

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Waskyra (etuvetidigene autotemcel) est un produit contenant une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral codant le gène du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humain.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion spécifique à un patient donné de Waskyra contient de l'etuvetidigene autotemcel à une concentration dépendante du lot d'une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées.

Le médicament est conditionné dans une ou plusieurs poches de perfusion contenant au total une dispersion pour perfusion de 2-10 × 10⁶ cellules/ml de population enrichie en cellules CD34⁺ en suspension dans une solution de cryoconservation.

Chaque poche de perfusion spécifique à un patient donné contient 10 à 20 ml de dispersion pour perfusion.

L'information quantitative concernant le médicament, y compris la concentration dépendante du lot et le nombre de poches de perfusion à administrer, est présentée dans la fiche d'information sur le lot (FIL) qui accompagne le médicament pour le traitement.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par ml et 55 mg de diméthylsulfoxyde (DMSO) par ml (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Waskyra est indiqué dans le traitement du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) chez des patients âgés de 6 mois et plus atteints qui présentent une mutation du gène WAS, éligibles à une greffe de cellules

souches hématopoïétiques (CSH), mais pour lesquels aucun donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) n'est disponible.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Avant le début de la mobilisation, de l'aphérèse et du conditionnement d'intensité réduite, il convient de confirmer que la greffe de cellules souches hématopoïétiques est appropriée pour le patient.

Les médecins doivent se référer aux RCP des médicaments utilisés pour le prétraitement, la mobilisation du sang périphérique et le conditionnement afin d'apporter des conseils appropriés au patient.

Posologie

Waskyra est destiné à un usage autologue uniquement et doit être administré une seule fois (voir rubrique 4.4).

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

La dose de Waskyra à administrer est définie en fonction du poids corporel du patient au moment de la perfusion.

La dose minimale recommandée est de 7×10^6 cellules CD34⁺/kg de poids corporel.

Le volume maximal de Waskyra à administrer doit être inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient (voir rubriques 4.4 et 6.6).

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

Prétraitement et conditionnement

Le médecin en charge du traitement doit confirmer que l'administration du médicament de e thérapie génique à base de CSPH autologues est cliniquement appropriée pour le patient avant le début du traitement par rituximab et avant le conditionnement (voir rubrique 4.4).

Le conditionnement ne doit pas commencer avant que l'ensemble complet des poches de perfusion constituant la dose de Waskyra ait été reçu et stocké au site d'administration, et que la disponibilité des cellules de secours soit confirmée.

Mobilisation du sang périphérique et apherèse

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

Pour obtenir des cellules CD34⁺ en vue de la fabrication du médicament et de la constitution du greffon de secours de cellules souches CD34⁺, les patients doivent faire l'objet d'une mobilisation des CSPH à l'aide du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) avec plerixafor, puis d'une leucaphérèse.

Un objectif total de collecte de CSPH de 40×10^6 cellules CD34+/kg est recommandé pour la fabrication du médicament. En outre, au moins 3×10^6 cellules CD34+/kg doivent être collectées en tant que prélèvement pour le greffon de secours de cellules souches. Les cellules de secours peuvent être collectées soit par aphérèse du sang périphérique mobilisé, soit par prélèvement de moelle osseuse.

Prétraitement par Rituximab et schéma de conditionnement d'intensité réduite

Le busulfan et la fludarabine sont les médicaments de conditionnement recommandés.

	Jours avant la perfusion du traitement	Schéma de traitement	Dose
Rituximab	Jour -22 (+/- 1 jour)	La perfusion d'une dose unique de rituximab administrée par voie IV, un anticorps monoclonal anti-CD20, est recommandée au jour -22 (+/- 1 jour) avant la perfusion de Waskyra, dans le but de réduire les lymphocytes B avant le traitement. Le débit de perfusion est conforme au résumé des caractéristiques du produit (RCP) Afin de réduire la survenue d'effets indésirables potentiels, la perfusion de Rituximab doit être précédée d'une prémédication appropriée avec un médicament antihistaminique administré par voie IV, du paracétamol et des stéroïdes, conformément aux procédures standard. Cette administration doit être répétée au bout de 6 heures.	375 mg/m ²
Busulfan	Jour -4 au jour -2	Les patients reçoivent des doses de busulfan administrées par voie IV en fonction de leur poids corporel. Il est prévu que les patients reçoivent un total de 8 doses, administrées toutes les 6 heures du jour -4 au jour -2. Si l'ASC cible de 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$) n'est pas atteinte avec 8 doses, des doses supplémentaires peuvent être administrées. La posologie doit être arrêtée si l'ASC cible est atteinte avant la huitième dose. L'ajustement posologique est effectué en fonction des niveaux PK de busulfan pour atteindre l'ASC cumulée cible de 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$).	La dose initiale de busulfan est basée sur le poids du patient selon le schéma suivant: • 1 mg/kg/dose (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/dose (9-16 kg); • 1,1 mg/kg/dose (> 16-23 kg); • 0,95 mg/kg/dose (> 23-34 kg); • 0,8 mg/kg/dose (> 34 kg). Les doses ultérieures de busulfan doivent être estimées à partir d'un prélèvement pharmacocinétique (PK) et ajustées en conséquence. L'analyse PK du busulfan doit être réalisée par prélèvement sanguin en série avant et après la perfusion d'au moins deux doses distinctes, généralement la première et la cinquième dose.

		La perfusion de Waskyra est programmée pour permettre une période de sevrage d'au moins 24 heures à compter de la dernière dose de busulfan.	Une attention particulière doit être accordée au dosage du busulfan afin d'atteindre l'ASC cumulée cible de 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Un ajustement de la dose doit être effectué si l'ASC totale prévue montre un écart de plus de 10 % par rapport à la cible (ASC totale prévue < 43 200 ng/ml*h ou > 52 800 ng/ml*h). Le nombre de doses de busulfan peut être réduit si l'ASC cumulée prévue est trop élevée.
Fludarabine	Jour -4 et jour -3	La fludarabine est administrée par voie IV une fois par jour aux jours -4 et -3. Le débit de perfusion doit être conforme au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la fludarabine.	30 mg/m ² /jour
C = aire sous la courbe; IV = intraveineuse; PK = pharmacocinétique; m ² = mètre carré			

Prévention et gestion des infections pendant le prétraitement

Une utilisation prophylactique et empirique des anti-infectieux (bactériens, fongiques, viraux) doit être envisagée pour la prévention et la prise en charge des infections, en particulier pendant la période neutropénique suivant le conditionnement (voir rubrique 4.4). Des mesures de lutte contre les infections et des procédures d'isolement doivent être employées pendant l'hospitalisation, conformément aux normes locales.

Prémédication

Afin de réduire le risque de réactions allergiques à la perfusion, l'administration de médicaments antiallergiques, tels que la chlorphéniramine par voie intraveineuse, est recommandée 15 à 30 minutes avant la perfusion de Waskyra.

Populations particulières

Patients âgés

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

Patients séropositifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), au virus de l'hépatite B (VHB) ou au virus de l'hépatite C (VHC)

Waskyra n'a pas été étudié chez les patients présentant une infection par le VIH-1, le VIH-2, ou présentant une infection active par le VHB ou le VHC. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage pour le VIH-1, le VIH-2, le VHB, le VHC et tout autre agent infectieux, conformément aux directives locales, avant la collecte des cellules en vue de la fabrication du médicament.

Patients atteints d'affections hématologiques graves

Waskyra n'a pas été étudié chez des patients présentant des signes de myélodysplasie, d'altérations cytogénétiques caractéristiques du syndrome myélodysplastique et de leucémie myéloïde aiguë, ou d'autres troubles hématologiques graves. Le traitement par Waskyra n'est pas recommandé chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Waskyra chez les patients âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Waskyra doit être uniquement administré par perfusion intraveineuse.

Avant la perfusion de Waskyra, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques essentiels du patient figurant sur les étiquettes de la ou des poches de perfusion de Waskyra et les documents qui les accompagnent. Lorsque plusieurs poches de Waskyra sont nécessaires, une seule poche de médicament doit être perfusée à la fois. Le nombre total de poches de perfusion à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur la fiche d'information sur le lot (FIL) (voir rubrique 4.4).

La perfusion de Waskyra sera programmée de manière à permettre une période de wash-out d'au moins 24 heures à partir de la dernière dose de busulfan.

La décongélation et la perfusion de Waskyra doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance et la décongélation doit être ajustée de sorte que Waskyra soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt. Afin de conserver la viabilité du produit, il est recommandé d'administrer Waskyra immédiatement dès la fin de la décongélation. L'administration doit être terminée dans les deux heures suivant la décongélation.

