information du lot, que la date de péremption n'est pas dépassée pour chaque poche.
- Inspecter l'intégrité de chaque poche pour perfusion avant la décongélation et la perfusion. Si une poche pour perfusion est endommagée, suivre les recommandations locales pour la manipulation des déchets de matières d'origine humaine et contacter bluebird bio immédiatement.

Décongélation

- Si plusieurs poches pour perfusion sont fournies, décongeler et administrer chaque poche pour perfusion intégralement avant de procéder à la décongélation de la poche pour perfusion suivante.
- Ne pas prélever, altérer, irradier ni recongeler le médicament.
- Décongeler Skysona à 37 °C au bain-marie ou dans un bain sec. La décongélation de chaque poche pour perfusion prend environ 2 à 4 minutes. Ne pas décongeler trop longtemps le médicament. Ne pas laisser le médicament sans surveillance et ne pas immerger les ports de perfusion, en cas de décongélation au bain-marie.
- Une fois décongelé, mélanger le médicament délicatement en massant la poche pour perfusion jusqu'à ce que l'ensemble de son contenu soit homogène.

Administration

- Dégager le port stérile de la poche pour perfusion en retirant la languette de protection qui recouvre le port.
- Accéder à la poche pour perfusion du médicament et perfuser, conformément aux procédures standard du centre de traitement pour l'administration des produits de thérapie cellulaire. Ne pas utiliser de filtre sanguin intégré ni de pompe à perfusion.
- Perfuser Skysona dès que possible et conserver pendant une durée ne dépassant pas 4 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C) après la décongélation.
- Administrer chaque poche de perfusion de Skysona par perfusion intraveineuse sur une durée de moins de 60 minutes.
- Rincer tout le Skysona restant dans la poche pour perfusion et toute tubulure associée avec au moins 50 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) de sorte que le plus de cellules possible soient perfusées au patient.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Skysona (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé comme des déchets d'activité de soins à risques infectieux conformément aux recommandations locales de manipulation des matières d'origine humaine.

Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales de manipulation des matières d'origine humaine, notamment le lavage de la peau contaminée et le retrait des vêtements contaminés. Les surfaces de travail et les matériels qui ont été potentiellement en contact avec Skysona doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/21/1563/001

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ALLEMAGNE

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

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ALLEMAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (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. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Skysona dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du matériel éducatif et de son plan de mise en œuvre, notamment les moyens de communication, les modalités de diffusion et tout autre aspect du programme.

Le matériel éducatif vise à fournir des informations complémentaires sur l'utilisation de Skysona. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assure que dans chaque État membre où Skysona est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients, les parents et les aidants susceptibles de prescrire, délivrer ou utiliser Skysona ont accès à ou reçoivent le dossier de matériel éducatif suivant :

- Matériel éducatif à l'attention des professionnels de santé
- Dossier d'information à l'attention des patients et de leurs parents/aidants

Le matériel éducatif à l'attention des professionnels de santé doit comporter :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
 - Un guide destiné aux professionnels de santé
 - Un guide concernant la manipulation et la méthode d'administration.
- **Le guide destiné aux professionnels de santé** doit comporter les éléments clés suivants :
 - Les mises en garde et précautions concernant les agents de mobilisation et les agents de conditionnement doivent être suivies.
 - Le traitement par Skysona est associé dans les études cliniques à des cytopénies/pancytopénies prolongées. Aucune corrélation n'a été observée entre les cytopénies/pancytopénies prolongées et l'incidence d'événements indésirables graves de saignement ou d'infection. Les numérations sanguines doivent être mesurées après la perfusion de Skysona et les patients doivent être surveillés afin de vérifier le risque d'événements de saignements et d'infections.
 - Le traitement par Skysona est associé à un risque potentiel d'oncogenèse insertionnelle (par exemple, myélodysplasie, leucémie, lymphome). Tous les patients/aidants doivent connaître les signes de myélodysplasie, de leucémie ou de lymphome et doivent recevoir l'instruction de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces signes. Tous les patients doivent faire l'objet d'un contrôle annuel ou plus fréquent des numérations sanguines afin de vérifier le risque de myélodysplasie, de leucémie ou de lymphome.
 - Un test sérologique négatif au VIH est nécessaire pour garantir l'acceptation du matériel d'aphérèse pour la fabrication de Skysona.
 - Le risque potentiel d'absence ou de perte de réponse à la thérapie génique peut entraîner le retour des signes et des symptômes de la maladie.
 - Le traitement par Skysona est associé à un risque potentiel à court terme d'échec de prise de greffe de neutrophiles, qui doit être pris en charge par l'administration de cellules du prélèvement de secours.
 - Le traitement par Skysona est associé à un risque potentiel d'échec de prise de greffe de plaquettes, qui peut exiger un traitement de soutien.
 - La nécessité d'expliquer au patient et de veiller à ce qu'il ait compris :
 - Les risques potentiels du traitement par Skysona
 - Les signes et symptômes de saignement et d'infection et les mesures à prendre
 - Les signes de myélodysplasie, de leucémie et de lymphome et les mesures à prendre
 - L'importance des bilans annuels, notamment l'hémogramme complet annuel ou plus fréquent