Administration

Administrer le produit en perfusion intraveineuse à l'aide d'un cathéter veineux central. Lorsque plusieurs poches de Waskyra sont fournies, une poche de médicament doit être décongelée à la fois. Chaque poche doit être administrée à un débit de perfusion qui ne dépasse pas 5 ml/kg/h, en moins de 30 minutes environ. Le dispositif d'administration recommandé est composé d'un kit de transfusion sanguine équipé d'un filtre de 200 µm.

Les patients doivent être étroitement surveillés avant, pendant et après la perfusion. Les signes vitaux (pression artérielle, rythme cardiaque et saturation en oxygène) et l'apparition de tout symptôme doivent être contrôlés toutes les dix minutes pendant la perfusion, puis toutes les heures, pendant trois heures, après la perfusion (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente par numération et formulation sanguine pendant au moins six semaines après la perfusion ou jusqu'au rétablissement de l'hématopoïèse et les infections doivent être prises en charge conformément aux directives standard et au jugement médical (voir rubrique 4.4).

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

4.3 Contre-indications

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

Antécédent de traitement par thérapie génique à base de cellules souches hématopoïétiques ou par allogreffe de CSH avec persistance de cellules résiduelles provenant du donneur.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Usage autologue

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

Effets indésirables liés à l'âge

Il est recommandé d'administrer la thérapie génique à un âge précoce. Le risque d'auto-immunité avant la thérapie génique, ainsi que le risque d'inversion incomplète de l'auto-immunité clinique après une thérapie génique, sont apparus plus élevés dans la tranche d'âge supérieure à 5 ans. En outre, les patients plus âgés sont susceptibles de nécessiter un dépistage des affections pouvant entraîner un risque plus élevé d'effets indésirables liés au conditionnement.

Mobilisation, rituximab et médicaments de conditionnement

Les mises en garde et les précautions relatives à la mobilisation, au rituximab et aux médicaments de conditionnement doivent être prises en compte avant de planifier la collecte de cellules en vue de la fabrication du médicament.

Complications liées aux cathéters veineux centraux (CVC)

Des infections et des saignements liés à l'utilisation de CVC ont été signalés dans les essais cliniques (voir section 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter d'éventuelles infections et complications liées aux cathéters.

Réactions d'hypersensibilité et liées à la perfusion

Le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'un des excipients de Waskyra, est connu pour pouvoir provoquer des réactions graves d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant et après la perfusion. Les signes vitaux (pression artérielle, rythme cardiaque et saturation en oxygène) et l'apparition de tout symptôme doivent être surveillés avant le début de la perfusion, environ toutes les dix minutes pendant la perfusion, puis toutes les heures, pendant trois heures, après la perfusion.

Avant la perfusion, il convient de s'assurer que le volume total de DMSO administré reste inférieur à 1 % du volume plasmatique estimé du patient. Le volume maximal de Waskyra à administrer doit donc rester inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient (voir rubrique 6.6).

Cytopénie prolongée et échec de prise de greffe

Les patients peuvent présenter des cytopénies sévères, y compris une neutropénie sévère, définie par une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 500/ μ L, pendant plusieurs semaines après un conditionnement à intensité réduite et une perfusion de Waskyra. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente par numération formule sanguine complète pendant au moins six semaines après la perfusion ou jusqu'au rétablissement de l'hématopoïèse et des infections, gérées conformément aux directives standard et selon l'avis médical. Une transfusion de soutien de concentrés de globules rouges irradiés et de plaquettes doit être effectuée conformément à l'avis médical et à la pratique de l'établissement.

L'échec de prise de greffe est un risque à court terme qui peut potentiellement être grave, défini comme l'incapacité à atteindre un nombre absolu de neutrophiles (NAN) supérieur à 500 cellules/ μ L, associée à l'absence de signes de rétablissement de la moelle osseuse (c'est-à-dire une moelle hypocellulaire) au jour 60 après la perfusion de Waskyra. En cas de neutropénie persistante, le G-CSF doit être commencé pour stimuler la restauration de la moelle osseuse ou plus tôt en fonction de l'avis médical. Si l'échec de la prise de greffe et la neutropénie persistent malgré l'utilisation du facteur de stimulation des colonies de granulocytes, l'administration de cellules souches autologues de réserve non transduites est recommandée.

Transmission d'un agent infectieux

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

Tests sérologiques

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

Interférence avec les tests de dépistage du VIH

En raison de la présence de courtes séquences génétiques dans le vecteur lentiviral utilisé pour créer Waskyra, identiques à certaines séquences génétiques du VIH, certains tests de détection d'acide nucléique du VIH (NAT) pourraient montrer un résultat positif sans lien avec une infection par le VIH.

Les patients ayant reçu Waskyra sont donc susceptibles de présenter un résultat positif aux tests d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour le VIH en raison de l'insertion du provirus du vecteur lentiviral, ce qui entraîne un résultat faux positif pour le VIH. Par conséquent, les patients qui ont reçu Waskyra ne doivent pas faire l'objet d'un dépistage de l'infection par le VIH à l'aide d'un test PCR.

Utilisation des antirétroviraux

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

Risque d'oncogenèse insertionnelle

Il existe un risque théorique de leucémie ou de lymphome après le traitement par Waskyra. En cas de suspicion ou de confirmation d'une tumeur maligne, il convient de contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin d'obtenir des instructions détaillées sur le prélèvement d'échantillons pour l'analyse du site d'intégration (integration site analysis, ISA) du vecteur et les tests de prolifération clonale (voir la liste de contrôle pour le diagnostic de la malignité et les coordonnées du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les outils de conseil pédagogiques/de sécurité).

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

Les patients traités par Waskyra ne doivent, à aucun moment dans le futur, donner de plasma, de sang, d'organes, de tissus, ni de cellules à des fins de greffe. Ces informations figurent sur la carte d'alerte patient qui doit être remise au patient après le traitement.

Après administration de Waskyra

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

La charge virale pour le cytomégalo virus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus de l'herpès simplex de type 6 (HSV6) et l'adénovirus seront déterminées chaque semaine par amplification en chaîne par polymérase (PCR) sur sang périphérique jusqu'au jour +90. En cas de résultat négatif répété, l'intervalle de test peut être prolongé après le jour +90. Si le sujet est positif au CMV, un traitement préventif par ganciclovir, valganciclovir ou foscarnet sera administré, conformément aux normes locales.

Un traitement préventif par rituximab sera administré si le sujet est positif à l'EBV avant ou après la thérapie génique en cas d'augmentation répétée de la charge virale EBV, conformément aux normes locales.

Le taux sérique d'immunoglobuline G doit être maintenu au-dessus de 5 g/l afin de prévenir d'éventuelles infections associées à une hypogammaglobulinémie sévère résultant d'une insuffisance immunitaire liée à la maladie, de l'administration du rituximab et du conditionnement.

Tout produit sanguin nécessaire après la perfusion de Waskyra doit être irradié.

Suivi à long terme

Les patients recevant Waskyra doivent être inscrits dans une étude post-autorisation et fassent l'objet d'un suivi actif pendant une période pouvant aller jusqu'à 15 ans après la perfusion. Les médecins traitants doivent programmer des évaluations cliniques annuelles (y compris une surveillance hématologique, biochimique et de la malignité) conformément à l'étude de sécurité post-autorisation convenue.

Outils de conseil pédagogiques/de sécurité

Des outils de conseil pédagogiques/de sécurité seront fournis aux professionnels de la santé qui participent au traitement par Waskyra d'un patient atteint du syndrome de WAS, ainsi qu'aux patients et/ou à leurs parents/aidants, dans le but de faciliter la prise de décisions éclairées par les professionnels de la santé, les patients et les parents/aidants, sur la base des bénéfices et des risques connus de Waskyra, et de minimiser les risques pour les patients.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par ml.

Chez l'adulte, cette dose peut varier entre 35 et 560 mg de sodium par dose, en fonction du volume du médicament. Cela équivaut à 2 à 28 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

La teneur théorique en sodium du médicament dans une population pédiatrique peut varier entre 2,3 et 56 % de la dose journalière maximale recommandée par l'OMS pour les enfants, mais ce pourcentage peut varier en fonction de leur poids, de leur âge et du volume du médicament.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les interactions avec des médicaments utilisés pour la mobilisation et le conditionnement myéloablatif doivent être prises en compte.

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

Vaccins vivants

La sécurité de la vaccination par les vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Waskyra n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée pendant les six semaines précédant l'administration des médicaments utilisés pour le conditionnement destinés à préparer le traitement par Waskyra, ni après le traitement jusqu'à ce que la restauration immunitaire soit achevée après le traitement par Waskyra.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de Waskyra chez les femmes enceintes. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal n'a été réalisée avec l'etuvetidigene autotemcel.

Un test de grossesse sérique négatif doit être confirmé avant le début de chaque cycle de mobilisation et à nouveau confirmé avant le conditionnement myéloablatif.

Les femmes en âge de procréer et les hommes en âge de concevoir doivent utiliser une méthode de contraception efficace depuis le début de la mobilisation jusqu'à au moins six mois après l'administration du conditionnement myéloablatif. Veuillez également vous reporter au résumé des caractéristiques du produit des médicaments de mobilisation, de prétraitement et de conditionnement myéloablatif.

Allaitement

On ne sait pas si Waskyra est excrété dans le lait maternel ou transmis à l'enfant allaité. Aucune donnée n'est disponible.

L'allaitement doit être interrompu pendant le conditionnement et l'administration de Waskyra en raison des risques potentiels associés au conditionnement.

La décision d'allaiter après le traitement par Waskyra doit être prise en accord avec le médecin traitant, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à tout effet indésirable potentiel de Waskyra ou de la maladie sous-jacente.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets de Waskyra sur la fertilité humaine. Les effets sur la fertilité de l'homme et de la femme n'ont pas été évalués dans les études chez l'animal. Des données sont disponibles sur le risque d'infertilité sous conditionnement myéloablatif. Il est donc conseillé d'envisager, dans la mesure du possible, des options de préservation de la fertilité telles que la cryoconservation du sperme ou des ovules avant le traitement.

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

Waskyra 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 ou à utiliser des machines doit être pris en compte.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le traitement par Waskyra est précédé par des interventions médicales, à savoir la collecte de cellules souches hématopoïétiques par mobilisation de sang périphérique avec du G-CSF avec plerixafor, suivie d'une aphérèse, d'un prétraitement par rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) et d'un conditionnement d'intensité réduite, qui présentent leurs propres risques. Lors de l'évaluation de la sécurité d'un traitement par Waskyra, il convient d'examiner le profil de sécurité et les informations approuvées sur les médicaments utilisés pour la mobilisation du sang périphérique, le prétraitement et le conditionnement d'intensité réduite, en plus des risques liés à la thérapie génique.

Des effets indésirables ont été attribués au régime de conditionnement du prétraitement (y compris la mobilisation/leucaphérèse) et aux affections au site d'administration (infection liée au dispositif, hémorragie au site du cathéter très fréquemment signalée).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité de Waskyra a été évaluée chez 28 patients atteints de WAS. La durée médiane du suivi était de 5,67 ans (intervalle: 0,37 à 13,26 ans).

Étant donné la petite population de patients, les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ne donnent pas une vue exhaustive de la nature et de la fréquence de ces événements.

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

Tableau 1 Effets indésirables attribués à la mobilisation/l'aphérèse et au prétraitement (G-CSF ± plerixafor, rituximab)

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Aspergillose Grippe Infections des voies urinaires Septicémie à Pseudomonas Pneumonie d'aspiration
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité médicamenteuse
Troubles gastro-intestinaux	Stomatite	Douleurs abdominales Diarrhée hémorragique Saignements du tractus gastro-intestinal supérieur Gonflement des lèvres
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre

Tableau 2 Effets indésirables attribués au régime de conditionnement d'intensité réduite (busulfan et fludarabine)

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie Microangiopathie thrombotique
Affections vasculaires		Choc
Troubles gastro-intestinaux	Stomatite	Vomissements Ulcère aphteux
Affections hépatobiliaires		Maladie veino-occlusive hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Inflammation des muqueuses
Investigations		Augmentation des enzymes hépatiques
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réaction post-transfusionnelle

Les affections du site d'administration très fréquemment rapportées étaient les suivantes: infections liées au dispositif et hémorragie au site du cathéter.

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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: non encore attribuée, code ATC: non encore attribué

Mécanisme d'action

L'etuvetidigene autotemcel est une thérapie génique *ex vivo* à base de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques CD34⁺ autologues génétiquement modifiées. Les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques CD34⁺ autologues sont enrichies à partir du sang périphérique mobilisé du patient et transduites avec un vecteur lentiviral (VLV), qui insère une ou plusieurs copies de l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humain dans le génome des cellules de sorte que les cellules génétiquement modifiées deviennent capables d'exprimer la protéine WAS fonctionnelle. Après administration, les cellules génétiquement modifiées se greffent et reconstituent le compartiment hématopoïétique. Ces cellules génétiquement modifiées contenant la protéine WAS corrigée (WASP) différencient et produisent des progéniteurs lymphoïdes et myéloïdes biologiquement actifs dont la descendance exprime la protéine WAS.

Efficacité clinique

L'efficacité de Waskyra a été évaluée dans le cadre d'un programme de développement clinique comprenant des données provenant d'un total de 27 sujets traités dans un essai clinique avec une formulation fraîche (n = 8), un essai clinique avec une formulation cryoconservée (n = 10) et des patients traités avec la formulation fraîche dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel (PUC) et d'exemption hospitalière (EH), collectivement dénommés programme d'accès élargi (PAE) (EH, n = 3; et PUC, n = 6).

Étude OTL-103-4

Les principales preuves d'efficacité proviennent de cet essai clinique, au cours duquel 10 patients ont été traités par l'etuvetidigene autotemcel. Les dix participants ont effectué au moins deux années de suivi, huit participants ayant terminé trois années de suivi. Six participants avaient effectué la visite de suivi des cinq ans.

Les patients étaient éligibles s'ils présentaient un diagnostic de WAS défini par mutation génétique et au moins l'un des critères suivants: a) mutation sévère du gène WAS, b) absence d'expression de la protéine du syndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), c) score clinique sévère (score clinique de Zhu ≥ 3) et aucun donneur apparenté compatible HLA disponible pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

La mutation du gène WAS a été classée comme sévère chez tous les participants sauf un, pour lesquels la gravité de la mutation n'était pas connue. Tous les participants avaient des antécédents de saignements, d'infections récurrentes et d'affections de la peau.

Les patients présentant un dysfonctionnement des organes terminaux, une infection active grave ne répondant pas au traitement ou autres maladies graves ou affections cliniques, une néoplasie maligne (à l'exception d'un cancer de la peau local) ou des antécédents documentés de syndrome de cancer héréditaire, une myélodysplasie, des altérations cytogénétiques caractéristiques du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë, ou d'autres affections hématologiques graves ont été exclus des études.

Les patients ayant déjà bénéficié d'une GCSH allogénique, avec persistance de cellules résiduelles provenant du donneur, ou d'une thérapie génique, ainsi que les patients atteints d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) documentée (anticorps VIH/ARN positif et/ou anticorps anti-p24) ont été exclus des études.

Résultats

Critère d'évaluation principal:

Les principaux critères d'évaluation étaient le taux annualisé d'infections sévères de 6 à 18 mois après la thérapie génique, comparé à celui de l'année précédant la thérapie génique, et le taux annualisé d'épisodes de saignements modérés et sévères jusqu'à 1 an après la thérapie génique, comparé à celui de l'année précédant la thérapie génique. Le taux d'événements a été estimé en nombre d'événements sur les personnes-années d'observation.

Infections sévères: Le taux annualisé d'infections sévères a diminué, passant de 2,40 par personne-année d'observation au cours des 12 mois précédant la perfusion de Waskyra à 0,20 par personne-année d'observation au cours des 6 à 18 mois suivant la perfusion de Waskyra. Toutes les infections sévères étaient de grade 3 selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Épisodes de saignements modérés et sévères: Le taux annualisé combiné des événements de saignements modérés et sévères a diminué, passant de 0,90 événement par personne-année d'observation au cours des 12 mois précédant la perfusion de Waskyra à 0,30 événement par personne-année d'observation au cours des 12 premiers mois suivant le traitement par Waskyra. Un événement de saignements sévères (diarrhée hémorragique) a été signalé pendant la période supérieure à 3 ans chez un patient.

Principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité:

Survie globale: Les 10 participants étaient tous en vie avec une durée médiane de suivi de 5,02 ans (intervalle de 2,32 à 5,43 ans).

Taux annualisé d'infections sévères et d'épisodes de saignements modérés et sévères à 2 et 3 ans après le traitement

Le taux annualisé d'infections sévères a diminué, passant de 2,40 par personne-année d'observation au cours des 12 mois précédant la perfusion à 0,10 par personne-année d'observation au cours des 1 à 2 années suivant la perfusion et à 0 au cours des 2 à 3 années suivant le traitement par Waskyra.