- Le contenu du guide destiné au patient, au parent et à l’aidant
 - La nécessité de porter la carte d’alerte du patient et de la montrer à tous les professionnels de santé
 - L’inscription à l’étude de registre REG-502.
- Le champ d’application de l’étude de suivi long terme (registre REG-502) et comment y inscrire les patients.
- **Le guide sur la manipulation et la méthode d’administration destiné aux professionnels de santé** doit comporter les éléments clés suivants :
 - Les instructions sur la réception et la conservation de Skysona et comment vérifier Skysona avant l’administration.
 - Les instructions sur la décongélation et l’administration de Skysona.
 - Les instructions sur les équipements de protection individuelle et les mesures en cas d’éclaboussures.

Le dossier d’information du patient/parent/aidant doit comporter :

- La notice
- Un guide destiné au patient, au parent et à l’aidant
- Une carte d’alerte du patient.
- **Le guide du patient, du parent et de l’aidant** doit comporter les messages clés suivants :
 - Le traitement par Skysona est associé à un risque de cytopénies/pancytopénie prolongées qui peuvent entraîner un risque accru d’infections et/ou de saignement. Les signes et symptômes de saignement et d’infection et la nécessité de contacter le médecin.
 - Le traitement par Skysona est associé à un risque possible de tumeurs malignes (par exemple, myélodysplasie, leucémie, lymphome). Les signes de la myélodysplasie, de la leucémie ou du lymphome et la nécessité de consulter un médecin en urgence en cas d’apparition de ces signes.
 - L’importance des bilans annuels et des hémogrammes complets annuels ou plus fréquents.
 - La carte d’alerte du patient et la nécessité pour le patient de la porter sur lui et d’informer tout professionnel de santé qu’il a été traité par Skysona.
 - Le traitement par Skysona est associé à un risque potentiel d’échec de prise de greffe de plaquettes, qui peut exiger un traitement.
 - Le risque potentiel d’absence ou de perte de réponse à la thérapie génique peut entraîner le retour des signes et des symptômes de l’adrénoleucodystrophie cérébrale.
 - L’inscription à l’étude de suivi à long-terme (le registre REG-502).
- **La carte d’alerte du patient** doit comporter les messages clés suivants :
 - Des informations sur le risque de cytopénies/pancytopénie prolongées et le potentiel d’infection et/ou d’événements de saignement.
 - La déclaration du patient attestant qu’il a été traité par thérapie génique et qu’il ne doit pas faire de don de sang, d’organes, de tissus ou de cellules.
 - La déclaration du patient attestant qu’il a été traité par Skysona, comportant le numéro de lot et la/les date(s) du/des traitement(s).
 - La marche à suivre pour déclarer les événements indésirables.
 - Les informations sur la possibilité de résultat faux-positif à certains tests de dépistage du VIH commercialisés à cause de Skysona.
 - Une déclaration sur l’importance des bilans annuels et des hémogrammes complets annuels ou plus fréquents.
 - Les coordonnées que le patient ou un professionnel de santé peut contacter pour obtenir de plus amples informations.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que chaque État membre dans lequel Skysona est commercialisé dispose d'un système visant à contrôler la distribution de Skysona en tant que mesure habituelle de minimisation des risques. Les obligations suivantes doivent être remplies avant que le produit ne soit prescrit, fabriqué, distribué et utilisé :