Le taux annualisé combiné des événements de saignements modérés et sévères a diminué, passant de 0,90 événement par personne-année d'observation au cours des 12 mois précédant la perfusion à 0,20 événement par personne-année d'observation au cours des 1 à 2 ans suivant l'administration de Waskyra et 0 événement par personne-année d'observation au cours des 2 à 3 ans suivant le traitement par Waskyra.

Analyse intégrée de tous les patients traités

Une analyse intégrée des données des deux essais cliniques (TIGET-WAS et OTL-103-4) et des patients traités dans le cadre du programme d'accès élargi a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité clinique globale de Waskyra. La population de cette analyse comprend l'ensemble des 27 participants qui ont été inscrits et traités avec Waskyra.

Caractéristiques des patients

Dans la population totale de l'analyse intégrée, l'âge des sujets au moment de la thérapie génique variait de 1,0 an à 35,1 ans. Dix-huit participants étaient âgés de moins de 5 ans et neuf d'entre eux étaient âgés de 5 ans ou plus, dont deux adultes, tous deux inscrits au programme d'accès élargi. Par étude, la tranche d'âge était comprise entre 1,1 et 12,4 ans dans l'étude Tiget-WAS, entre 1 et 9 ans dans l'étude OTL-103-4, et entre 1,4 et 35,1 ans dans le programme d'accès élargi.

La mutation du gène WAS a été classée comme sévère chez 22 participants et de gravité inconnue chez les cinq autres participants. Vingt-six participants présentaient des caractéristiques cliniques sévères de WAS avec un score de Zhu $\geq 3,0$ à l'inclusion et un participant présentant des caractéristiques cliniques plus légères (score de Zhu égal à 2,0) a été identifié comme présentant une mutation sévère du gène WAS.

Administration de Waskyra

Les doses administrées variaient entre 7,0 et 31,0 cellules CD34+ 10^6 /kg. La dose médiane de l'essai TIGET-WAS était inférieure à celle de l'essai OTL-103-4 et du programme d'accès élargi. Chez 5 participants à l'essai TIGET-WAS, la source cellulaire du médicament de thérapie génique a été obtenue à partir d'un prélèvement de moelle osseuse. Chez les autres patients étudiés dans le cadre de l'essai TIGET-WAS, de l'essai OTL-103-4 et du programme d'accès élargi, les cellules CD34+ provenaient du sang périphérique mobilisé, ce qui a permis de prélever un plus grand nombre de cellules.

Résultats

Critères d'évaluation principaux

Les principaux critères d'évaluation de l'analyse intégrée étaient la survie globale et le taux d'infections sévères, ainsi que le taux d'épisodes de saignements modérés et sévères.

Survie globale: Dans l'ensemble, la durée de suivi chez l'ensemble des 26 participants survivants varie de 2,31 à 13,26 ans. Un taux de survie globale de 96 % (IC à 95 %: 82 à 99 %) a été observé après le traitement par Waskyra. Un participant adulte traité dans le cadre du programme d'accès élargi est décédé à la suite d'un événement indésirable grave sans lien avec Waskyra.

Infections sévères: Le taux annualisé d'infections sévères a diminué, passant de 2,00 événements par personne-année d'observation au cours des 12 mois précédant la perfusion de Waskyra à 0,12 événement par personne-année d'observation au cours des 2 à 3 années suivant la perfusion de Waskyra.

Épisodes de saignements modérés et sévères: Le taux annualisé combiné des épisodes de saignements modérés et sévères a diminué, passant de 2,00 événements par personne-année d'observation au cours des 12 mois précédant la thérapie génique à 0,16 événements par personne-année d'observation au cours des 2 à 3 années suivant l'administration de Waskyra.

Tableau 3: Analyse intégrée: Taux annualisé d'infections sévères et taux d'épisodes de saignements modérés/sévères

Infections sévères	Prétraitement (N = 27)	6 à 18 mois (N = 26)	1 à 2 ans (N = 26)	2 à 3 ans (N = 26)
Personnes-années d'observation	26,99	26,08	25,98	24,97
Nombre (%) de participants atteints d'une infection sévère	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Nombre d'infections sévères (taux)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
Intervalle de confiance à 95 % du taux	1,5033 – 2,6110	0,0418 – 0,3931	0,0419 – 0,3942	0,0248 – 0,3511

Épisodes de saignements modérés + sévères	Prétraitement (N = 27)	0 à 12 mois (N = 27)	1 à 2 ans (N = 26)	2 à 3 ans (N = 26)
Personnes-années d'observation	26,99	26,35	25,98	24,97
Nombre (%) de participants présentant des épisodes de saignements	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Nombre d'épisodes de saignements (taux)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
Intervalle de confiance à 95 % du taux	1,5033 – 2,6110	0,4933 – 1,2182	0,0419 – 0,3942	0,0436 – 0,4102

Critères secondaires d'évaluation

Une prise de greffe durable et stable des cellules génétiquement corrigées a été observée dès un mois après l'administration unique de Waskyra et tout au long du suivi post-traitement chez l'ensemble des participants évalués (n = 26), avec une période de suivi comprise entre 2 et 9 ans après la thérapie génique. Tous les participants ont présenté une augmentation marquée de l'expression de WASP dans les plaquettes et les lymphocytes, ainsi qu'une augmentation du nombre de plaquettes et une amélioration de la fonctionnalité des lymphocytes T.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Waskyra est un médicament de thérapie génique composé de cellules autologues qui ont été génétiquement modifiées *ex vivo*. La nature de Waskyra est telle que les études conventionnelles de pharmacocinétique, d'absorption, de métabolisme et d'élimination ne sont pas applicables.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

La pharmacologie, la toxicologie et la génotoxicité de Waskyra ont été évaluées *in vitro* et *in vivo*. En raison de la conception du vecteur lentiviral (VLV) WAS et du recours à la co-expression d'autres

protéines interactives, la protéine WAS n'est pas surexprimée, même avec un nombre élevé de copies de vecteur (VCN). Par conséquent, aucune toxicité due à une surexpression de la protéine n'a été observée.

Des études de toxicité ont été réalisées *in vivo* sur deux modèles murins knock-out WAS différents, dans lesquels des cellules Lin- transduites avec le VLV WAS ont été greffées. Ces études ont démontré une prise de greffe, une différenciation et une colonisation normales des tissus lymphoïdes sans signes cliniques indésirables, ni mortalité, et une absence de modifications pathologiques liées à l'intégration du VLV. Aucune toxicité ni augmentation de la tumorigenèse n'est survenue dans l'un ou l'autre modèle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Diméthylsulfoxyde
Chlorure de sodium
Solution d'albumine humaine

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

6 mois.

Une fois décongelé, au maximum 2 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C). Pour les produits formulés à 2×10^6 cellules/ml, la durée maximale à température ambiante doit être de 45 minutes.

6.4 Précautions particulières de conservation

Les poches de perfusion de Waskyra doivent être conservées dans la phase vapeur de l'azote liquide (< -130 °C) et être maintenues congelées jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de garantir que des cellules viables sont administrées au patient.

Conserver la (les) poche(s) de perfusion dans la (les) cassette(s) métallique(s). Ne pas ouvrir le sac de suremballage avant la décongélation. Ne pas recongeler après décongélation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Waskyra est expédié de l'usine de fabrication au lieu de stockage du centre de traitement dans un conteneur pour cryoconservation, qui peut contenir plusieurs cassettes métalliques destinées à un seul patient.

Chaque cassette métallique contient une seule poche de perfusion de Waskyra.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Waskyra doit être transporté dans l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

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

Définition de la dose à administrer

- Le volume de perfusion doit faire l'objet d'une attention particulière en fonction de l'âge et du poids du patient. Lorsque la dose de Waskyra à perfuser représente plus d'une poche, il convient de s'assurer avant la perfusion que le volume de médicament à administrer est compatible avec la limite recommandée de DMSO, c'est-à-dire que le volume total de DMSO administré doit rester inférieur à 1 % du volume plasmatique estimé du patient. Par conséquent, le volume maximal de Waskyra à administrer doit rester inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient (voir rubrique 4.4).

Préparation de la perfusion

- Il est possible qu'un patient nécessite plusieurs poches de perfusion. Chaque poche de perfusion est fournie dans un sac de suremballage, contenu dans une cassette métallique.
- La ou les poches de perfusion emballées dans les sacs de suremballage doivent être conservées à l'intérieur de leurs cassettes métalliques dans la phase de vapeur de l'azote liquide à une température < -130 °C, jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être décongelées et perfusées.
- Prendre en compte toutes les poches de perfusion et confirmer pour chaque poche de perfusion qu'elle n'a pas dépassé la date de péremption.

Inspection avant décongélation

- Ne pas retirer la cassette métallique du stockage cryogénique ou décongeler Waskyra avant que le patient ne soit prêt à recevoir la perfusion. Le moment de la décongélation de la ou des poches de perfusion contenant Waskyra et celui de la perfusion doivent être coordonnés. Confirmer l'heure de perfusion à l'avance et ajuster l'heure de début de décongélation afin que le traitement soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt.
- Ouvrir la cassette métallique et vérifier l'intégrité du sac de suremballage et de la poche de perfusion avant la décongélation. Si une poche de perfusion est abîmée, suivre les recommandations locales pour la manipulation des déchets de matières d'origine humaine et contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché immédiatement.
- Avant de décongeler Waskyra, il convient de vérifier que l'identité du patient correspond aux informations uniques sur le patient indiquées sur les étiquettes des emballages et sur la fiche d'information sur le lot (FIL). Waskyra est uniquement destiné à un usage autologue. Ne pas décongeler ou perfuser Waskyra si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient sur la poche de perfusion ne correspondent pas au patient en question. Le nombre total de poches de perfusion à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur la fiche d'information sur le lot (FIL).

Décongélation

- Après avoir soigneusement retiré la poche de perfusion de la cassette métallique, décongeler celle-ci dans son sac de suremballage scellé à 37 °C dans un dispositif de décongélation contrôlée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans la poche de perfusion.

- Une fois la décongélation terminée, le sac doit être immédiatement retiré du dispositif de décongélation. Afin de conserver la viabilité du produit, il est recommandé d'administrer Waskyra immédiatement dès la fin de la décongélation. L'administration doit être terminée dans les deux heures suivant la décongélation.
- Ouvrir soigneusement le sac de suremballage pour retirer la poche de perfusion, qui doit être conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) jusqu'à la perfusion. Masser doucement la poche de perfusion pour remettre les cellules en suspension. Le contenu de la poche de perfusion doit être inspecté pour détecter tout reste visible d'agrégat cellulaire. Les petits agrégats cellulaires doivent être dispersés en les mélangeant délicatement manuellement. Ne pas secouer la poche.
- La poche de perfusion ne doit pas être lavée, tournée vers le bas, faire l'objet d'un prélèvement et/ou être remise en suspension dans un autre milieu avant la perfusion.
- Waskyra ne doit pas être irradié car l'irradiation pourrait entraîner une inactivation du produit.
- Si plusieurs poches de perfusion sont prévues pour la dose de traitement du patient, la poche suivante ne doit être décongelée qu'après perfusion complète du contenu de la poche précédente.

Administration

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

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

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

Exposition accidentelle

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

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

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italie

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

EU/1/25/1996/001

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

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Meucci 3
Openzone
20091 Bresso (MI)
Italie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AGC Biologics S.p.A.
Via Meucci 3
Openzone
20091 Bresso (MI)
Italie

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 c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

- **Mesures additionnelles de minimisation des risques**

Avant le lancement de Waskyra dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit accepter le contenu et le format des supports éducatifs destinés aux parents/aidants et aux professionnels de la santé, des détails de la prescription restreinte et du formulaire de consentement d'accès contrôlé/spécifique au produit, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale.

Les outils éducatifs et de conseil en matière de sécurité destinés aux professionnels de la santé doivent mettre en évidence les risques importants associés à Waskyra et fournir des conseils pour en minimiser les risques, notamment le risque potentiel de leucémie/lymphome ou de tumeurs malignes d'organes solides et la nécessité de surveiller les patients traités pour détecter les signes et symptômes de transformation oncogénique, de leucémie, de lymphome ou de tumeurs malignes d'organes solides, ainsi que les risques potentiels d'échec de la prise de greffe, et les informer de l'importance de la surveillance et du suivi à long terme.

Les supports éducatifs destinés aux parents/aidants doivent indiquer les mesures à prendre, ainsi que le moment et la manière de contacter leur médecin spécialiste en cas d'effets indésirables, les symptômes ou préoccupations éventuels et la manière de signaler les effets indésirables des médicaments, ainsi que l'importance d'un suivi régulier et à long terme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où Waskyra est commercialisé, un système visant à contrôler sa distribution au-delà du niveau de contrôle assuré par les mesures de routine de minimisation des risques soit mis en œuvre.

Les exigences suivantes doivent être remplies avant que le produit ne soit prescrit, fabriqué, distribué et utilisé:

- Waskyra ne sera disponible que par l'intermédiaire de centres de traitement qualifiés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour garantir la traçabilité des cellules du patient et du médicament fabriqué entre l'hôpital assurant le traitement et le site de fabrication.
- Waskyra sera administré dans un centre de transplantation spécialisé, et par des médecins expérimentés dans le traitement et la prise en charge de patients atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich ainsi que dans l'utilisation de produits de thérapie génique *ex vivo* CD34+ autologues.
- Un formulaire de consentement spécifique au produit dûment rempli est requis avant le début du traitement.
- La sélection des centres de traitement sera effectuée en collaboration avec les autorités sanitaires nationales, le cas échéant.
- Les professionnels de la santé recevront une formation sur les outils éducatifs et de conseil en matière de sécurité des médecins dans le cadre du processus de qualification du centre.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

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

Description	Date d'échéance
Étude de sécurité post-autorisation interventionnelle (PASS): Afin de mieux caractériser la sécurité et l'efficacité à long terme de Waskyra chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) présentant une mutation du gène WAS, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée, mais pour lesquels aucun	Rapport final d'étude clinique: 31 décembre 2046

donneur apparenté de cellules souches hématopoïétiques compatible HLA n'est disponible, le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats d'une étude post-autorisation interventionnelle, conformément à un protocole convenu.	
--	--

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CASSETTE MÉTALLIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion
etuvetidigene autotemcel (cellules CD34⁺)

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

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines.

Chaque poche de perfusion spécifique à un patient contient de l'etuvetidigene autotemcel à une concentration dépendante du lot d'une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues contenant des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral codant le gène du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humain.

Chaque poche de perfusion de 10 à 20 ml contient 2 à 10 × 10⁶ cellules/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du diméthylsulfoxyde, une solution d'albumine humaine et du chlorure de sodium.
Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Une poche de perfusion de 10 à 20 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour usage intraveineux.

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

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

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

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

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

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italie

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

EU/1/25/1996/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

NID:
ID COI:
SEC:
Lot:
ID de la poche:

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

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.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

SAC DE SUREMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion
etuvetidigene autotemcel (cellules CD34⁺)

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

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines.

Chaque poche de perfusion spécifique à un patient contient l'etuvetidigene autotemcel à une concentration dépendante du lot d'une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues contenant des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral codant le gène du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humain.

Chaque poche de perfusion de 10 à 20 ml contient 2 à 10 × 10⁶ cellules/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du diméthylsulfoxyde, une solution d'albumine humaine et du chlorure de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Une poche de perfusion de 10 à 20 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour usage intraveineux.

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

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italie

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

EU/1/25/1996/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

NID:
ID COI:
SEC:
Lot:
ID de la poche:

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

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.

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

POCHE DE PERFUSION

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

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion
etuvetidigene autotemcel (cellules CD34⁺)
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

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

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot:
NID:
SEC:
ID de la poche:
ID COI

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

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 à 20 ml de dispersion cellulaire par poche.

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion
etuvetidigene autotemcel (cellules CD34⁺)

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

Une population autologue enrichie en cellules CD34⁺ qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites *ex vivo* avec un vecteur lentiviral codant le gène du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humain.

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

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

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

Numéro du lot	Identifiant de la poche	Volume de dispersion pour perfusion (ml)	Dosage (x10 ⁶ cellules/ml)	Nombre total de cellules CD34 ⁺ (x10 ⁶)	Date de péremption (JJ-MMM-AAAA)

Nombre total de poches:

Nombre total de cellules CD34⁺ (x10⁶):

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

× 10⁶ cellules CD34⁺/kg.

La dose minimale recommandée de Waskyra à administrer est de 7 × 10⁶ cellules CD34⁺/kg. Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 31 × 10⁶ cellules CD34⁺/kg ont été administrées.

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

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

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

4. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

5. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Enregistrez ce document et ayez-le à portée de main lors de la préparation de l'administration de Waskyra

Pour usage autologue uniquement.

6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

CONSIGNES DE CONSERVATION ET D'UTILISATION

À conserver et transporter congelé ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Garder la poche de perfusion dans la cassette métallique jusqu'à ce qu'elle soit prête à être décongelée et administrée. Ne pas ouvrir le sac de suremballage avant la décongelation. Ne pas recongeler une fois décongelé.

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

7. DATE DE PÉREMPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU LOT

Les informations sont présentées dans le tableau de la section 3 ci-dessus.