- Skysona ne sera disponible que par l'intermédiaire des centres de traitement habilités (CTH) par bluebird bio disposant de procédures concrètes et d'un accord de qualité afin de garantir la traçabilité des cellules des patients et du médicament, entre l'hôpital qui assure le traitement et le site de fabrication. Le système de traçabilité, c'est-à-dire le portail des services, sera mis en place avant le recueil d'aphérèse des cellules du donneur avec un ensemble de numéros identifiants spécifiques au patient individuel. Ces numéros seront documentés par le CTH dans les dossiers du centre et les dossiers médicaux du patient. Tous les numéros identifiants seront en outre documentés et suivis par bluebird bio et par le fabricant du médicament dans les dossiers qui accompagnent les cellules autologues et les systèmes utilisés pour suivre le flux opérationnel.
- Le processus de qualification du centre de traitement comprend une formation obligatoire des professionnels de santé de l'hôpital, relative notamment à la commande, la gestion et la manipulation de Skysona ainsi qu'à son Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Le processus d'inclusion des patients pour le traitement par Skysona sera appuyé par le portail des services et comprend une sélection d'indications conformes au RCP ou « autre utilisation », qui alerte sur une utilisation hors mentions légales. En cas de sélection de « autre utilisation » sur le portail des services, le processus de commande sera interrompu et une consultation avec l'équipe des affaires médicales de bio bluebird bio sera initiée, afin de minimiser ainsi le risque d'utilisation hors mentions légales.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : afin de mieux caractériser et contextualiser la sécurité à long terme et l'efficacité de Skysona chez les patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats d'un registre observationnel prospectif (REG-502) des patients atteints de CALD traités par Skysona ou par greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allogreffe de CSH) selon un protocole convenu (Stargazer).	Des rapports intermédiaires seront soumis conformément au PGR. Rapport final : 2042
Afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de Skysona chez les patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude LTF-304.	Rapports intermédiaires à soumettre conformément au PGR Rapport final : 2037

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – CASSETTE MÉTALLIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skysona 2 à 30×10^6 cellules/ml, dispersion pour perfusion.
élivaldogène autotemcel (cellules CD34⁺ codant le gène *ABCD1*)

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

Population de cellules autologues enrichie en cellules CD34⁺ contenant des cellules souches hématopoïétiques transduites avec un vecteur lentiviral codant l'acide désoxyribonucléique complémentaire du gène *ABCD1* de la protéine de l'adrénoleucodystrophie humaine (ALDP).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du Cryostor CS5 (contient du sodium).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Environ 20 ml

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation intraveineuse.

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

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

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

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la phase vapeur d'azote liquide à ≤ -140 °C jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration. Conserver la/les poche(s) pour perfusion dans la/les cassette(s) métalliques(s). Une fois décongelé, ne pas recongeler. Durée de conservation après décongélation : au maximum 4 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C)

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

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Pays-Bas
Tél. : +31 (0) 303 100 450
E-mail : medinfo@bluebirdbio.com

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

EU/1/21/1563/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Nom :
Prénom :
Date de naissance :
ID du patient :
DIN :
Lot :
ID COL :
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.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

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

POCHE POUR PERFUSION

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

Skysona 2 à 30×10^6 cellules/ml, dispersion pour perfusion.
éivaldogène autotemcel (cellules CD34⁺ codant le gène *ABCD1*)
Utilisation intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Durée de conservation après décongélation : au maximum 4 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C)

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

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

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Environ 20 ml de cellules par poche pour dispersion.
Voir la fiche d'information du lot pour le nombre de poches pour perfusion et de cellules CD34⁺ par kg pour ce patient.

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FICHE D'INFORMATION DU LOT, INCLUSE DANS CHAQUE COLIS POUR UN PATIENT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skysona 2 à 30×10^6 cellules/ml, dispersion pour perfusion.
 élivaldogène autotemcel (cellules CD34⁺ codant le gène *ABCD1*)
 Voie intraveineuse

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

Skysona est une population de cellules autologues enrichie en cellules CD34⁺ contenant des cellules souches hématopoïétiques transduites avec un vecteur lentiviral codant l'acide désoxyribonucléique complémentaire du gène *ABCD1* de la protéine de l'adrénoleucodystrophie humaine (ALDP).

3. CODES DON ET PRODUIT

INFORMATIONS SUR LE PATIENT

Nom (nom, prénom) :
 Date de naissance (JJ/MM/AAAA) :
 Poids au moment du premier prélèvement (kg) :
 ID du patient :

4. NUMÉRO DE LOT, CONTENU EN POIDS, EN VOLUME OU EN UNITÉ ET DATE DE PÉREMPTION

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

Le(s) lot(s) suivant(s) a/ont été fabriqué(s) et est/sont inclus dans le colis :

Numéro de lot / Identifiant C OI	DIN (Lister tous les prélèvements)	Nombre de poches pour perfusion	ID de la poche (Lister chaque poche pour perfusion)	Concentration ($\times 10^6$ cellules/ml)	Cellules CD34 ⁺ ($\times 10^6$ cellules CD34 ⁺)	Date de péremption (JJ/MM/AAAA)

5. DOSE DU MÉDICAMENT

Nombre total de poches pour perfusion : __

Dose : {N.N} × 10⁶ cellules CD34⁺/kg

La dose minimale recommandée de Skysona est de 5,0 × 10⁶ cellules CD34⁺/kg. Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 38,2 × 10⁶ cellules CD34⁺/kg ont été administrées.

6. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

GARDEZ CE DOCUMENT ET VEILLEZ À L'AVOIR À DISPOSITION AU MOMENT DE LA PERFUSION DE SKYSONA.

Lire la notice avant utilisation.

Pour usage autologue uniquement.

7. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

CONSIGNES DE CONSERVATION ET D'UTILISATION

À conserver dans la phase vapeur d'azote liquide à ≤ -140 °C jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration. Conserver la/les poche(s) pour perfusion dans la/les cassette(s) métalliques(s).

Durée de conservation après décongélation : au maximum 4 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C)

Une fois décongelé, ne pas recongeler.

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

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

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

TITULAIRE ET NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Pays-Bas

E-mail : medinfo@bluebirdbio.com

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

EU/1/21/1563/001

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information du patient ou de l'aidant

Skysona 2 à 30×10^6 cellules/ml, dispersion pour perfusion.

éluvialdogène autotemcel (cellules CD34+ autologues codant le gène *ABCD1*)

▼ 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 vous ou chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous receviez/votre enfant 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 à l'infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Le médecin ou l'infirmier/ère vous remettra une carte d'alerte du patient qui contient des informations importantes de sécurité à propos du traitement par Skysona. Lisez-la attentivement et suivez les instructions qui y sont indiquées.
- Portez la carte d'alerte du patient avec vous en permanence et montrez-la à tout médecin ou infirmier/ère qui vous examine ou si vous vous rendez à l'hôpital.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Skysona et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous receviez/votre enfant reçoive Skysona ?
3. Comment Skysona est-il fabriqué et administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Skysona ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Skysona est utilisé pour traiter une maladie génétique grave appelée adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD) chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Les personnes atteintes de CALD présentent une altération dans le gène responsable de la production d'une protéine appelée protéine de l'adrénoleucodystrophie (ALDP). Les personnes atteintes de CALD ne sont pas capables de synthétiser cette protéine ou ont une protéine qui ne fonctionne pas bien. Ceci conduit à l'accumulation d'acides gras à très longue chaîne dans l'organisme, en particulier dans le cerveau. Ces acides gras sont responsables de lésions sévères dans les cellules cérébrales. Sans traitement, ces lésions entraîneront des problèmes de vision, d'audition, d'élocution, de marche et/ou des troubles des capacités mentales, et entraîneront vraisemblablement le décès.

Skysona est un type de médicament appelé thérapie génique. Il est spécialement fabriqué pour chaque patient, en utilisant les propres cellules souches sanguines du patient.

Des cellules appelées cellules souches sont recueillies dans le sang du patient. Elles sont ensuite modifiées dans un laboratoire pour insérer un gène fonctionnel permettant de fabriquer l'ALDP.

Lorsque vous recevez/votre enfant reçoit Skysona, qui est constitué de ces cellules modifiées, les cellules commencent à produire de l'ALDP, qui va dégrader les acides gras à très longue chaîne. Ceci devrait ralentir la progression de la maladie.

Skysona est administré par un goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine (par voie intraveineuse). Pour plus d'informations sur ce qui se passe avant et pendant le traitement, voir rubrique 3, Comment Skysona est-il fabriqué et administré.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous receviez/votre enfant reçoive Skysona ?

Vous ou votre enfant ne doit pas recevoir Skysona si vous ou votre enfant :

- est allergique à l'un des composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- est allergique à l'un des composants des médicaments qu'il recevra avant le traitement par Skysona (voir rubrique 3).

Avertissements et précautions

- Les informations sur les médicaments à base de cellules tels que Skysona doivent être conservées pendant 30 ans à l'hôpital. Les informations conservées à votre propos ou à propos de votre enfant seront votre nom et le numéro de lot de Skysona reçu.
- Skysona est fabriqué à partir de vos propres cellules souches ou des propres cellules souches de votre enfant et ne doit être administré qu'à vous/votre enfant.
- Un ingrédient de Skysona, dénommé diméthylsulfoxyde (DMSO) peut provoquer des réactions allergiques, de sorte que le médecin ou l'infirmier/ère doit vous surveiller étroitement pendant et après la perfusion afin de détecter tout signe ou symptôme de réaction.

Avant le traitement par Skysona, le médecin

- vérifiera les reins et le foie ;
- dépistera le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- discutera des impacts possibles des médicaments de conditionnement sur la fertilité (voir ci-dessous « *Fertilité chez l'homme et la femme* ») ;
- préparera à la réception des cellules souches (mobilisation), puis éliminera les cellules de la moelle osseuse de vous/votre enfant en vue de recevoir Skysona (conditionnement). Pour plus d'informations sur cela, notamment les effets secondaires possibles des médicaments utilisés, voir les rubriques 3 et 4.