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

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

9. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

ID COI:

Poids au moment du premier prélèvement (kg):

NID:

SEC:

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

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italie

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

EU/1/25/1996/001

B. NOTICE

Notice: Information du patient ou de l'aidant

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion etuvetidigene autotemcel

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

Veillez lire attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament pour vous ou votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez 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. Voir rubrique 4.
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous remettra une carte patient qui contient des informations importantes en matière de sécurité concernant votre traitement par Waskyra. Lisez-la attentivement et respectez les instructions qui y figurent.
- Ayez toujours sur vous la carte patient et montrez-la toujours au médecin ou à l'infirmier(/ère) lorsque vous les consultez ou si vous vous rendez à l'hôpital.
- Les informations contenues dans cette notice s'adressent à vous ou à votre enfant, mais la notice indique simplement «vous».

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Waskyra et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Waskyra
3. Comment Waskyra est fabriqué et administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Waskyra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Waskyra est un produit de thérapie génique qui contient la substance active etuvetidigene autotemcel. Un produit de thérapie génique agit en libérant un gène dans l'organisme pour corriger un défaut génétique. Ce médicament est fabriqué spécialement pour vous, à partir de vos propres cellules sanguines.

Waskyra est utilisé pour traiter une affection grave appelée syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) chez les personnes âgées de 6 mois et plus présentant une mutation du gène WAS pour lesquelles une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est indiquée et en l'absence de donneur apparenté compatible pouvant fournir des cellules souches hématopoïétiques en vue de la transplantation. Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules immatures qui peuvent se développer dans tous les types de cellules sanguines, y compris les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes (composants qui aident le sang à coaguler).

Les personnes atteintes de WAS présentent une mutation (modification) du gène qui fournit les instructions pour la fabrication de la protéine WAS. La protéine WAS aide les globules blancs à se déplacer et à fonctionner correctement afin de lutter contre les infections et permet la bonne formation des plaquettes pour arrêter les saignements. Une mutation du gène entraîne la génération d'une protéine WAS défectueuse ou empêche sa production. Cela peut entraîner des complications potentiellement mortelles, telles que des épisodes de saignements et des infections.

Waskyra est préparé à l'aide de vos propres cellules souches hématopoïétiques, qui sont modifiées en laboratoire avec un virus. Ce virus a été modifié de sorte qu'il ne peut pas se propager dans l'organisme, mais peut fournir une copie correcte du gène WAS dans les cellules souches hématopoïétiques. Les cellules souches hématopoïétiques modifiées sont réinjectées au patient par perfusion (goutte-à-goutte) et peuvent générer des cellules sanguines capables de produire la protéine WAS, ce qui devrait contribuer à améliorer la maladie.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de Waskyra ou sur la raison pour laquelle ce médicament a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Waskyra

N'utilisez jamais Waskyra

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.
- si vous avez précédemment reçu une thérapie génique à partir de cellules souches sanguines ou d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques avec persistance de cellules résiduelles provenant du donneur.

Avertissements et précautions

Avant l'administration de Waskyra

Le médecin devra:

- Vérifier vos poumons, votre cœur, vos reins, votre foie, votre cerveau, votre peau, votre thyroïde, ainsi que des paramètres vitaux tels que la pression artérielle. Un examen médical général est nécessaire avant le traitement.
- Rechercher des signes d'infection. Toute infection doit être traitée avant l'administration de Waskyra.
- Rechercher une infection par le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, le virus T-lymphotropique humain (HTLV), le VIH ou de mycoplasmes. Si vous présentez une infection active par l'un de ces agents, votre traitement par Waskyra pourrait être reporté ou suspendu.
- Vérifier votre moelle osseuse pour s'assurer que vous ne présentez pas de signes de leucémie ou de myélodysplasie (une maladie dans laquelle votre moelle osseuse ne produit pas suffisamment de cellules sanguines ou de plaquettes saines). Si vous présentez des signes de ces affections, vous risquez de ne pas pouvoir suivre le traitement par Waskyra.

Avant le traitement par Waskyra

- Avant son administration, Waskyra est testé pour vérifier qu'il ne contient pas de microbes infectieux, car il existe un risque théorique d'infection. Les médecins et les infirmier(e) surveilleront les signes d'infection tout au long de la perfusion, tels que la fièvre, les frissons, les sueurs, la fatigue, les maux de gorge, etc., et proposeront un traitement si nécessaire. Consultez votre médecin si vous présentez ces signes et symptômes,

Lorsque Waskyra vous est administré

- Les informations sur les médicaments à base de cellules, tels que Waskyra, doivent être conservées pendant 30 ans à l'hôpital. Les informations conservées seront votre nom et le numéro de lot de Waskyra que vous avez reçu.

Après le traitement par Waskyra

- Après avoir reçu Waskyra, vous serez surveillé au moyen d'analyses de sang régulières. Cela inclura la mesure des anticorps présents dans le sang, appelés *immunoglobulines*. Si le taux d'immunoglobulines est faible, vous devrez peut-être recevoir un traitement de remplacement des immunoglobulines. Votre médecin en discutera avec vous si nécessaire.
- Des anti-infectieux (bactériens, fongiques, viraux) peuvent vous être administrés pour la prévention et la prise en charge des infections, en particulier pendant la période neutropénique suivant le conditionnement. Des mesures de lutte contre les infections et des procédures d'isolement doivent être employées pendant l'hospitalisation, conformément aux normes locales.
- La charge virale pour le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'herpès simplex et l'adénovirus sera déterminée chaque semaine sur sang périphérique jusqu'au jour +90. En cas de résultat négatif répété, l'intervalle de test peut être prolongé après le jour +90. Si vous êtes positif au cytomégalovirus, un traitement préventif par ganciclovir, valganciclovir ou foscarnet sera administré, conformément aux normes locales.
- Il est possible que vous présentiez une diminution importante du nombre de cellules dans le sang, y compris une diminution sévère du nombre de neutrophiles pendant plusieurs semaines après le conditionnement et la perfusion de Waskyra. Vous devez donc faire l'objet d'une surveillance fréquente par numération formule sanguine complète pendant au moins six semaines après la perfusion ou jusqu'au rétablissement de l'hématopoïèse et des infections gérées conformément aux directives standard et au jugement médical. Vous devez consulter votre médecin si vous présentez des signes de fatigue, de faiblesse et d'infections, ainsi que des hématomes et des saignements faciles. Une transfusion de soutien de concentrés de globules rouges irradiés et de plaquettes doit être effectuée conformément au jugement médical et à la pratique de l'établissement.
- L'échec de la prise de greffe est un risque potentiellement important après la perfusion de Waskyra. En cas de diminution persistante du nombre de neutrophiles, un facteur de croissance (facteur de stimulation des colonies de granulocytes) doit être instauré pour stimuler la restauration de la moelle osseuse ou plus tôt sur la base du jugement médical. En cas de persistance de l'échec de la prise de greffe et d'un faible nombre de neutrophiles malgré l'utilisation du facteur de stimulation des colonies de granulocytes, l'administration de cellules souches autologues de secours non transduites est recommandée.
- Après le traitement, il peut vous être demandé de faire l'objet d'un suivi sur une durée pouvant aller jusqu'à 15 ans afin de mieux comprendre les effets à long terme de Waskyra.
- Si vous avez besoin d'une transfusion sanguine avant et après avoir reçu Waskyra, les produits sanguins qui vous sont administrés doivent être irradiés. Cela implique une diminution des globules blancs appelés lymphocytes afin de réduire à un minimum le risque de réaction à la transfusion. Votre médecin vous surveillera pour détecter toute réaction à la transfusion sanguine.
- L'insertion d'un nouveau gène dans les cellules souches pourrait contribuer à un risque de cancers du sang tels que la leucémie (cancer des globules blancs) et le lymphome (cancer des lymphocytes, globules blancs impliqués dans les défenses de l'organisme). Bien qu'il n'y ait jusqu'à présent aucune preuve en ce sens dans les essais cliniques, cela reste possible en raison de la nature du médicament. Après le traitement, votre médecin vous surveillera pour détecter tout signe de leucémie, de lymphome ou de tumeurs malignes d'organes solides.
- Waskyra est préparé à partir de parties d'un virus qui ont été modifiées de manière à ne pas provoquer d'infection. Cela peut entraîner un résultat faux positif au test de dépistage du VIH.

Des tests plus spécifiques peuvent être utilisés pour exclure l'infection par le VIH en cas de besoin.

- La substance active contenue dans Waskyra peut être temporairement éliminée via le sang, le sperme, le lait maternel ou les déchets corporels, un processus appelé excrétion. Après un traitement par Waskyra, vous ne pourrez donc pas donner de sang, de composants sanguins (plasma), d'organes, de tissus ou de cellules.