Après le traitement par Skysona,

- Les numérations sanguines peuvent rester basses pendant plus de 2 mois après le conditionnement et le traitement par Skysona. Pendant cette durée, il peut y avoir un risque de saignement et d'infection. Le médecin surveillera cela au moyen d'analyses de sang et vous indiquera lorsque que les numérations sanguines seront revenues à des niveaux sûrs.
- Si vous avez besoin d'une transfusion sanguine au cours des 3 premiers mois qui suivent le traitement par Skysona, les produits sanguins devront être irradiés. Cela réduira les globules blancs appelés lymphocytes et minimisera le risque de réaction à la transfusion.
- Après le traitement par Skysona, vous ne pourrez plus faire de don de sang, d'organes, de tissus ni de cellules, car Skysona est un médicament de thérapie génique.
- L'ajout d'un nouveau gène dans les cellules souches pourrait en théorie entraîner des cancers du sang (myélodysplasie, leucémie et lymphome). Après le traitement, vous ferez l'objet d'une surveillance par le médecin chaque année ou plus fréquemment avec une analyse de sang, pendant

au moins 15 ans et le médecin surveillera tout éventuel signe de cancer du sang. Contactez le médecin en cas de fièvre, de fatigue plus intense que d'habitude, de perte de poids involontaire ou de saignements de nez, de saignements ou d'ecchymoses fréquents.

- Skysona est préparé en utilisant des parties du VIH qui ont été modifiées, de sorte qu'elles ne peuvent pas entraîner l'infection par le VIH. Le virus est utilisé pour insérer un gène fonctionnel dans les cellules souches sanguines de votre enfant.
- Bien que ce médicament ne transmette pas une infection par le VIH, la présence de Skysona dans le sang peut provoquer un résultat faux-positif au test de dépistage du VIH car certains tests du VIH reconnaissent une partie du VIH utilisée pour fabriquer Skysona. Si le patient obtient un résultat positif à un test du VIH après le traitement, veuillez contacter le médecin ou l'infirmier/ère.

Lorsque le traitement par Skysona ne peut pas être mené à son terme ou échoue

Avant le traitement Skysona, vous recevrez ou votre enfant recevra un médicament de conditionnement afin d'éliminer les cellules présentes dans la moelle osseuse.

Si Skysona ne peut pas être administré après avoir reçu le médicament de conditionnement ou si la greffe des cellules souches modifiées ne prend pas dans l'organisme, le médecin peut vous administrer une perfusion de vos propres cellules souches sanguines d'origine, qui ont été recueillies et conservées avant le début du traitement (voir aussi la rubrique 3, Comment Skysona est fabriqué et administré). Si vous recevez ou votre enfant reçoit vos cellules d'origine, vous ne retirerez ou il ne retirera aucun bénéfice du traitement.

Autres médicaments et Skysona

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

Votre enfant ne doit pas prendre de médicament pour traiter une infection par le VIH à compter d'au moins un mois avant de recevoir les médicaments de mobilisation (voir également la rubrique 3, Comment Skysona est fabriqué et administré). Si de tels médicaments étaient nécessaires, la procédure peut être reportée.

Il n'est pas recommandé de recevoir de vaccins appelés **vaccins vivants** pendant 6 semaines avant de recevoir le médicament de conditionnement pour préparer le traitement par Skysona, ni après le traitement pendant que le système immunitaire (le système de défense de l'organisme) se rétablit. Adressez-vous au médecin en cas de nécessité d'une vaccination.

Contraception, grossesse, allaitement et fertilité

Contraception chez l'homme et la femme

Les femmes pouvant débuter une grossesse et les hommes en mesure de concevoir un enfant doivent commencer à utiliser une méthode de contraception fiable avant que les cellules souches sanguines soient prélevées et la poursuivre jusqu'à au moins 6 mois après avoir reçu Skysona. Les méthodes de contraception fiables comprennent le dispositif intra-utérin ou l'association d'un contraceptif oral (également appelée pilule) et du préservatif. Il convient également de lire la notice du médicament de conditionnement afin d'obtenir des informations relatives à la contraception.

Grossesse

Skysona ne doit pas être administré pendant une grossesse en raison du médicament de conditionnement.

Un test de grossesse sera réalisé chez les femmes pouvant débuter une grossesse avant de débuter la mobilisation, avant l'administration des médicaments de conditionnement et avant le traitement par

Skysona afin de confirmer qu'elles ne sont pas enceintes. Si une femme débute une grossesse après le traitement par Skysona, elle doit contacter son médecin traitant.

Le gène ajouté par Skysona ne sera pas transmis au fœtus en cas de grossesse et l'enfant à naître aura toujours un risque d'hériter du gène *ABCD1* d'origine, qui, s'il est absent ou ne fonctionne pas bien, provoque l'adrénoleucodystrophie.

Allaitement

Skysona ne doit pas être administré pendant l'allaitement. On ne sait pas si les ingrédients de Skysona peuvent passer dans le lait maternel.

Fertilité chez l'homme et la femme

Il est possible de ne plus pouvoir devenir enceinte ou de ne plus pouvoir concevoir un enfant après avoir reçu le médicament de conditionnement. Si cela vous préoccupe, vous devez en discuter avec le médecin avant le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Skysona n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les médicaments de mobilisation et de conditionnement peuvent provoquer des vertiges et de la fatigue. Vous ou votre enfant devez éviter les activités qui nécessitent de l'équilibre (par exemple, bicyclette ou skateboard) et de conduire ou d'utiliser des machines si vous ou votre enfant ressentez des étourdissements, de la fatigue ou un malaise.

Skysona contient du sodium

Ce médicament contient 391 à 1 564 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 20 à 78 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Skysona est-il fabriqué et administré ?

Environ 2 mois avant le traitement par Skysona, vous recevrez ou votre enfant recevra des médicaments qui déplaceront les cellules souches sanguines depuis la moelle osseuse jusqu'à la circulation sanguine (mobilisation). Quelques jours après, les cellules souches sanguines peuvent alors être prélevées par une machine qui sépare les composants sanguins (machine d'aphérèse). Le prélèvement peut durer plus d'un jour pour obtenir suffisamment de cellules souches sanguines pour à la fois fabriquer Skysona et conserver une réserve de cellules de remplacement au cas où Skysona ne pourrait pas être administré ou ne fonctionnerait pas.

Comment Skysona est administré à vous ou à votre enfant

Skysona est administré par un goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine, souvent au moyen d'un cathéter veineux central. Le médicament peut uniquement être administré dans un hôpital spécialisé par des médecins qui sont expérimentés dans le traitement de patients atteints de CALD, les greffes de moelle osseuse et l'utilisation des médicaments de thérapie génique. Skysona est un traitement en une seule fois. Il ne sera pas administré de nouveau. Si Skysona ne fonctionne pas, vous reviendrez ou votre enfant reviendra au centre de traitement et vous recevrez une transfusion de vos cellules souches initiales de remplacement ou votre enfant recevra une transfusion de ses cellules souches initiales de remplacement. Ces cellules ne contiennent pas le médicament et par conséquent, la CALD ne sera pas traitée.

À quel moment	Ce se passe-t-il	Pourquoi
Environ 2 mois avant la perfusion de Skysona	Le médicament de mobilisation est administré	Pour déplacer les cellules souches sanguines de votre/la moelle osseuse de votre enfant vers la circulation sanguine.

Environ 2 mois avant la perfusion de Skysona	Les cellules souches sanguines sont prélevées	Pour fabriquer Skysona et pour conserver des cellules souches en tant que cellules de remplacement, si nécessaire.
Au moins 6 jours avant la perfusion de Skysona	Un médicament de conditionnement est administré à l'hôpital	Pour préparer la moelle osseuse au traitement en détruisant les cellules présentes dans la moelle osseuse afin qu'elles puissent être remplacées par les cellules modifiées contenues dans Skysona.
Début du traitement par Skysona	Skysona est administré par un goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine. Cela se fera à l'hôpital et durera moins de 60 minutes pour chaque poche pour perfusion. Le nombre de poches sera variable en fonction du patient.	Pour ajouter à la moelle osseuse des cellules souches sanguines contenant le gène ALDP.
Après la perfusion de Skysona	Vous resterez ou votre enfant restera probablement à l'hôpital pendant environ 3 à 6 semaines	Pour rétablissement et observation jusqu'à ce que le médecin estime qu'il n'y a plus de risque à quitter l'hôpital.

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 mobilisation et au prélèvement des cellules souches sanguines ou au médicament de conditionnement utilisé pour préparer la moelle osseuse au traitement par Skysona. Vous devez vous entretenir avec le médecin des effets indésirables possibles dus aux médicaments de mobilisation et de conditionnement. Vous devez également lire la notice de ces médicaments.

Informez immédiatement le médecin ou l'infirmier/ère si vous présentez ou si votre enfant présente des effets indésirables après avoir reçu le traitement. Les effets indésirables indiqués ci-dessous surviennent généralement au cours des premiers jours et des premières semaines qui suivent l'administration du traitement, mais ils peuvent également apparaître bien plus tard.