Lorsque le traitement de Waskyra ne peut pas être mené à terme

La fabrication de Waskyra peut ne pas aboutir si la quantité de cellules souches prélevées dans votre sang n'est pas suffisante ou en cas de difficultés dans la préparation du médicament après la collecte des cellules souches. Dans ce cas, il peut vous être demandé de vous soumettre à une nouvelle collecte de cellules souches, dans la mesure du possible, ou un autre traitement peut vous être proposé.

Avant de recevoir Waskyra, un médicament de conditionnement sera administré pour éliminer les cellules de la moelle osseuse, libérant ainsi de l'espace pour l'implantation (*greffe*) des cellules souches génétiquement modifiées de Waskyra dans la moelle osseuse.

Si Waskyra ne peut pas être administré après l'administration du médicament de conditionnement, ou si les cellules souches modifiées ne s'implantent pas dans votre corps, le médecin peut vous administrer une perfusion de cellules de remplacement à partir du prélèvement de secours préalablement collecté (voir également la rubrique 3, «*Comment Waskyra est administré*»). Les cellules de remplacement ne sont pas porteuses du gène *WAS* fonctionnel et ne produisent pas la protéine WAS. Pour de plus amples informations, veuillez contacter votre médecin.

La sécurité et l'efficacité de Waskyra chez les patients âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible et Waskyra ne peut pas être administré aux patients âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Waskyra

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

- Vous ne devez prendre aucun médicament destiné au traitement de l'infection par le VIH à partir d'au moins un mois avant l'administration de médicaments de mobilisation ou les prélèvements sanguins et jusqu'à au moins 7 jours après la perfusion de Waskyra, étant donné que ces médicaments pourraient avoir une incidence sur la production et le fonctionnement précoce de Waskyra.
- Vous ne devez pas recevoir de vaccins appelés **vaccins vivants** pendant les 6 semaines qui précèdent l'administration du médicament de conditionnement destiné à préparer le traitement par Waskyra, ni après le traitement, pendant que votre système immunitaire (le système de défense de l'organisme) se rétablit.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Waskyra n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Grossesse et allaitement

Ce traitement ne doit pas être administré pendant la grossesse en raison des effets possibles du médicament de conditionnement. Les effets de Waskyra chez les femmes enceintes ne sont pas connus. Parlez à votre médecin avant d'envisager une grossesse après le traitement par Waskyra.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte après un traitement par Waskyra, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, un test de grossesse sera effectué avant l'administration des médicaments de mobilisation et de conditionnement pour confirmer l'absence de grossesse.

Contraception chez les hommes et les femmes

Si vous êtes une femme en âge de procréer ou un homme en âge de concevoir, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace (contrôle des naissances) dès le début du traitement de mobilisation et pendant au moins 6 mois après l'administration de Waskyra. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées.

Allaitement

L'allaitement doit être interrompu pendant le conditionnement en raison des effets possibles du médicament de conditionnement. On ne sait pas si les composants de Waskyra peuvent passer dans le lait maternel.

Votre médecin discutera avec vous des bénéfices de l'allaitement pour votre enfant par rapport aux risques potentiels du traitement.

Fertilité chez les hommes et les femmes

Il se peut que vous ne soyez plus en mesure de tomber enceinte ou de concevoir un enfant après avoir reçu le médicament de conditionnement. Vous devez discuter de vos options avec votre médecin avant le traitement. Il peut s'agir notamment de conserver le matériel de reproduction (par exemple, les ovules, le sperme) en vue d'une utilisation ultérieure.

Waskyra contient du sodium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient 35 à 560 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) dans chaque dose. Cela équivaut à 2 % à 28 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Le niveau d'apport maximal recommandé de 2 g/jour de sodium chez l'adulte doit être ajusté à la baisse en fonction des besoins énergétiques des enfants par rapport à ceux des adultes.

Ce médicament contient 55 mg/ml de DMSO (une substance utilisée pour conserver les cellules congelées) qui peut provoquer des réactions allergiques sévères soudaines. Le médecin ou l'infirmier(e) doit vous surveiller attentivement afin de détecter toute réaction au cours de la perfusion et toutes les heures, pendant 3 heures, après la perfusion.

3. Comment Waskyra est fabriqué et administré

Puisque Waskyra est fabriqué à partir de vos propres cellules souches hématopoïétiques, votre sang sera prélevé pour préparer le médicament environ 2 à 3 mois avant le traitement. Les cellules souches peuvent être collectées à partir de votre sang, qui est prélevé dans une veine. Pour plus d'informations, adressez-vous à votre médecin.

Lorsque les cellules souches sont prélevées dans le sang:

- Vous recevrez deux types de médicaments avant de recevoir Waskyra:
 - un **médicament de mobilisation**, pour déplacer les cellules souches sanguines de la moelle osseuse vers la circulation sanguine

- un **médicament de conditionnement**, afin de libérer de l'espace dans la moelle osseuse pour les nouvelles cellules souches qui vous seront administrées

Pour plus d'informations, veuillez consulter les notices de ces médicaments.

(Voir la rubrique 3 «*Comment Waskyra est fabriqué et administré*» et la rubrique 4 «*Quels sont les effets indésirables éventuels?*» pour plus d'informations sur ces médicaments, y compris d'éventuels effets indésirables).

- La collecte des cellules souches sanguines se fera à partir d'un cathéter veineux central placé temporairement. Un cathéter veineux central est un tube fin et flexible qui est inséré par un médecin dans une grosse veine pour accéder à la circulation sanguine. Un autre cathéter sera placé avant le début du traitement de conditionnement afin de permettre la perfusion de Waskyra et d'autres médicaments, ainsi que la collecte de sang pour les tests. L'insertion d'un cathéter peut provoquer des effets indésirables, tels que des infections et des saignements, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Le médecin et les infirmiers(/ères) surveilleront les complications éventuelles.
- Vous recevrez d'abord un médicament dit de «mobilisation» pour faire passer les cellules souches sanguines de la moelle osseuse dans la circulation sanguine (voir rubrique 2 «*Avertissements et précautions*»).
- Les cellules souches sanguines peuvent ensuite être collectées par une machine qui sépare les composants du sang (*machine d'aphérèse*). Cela peut prendre plus d'un jour pour collecter suffisamment de cellules souches sanguines pour fabriquer Waskyra.

Les cellules souches collectées dans le sang seront divisées en:

- **Échantillon de secours**, qui sera congelé et conservé; il sera destiné à être administré en tant que remplacement des cellules souches si Waskyra ne peut pas être administré ou s'il n'agit pas (voir «*Lorsque le traitement par Waskyra ne peut être mené à terme*» à la rubrique 2).
- **Échantillon de traitement**, qui sera fourni au fabricant pour fabriquer Waskyra par insertion d'une copie fonctionnelle du gène WAS dans les cellules souches de l'échantillon.

Comment Waskyra est-il administré

- Waskyra sera administré dans un centre de traitement qualifié et par des médecins formés à l'utilisation de ce type de médicament.
- Waskyra est administré par goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine (voie intraveineuse) au moyen d'un cathéter veineux central. Il est possible que plusieurs poches de médicaments soient administrées.
- Les médecins vérifieront que les poches de perfusion de Waskyra sont toutes identifiées comme étant fabriquées à partir de votre propre échantillon.
- Waskyra est un traitement administré en une seule fois. Il ne vous sera pas administré de nouveau.

Quand	Ce qui survient	Pourquoi
Environ 2 mois avant la perfusion de Waskyra	Les médicaments de mobilisation sont administrés par injection sous-cutanée pendant 4 à 6 jours.	Afin de déplacer les cellules souches sanguines de la moelle osseuse vers la circulation sanguine

Environ 2 mois avant la perfusion de Waskyra	Le sang mobilisé est prélevé en 2 à 3 jours	Afin d'obtenir des cellules souches sanguines pour fabriquer Waskyra. Une partie des cellules souches collectées sera conservée séparément, pour servir de cellules de remplacement si nécessaire
Environ 3 semaines avant la perfusion de Waskyra	Un médicament appelé rituximab est administré en une seule fois dans une veine par le cathéter	Afin de réduire le nombre de globules blancs produisant des anticorps dirigés vers votre corps et contribuer à l'implantation des cellules génétiquement corrigées après la perfusion de Waskyra
5 jours avant la perfusion de Waskyra	Deux médicaments de conditionnement (busulfan et fludarabine) sont administrés pendant 2 à 3 jours dans un hôpital, dans une veine au moyen du cathéter	Afin de préparer la moelle osseuse pour le traitement. Ces médicaments détruisent les cellules de la moelle osseuse, de sorte qu'elles puissent être remplacées par les cellules génétiquement corrigées contenues dans Waskyra
15 à 30 minutes avant la perfusion de Waskyra	Un médicament appelé antihistaminique peut être administré	Afin de contribuer à prévenir une réaction allergique à la perfusion
Début de la perfusion de Waskyra	Waskyra est administré par un goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine. La perfusion se fera dans un hôpital et durera environ 30 minutes pour chaque poche de perfusion. Le nombre de poches varie d'un patient à l'autre	Afin d'injecter des cellules souches contenant le gène WAS correct dans la circulation sanguine qui les transmettra à votre moelle osseuse
Après la perfusion de Waskyra	Vous resterez à l'hôpital pendant environ 4 à 8 semaines	Afin de vous rétablir. Vous ferez l'objet d'une surveillance visant à vérifier si le traitement agit et à traiter tout effet indésirable jusqu'à ce que le médecin soit sûr que vous êtes en sécurité et que vous pouvez quitter l'hôpital