Mobilisation et prélèvement des cellules souches sanguines

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

- faible taux de potassium observé dans une analyse de sang

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

- faible taux de plaquettes dans le sang, ce qui peut entraîner un saignement
- faible taux de globules rouges, ce qui peut entraîner de la fatigue
- faible taux de magnésium observé dans une analyse de sang
- maux de tête
- tension artérielle élevée
- envie de vomir (nausées), vomissements

- sensation de picotements dans la bouche
- démangeaisons de la peau
- douleur dans les os, les bras et les jambes

Médicament de conditionnement

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

- faible taux de globules blancs, parfois accompagné de fièvre, ce qui peut entraîner une infection
- faible taux de globules rouges dans le sang, ce qui peut entraîner de la fatigue
- faible taux de plaquettes dans le sang, ce qui peut entraîner un saignement
- fièvre
- douleur dans la bouche
- saignements de nez
- analyse de sang montrant une diminution du taux de magnésium, de potassium ou de phosphate
- augmentation des enzymes du foie
- maux de tête
- perte d'appétit
- maux d'estomac, constipation, diarrhée
- envie de vomir (nausées), vomissements
- chute ou raréfaction inhabituelle des cheveux
- taches brunes sur la peau
- tension artérielle élevée

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

- différents types d'infection dans différentes parties de l'organisme, pouvant être provoqué par des virus, des bactéries ou des champignons. Cela peut comprendre une infection du sang ou des infections au niveau du cathéter veineux, une infection du système gastro-intestinal, une infection de l'oreille, un muguet, une levure anale, une infection respiratoire. Les symptômes peuvent être une sensation de chaleur (fiévreux), des frissons ou de la transpiration, de la toux, de la diarrhée et des vomissements.
- altération de la fonction des glandes surrénales, ce qui peut entraîner une tension artérielle dangereusement basse
- faible taux d'oxygène dans le sang mesuré par un analyseur
- taux élevé de l'hormone antidiurétique pouvant entraîner une rétention d'eau dans l'organisme
- inflammation de la muqueuse des voies digestives (entre la bouche et l'anus)
- petite déchirure du tissu qui tapisse l'anus (fissure anale), inflammation ou démangeaison de l'anus
- test positif pour la présence de sang dans les selles, taches sur la peau dues à un saignement sous la peau, saignement dans les yeux, augmentation du temps de coagulation de votre sang
- irritation à l'estomac
- incontinence urinaire, présence de sang dans les urines, gêne lors de la miction, douleur des voies urinaires
- mal de gorge, douleur dans la bouche, le rectum, le pénis, les ganglions lymphatiques
- rythme cardiaque lent ou rapide
- respiration rapide
- transpiration excessive
- analyse de sang montrant une réduction des anticorps
- test sanguin montrant une réduction du sodium, test sanguin montrant une augmentation de la phosphatase alcaline, de la lactate déshydrogénase
- faible taux de sucre dans le sang
- toux

- écoulement nasal
- diminution des sensations sur la peau au niveau des jambes
- sécheresse, desquamation ou démangeaisons de la peau
- éruption cutanée
- érythème fessier du nourrisson, lésion du scrotum
- mouvement involontaire (tremblements)
- diminution des réflexes
- réaction allergique à la transfusion de plaquettes
- aversion pour l'ingestion des médicaments
- gonflement du visage ou du corps (œdème)
- fatigue
- troubles du sommeil
- prise ou perte de poids

Skysona

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

- faible taux de globules blancs pouvant entraîner une infection
- faible taux de globules rouges pouvant entraîner de la fatigue
- faible taux de plaquettes sanguines pouvant entraîner des saignements
- infection virale dans la vessie. Cela peut entraîner des symptômes tels la sensation de chaleur (fiévreux), des frissons ou de la transpiration, du sang dans les urines, des douleurs au niveau de la partie inférieure de l'estomac et des vomissements chez les jeunes enfants.
- vomissements

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez ou votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Skysona ?

Ces informations sont destinées aux professionnels de santé uniquement. Cette information n'est donnée que pour une prise de conscience du patient.

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

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

À conserver à une température ne dépassant pas -140 °C pendant six mois au maximum.

Conserver la(les) poche(s) de perfusion dans les cassettes métalliques.

Ne pas recongeler après la décongélation.

Ne pas décongeler le produit tant qu'il n'est pas prêt à être utilisé. Une fois décongelé, conserver à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) et utiliser dans les 4 heures.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Skysona

- La substance active de Skysona se compose des propres cellules souches sanguines de votre enfant, qui contiennent des copies fonctionnelles du gène ALDP. La concentration par poche est de 2 à 30×10^6 cellules souches sanguines par millilitre.
- L'autre composant est une solution utilisée pour conserver les cellules congelées (voir rubrique 2, Skysona contient du sodium).

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Comment se présente Skysona et contenu de l'emballage extérieur

Skysona est une dispersion de cellules, incolore à blanche ou rouge, contenant des nuances de blancs ou rose, jaune clair et orange. Le médicament est fourni dans une ou plusieurs poches pour perfusion transparentes, chacune emballée dans une sur-pochette transparente à l'intérieur d'un récipient métallique fermé. Skysona peut être conditionné dans une ou plusieurs poches de 20 ml, selon le nombre total de cellules présentes. Une ou plusieurs poches peuvent être administrées pour atteindre la dose complète.

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht Pays-Bas
medinfo@bluebirdbio.com

Fabricant

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Deutschland bluebird bio (Germany) GmbH
Tél. : +49 (0) 893 803 7456 (0800 181 0702)

Italia bluebird bio (Italy) S.r.l.
Tél. : +39 029 475 9755 (0800 728 026)

Ελλάδα, Κύπρος
Bluebird Bio Greece Single Member L.L.C.
+30 21 0300 5938

Nederland
bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tel: +31 (0) 303 100 450

France

bluebird bio (France) SAS
Tél. : +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510)

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, United Kingdom (Northern Ireland), Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tél/Tel/Тел/Tlf/Tηλ/Sími/Puh :
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.

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

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

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

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

- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé qui manipulent Skysona doivent prendre des précautions adéquates (port de gants, de vêtements de protection et d'une protection oculaire) afin d'éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.
- Maintenir la(les) poche(s) de perfusion dans les cassettes métalliques et les conserver dans la phase vapeur d'azote liquide à une température ≤ 140 °C jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être décongelées et administrées.

Préparation pour la perfusion

- Skysona est expédié du site 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 pour perfusion de Skysona. Un patient peut avoir plusieurs poches pour perfusion.
- Retirer chaque cassette métallique du récipient de stockage dans l'azote liquide et retirer chaque poche pour perfusion de la cassette métallique.
- Vérifier que « Skysona » est bien imprimé sur la/les poche(s) pour perfusion.
- Vérifier que l'identité du patient correspond aux renseignements uniques d'identification du patient indiqués sur la/les poche(s) pour perfusion de Skysona et la fiche d'information du lot. Skysona est destiné exclusivement à un usage autologue. Ne pas perfuser Skysona si les informations sur l'étiquette spécifique du patient sur la poche de perfusion ne correspondent pas au patient à traiter.
- Comptabiliser toutes les poches pour perfusion et vérifier, à l'aide de la fiche d'information du lot que la date de péremption n'est pas dépassée pour chaque poche.
- Il convient d'inspecter l'intégrité de chaque poche pour perfusion avant la décongélation et la perfusion. Si une poche pour perfusion est endommagée, suivre les recommandations locales pour la manipulation des déchets de matières d'origine humaine et contacter bluebird bio immédiatement.

Décongélation

- Si plus d'une poche de perfusion sont fournies, décongeler et administrer chaque poche de perfusion intégralement avant de procéder à la décongélation de la poche de perfusion suivante.
- Ne pas prélever, altérer, irradier ni recongeler le médicament.

Décongeler Skysona

- À 37 °C au bain-marie ou dans un bain sec. La décongélation de chaque poche de perfusion dure environ 2 à 4 minutes.
- Ne pas décongeler trop longtemps le médicament. Ne pas laisser le médicament sans surveillance et ne pas immerger les ports de perfusion dans un bain-marie.
- Une fois décongelé, mélanger le médicament délicatement en massant la poche de perfusion jusqu'à ce que l'ensemble de son contenu soit homogène.

Administration

- Dégager le port stérile de la poche pour perfusion en retirant la languette de protection qui recouvre le port.
- Accéder à la poche pour perfusion du médicament et perfuser, conformément aux procédures standard du centre de traitement pour l'administration des produits de thérapie cellulaire. Ne pas utiliser de filtre sanguin intégré ni de pompe à perfusion.
- Perfuser Skysona dès que possible et conserver pas plus de 4 heures à température ambiante (20 °C – 25 °C) après la décongélation.
- Administrer chaque poche de Skysona par perfusion intraveineuse sur une durée de moins de 60 minutes.
- Rincer tout le Skysona restant dans la poche pour perfusion et dans les tubulures associées avec au moins 50 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) afin de perfuser le plus de cellules possibles au patient.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Skysona (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé comme des déchets potentiellement infectieux conformément aux recommandations locales de manipulation du matériel d'origine humaine.

Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales de manipulation des matériels d'origine humaine, notamment le lavage de la peau contaminée et le retrait des vêtements contaminés. Les surfaces de travail et les matériels qui ont potentiellement été en contact avec Skysona doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.