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Au cours des essais cliniques menés sur Waskyra, aucun effet indésirable n'a été attribué au médicament lui-même. Toutefois, les procédures et les médicaments nécessaires pour l'administration de ce médicament, associés à votre état de santé, peuvent provoquer des effets indésirables, même s'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves – demandez immédiatement une aide médicale

Consultez immédiatement un médecin en urgence si vous présentez l'un des symptômes suivants (ils peuvent être graves):

Une association de plusieurs symptômes parmi les suivants: fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), frissons, toux, essoufflement, rythme cardiaque rapide, confusion, sensation de malaise. Ils peuvent indiquer des infections graves (y compris une aspergillose), une septicémie (y compris une septicémie à *Pseudomonas*) ou une pneumonie par aspiration; consultez immédiatement un médecin.

Des hématomes ou des saignements inhabituels, une pâleur de la peau, une fatigue extrême, une confusion, une diminution de la miction ou un gonflement des jambes/chevilles peuvent indiquer une «microangiopathie thrombotique» (présence de caillots sanguins dans les petits vaisseaux sanguins); consultez un médecin en urgence.

Une association de douleurs à l'estomac/abdomen, de gonflements, de prise de poids soudaine, de jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse) et d'urine foncée suggère une maladie hépatique sévère (maladie veino-occlusive hépatique) qui peut survenir après l'administration des médicaments de conditionnement; contactez immédiatement un médecin.

Saignements des voies gastro-intestinales supérieures: vomissements de sang ou de substances ressemblant à du marc de café; selles noires et goudronneuses; sensation d'étourdissement ou de vertiges; consultez immédiatement un médecin.

Réactions d'hypersensibilité (allergiques) sévères, pouvant se traduire par un choc: éruption cutanée ou urticaire, démangeaisons, rougeurs, gonflement des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, respiration sifflante ou difficulté à respirer, étourdissements ou évanouissements; consultez immédiatement un médecin en urgence.

Réaction à la transfusion (pendant ou après une transfusion): fièvre ou frissons, essoufflement, douleurs thoraciques/dorsales, urines foncées; consultez immédiatement un médecin.

Autres effets indésirables (énumérés par fréquence, en commençant par les plus fréquents)

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

Stomatite (douleurs ou ulcères dans la bouche)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

Grippe

Infections des voies urinaires

Neutropénie (faible nombre de globules blancs)

Anémie (faible nombre de globules rouges)

Douleurs abdominales

Diarrhée, hémorragique (diarrhée sanglante)

Vomissements

Urticaire

Choc

Gonflement des lèvres

Ulcère aphteux (ulcères de la bouche)

Érythème (rougeur de la peau)

Pyrexie (fièvre)

Inflammation des muqueuses (inflammation de la muqueuse de la bouche, du nez/de la gorge ou de l'intestin)

Augmentation des enzymes hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques observée dans les analyses de sang)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier(e). 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 Waskyra

Ces informations sont destinées exclusivement aux médecins.

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

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 les étiquettes de l'emballage extérieur et de la poche de perfusion.

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

Conserver à une température inférieure à - 130 °C. Ne pas décongeler le produit tant qu'il n'est pas prêt à être utilisé. Après décongélation, conserver à température ambiante (20 °C à 25 °C) et utiliser dans les 2 heures. Pour les produits formulés à 2×10^6 cellules/ml, la durée maximale à température ambiante doit être de 45 minutes. Ne pas recongeler.

Conserver la (les) poche(s) de perfusion dans la (les) cassette(s) métallique(s) jusqu'à la décongélation.

Ne pas ouvrir le sac de suremballage avant la décongélation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Waskyra

La substance active est l'etuvetidigene autotemcel; elle est constituée de vos propres cellules souches qui contiennent des copies fonctionnelles du gène WAS.

Chaque poche de perfusion de Waskyra spécifique au patient contient $2-10 \times 10^6$ cellules/ml d'une population enrichie en cellules CD34+ viable à une concentration dépendante du lot.

Les autres composants sont le diméthylsulfoxyde (DMSO), le chlorure de sodium et une solution d'albumine humaine (voir rubrique 2, «*Waskyra contient du sodium et du diméthylsulfoxyde [DMSO]*»).

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Comment se présente Waskyra et contenu de l'emballage extérieur

La dispersion de Waskyra pour perfusion est une dispersion de cellules claire à légèrement trouble, incolore à jaune ou rose.

Waskyra est fourni dans une ou plusieurs poches de perfusion de 50 ml en éthylène-acétate de vinyle (EVA) contenant 10 à 20 ml de dispersion pour perfusion. Chaque poche de perfusion munie de deux

dispositifs de perfusion disponibles est emballée dans un sac de suremballage en EVA et placée à l'intérieur d'une cassette métallique.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italie

Fabricant

AGC Biologics S.p.A.
Via Meucci 3
Openzone
200091 Bresso (MI)
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <https://www.ema.europa.eu>. Il existe également des liens vers d'autres sites web concernant les maladies rares et leurs traitements.

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

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

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

Waskyra doit être transporté dans l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de la santé qui manipulent Waskyra doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, de vêtements de protection et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.
- Waskyra doit se trouver à tout moment à une température inférieure à -130 °C, jusqu'à ce que le contenu de la poche soit décongelé pour perfusion.
- Le nombre total de poches de perfusion à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur la fiche d'information sur le lot (FIL).

Définition de la dose à administrer

- Le volume de perfusion doit faire l'objet d'une attention particulière en fonction de l'âge et du poids du patient. Lorsque la dose de Waskyra à perfuser représente plus d'une poche, il convient de s'assurer avant la perfusion que le volume de médicament à administrer est compatible avec la limite recommandée de DMSO, c'est-à-dire que le volume total de DMSO administré doit rester

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

Préparation de la perfusion

- Il est possible qu'un patient nécessite plusieurs poches de perfusion. Chaque poche de perfusion est fournie dans un sac de suremballage, contenu dans une cassette métallique.
- La ou les poches de perfusion emballées dans les sacs de suremballage doivent être conservées à l'intérieur de leurs cassettes métalliques dans la phase de vapeur de l'azote liquide à une température inférieure à -130 °C, jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être décongelées et perfusées.
- Prendre en compte toutes les poches de perfusion et confirmer pour chaque poche de perfusion qu'elle n'a pas dépassé la date de péremption à l'aide de la fiche d'information du lot jointe.

Inspection avant décongélation

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

Décongélation

Après avoir soigneusement retiré la poche de perfusion de la cassette métallique, décongeler celle-ci dans son sac de suremballage scellé à 37 °C dans un dispositif de décongélation contrôlée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans la poche de perfusion.

- Une fois la décongélation terminée, le sac doit être immédiatement retiré du dispositif de décongélation. Afin de conserver la viabilité du produit, il est recommandé d'administrer Waskyra immédiatement dès la fin de la décongélation.
- Ouvrir soigneusement le sac de suremballage pour retirer la poche de perfusion, qui doit être conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) jusqu'à la perfusion.
- Masser doucement la poche de perfusion pour remettre les cellules en suspension. Le contenu de la poche de perfusion doit être inspecté pour détecter tout reste visible d'agrégat cellulaire. Les petits agrégats cellulaires doivent être dispersés en les mélangeant délicatement manuellement. Ne pas secouer la poche.
- La poche de perfusion ne doit pas être lavée, tournée vers le bas, faire l'objet d'un prélèvement et/ou être remise en suspension dans un autre milieu avant la perfusion.
- Waskyra ne doit pas être irradié car l'irradiation pourrait entraîner une inactivation du produit.

- Si plusieurs poches de perfusion sont prévues pour la dose de traitement du patient, la poche suivante ne doit être décongelée qu'après perfusion complète du contenu de la poche précédente.

Administration

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

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

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

Exposition accidentelle

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