

Guide pour les professionnels de santé

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

LIBMELDY® ▼ 2 - 10 x 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion

(atidarsagène autotemcel)

Les informations contenues dans ce guide sont essentielles pour assurer un suivi efficace des patients atteints de leucodystrophie métachromatique (LDM) ayant reçu une thérapie génique par Libmeldy, ainsi qu'une surveillance et une prise en charge appropriées de certains risques importants associés à son utilisation.

Ce guide ainsi que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doivent être lus attentivement avant de prescrire le produit et pour assurer le suivi des patients traités.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Il est demandé aux professionnels de la santé de déclarer tout effet indésirable suspecté. Les détails de la déclaration sont disponibles à la fin de ce guide.

À propos de ce guide

Ce guide contient des informations importantes de réduction des risques pour les professionnels de la santé qui prescrivent, administrent et/ou se chargent du suivi à long terme (jusqu'à 15 ans) des patients atteints de LDM après le traitement par Libmeldy.

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

Pour fabriquer Libmeldy, les CSPH CD34⁺ autologues sont enrichies à partir de sang périphérique mobilisé (SPm) du patient et transduites avec un vecteur lentiviral (VLV ARSA), qui insère une ou plusieurs copies du gène ARSA humain dans le génome de la cellule de sorte que les cellules génétiquement modifiées deviennent capables d'exprimer l'enzyme ARSA fonctionnelle.

Libmeldy est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients.

Risque d'oncogénèse insertionnelle

Afin de fabriquer Libmeldy, une version modifiée du lentivirus est utilisée pour insérer une ou plusieurs copies fonctionnelles du gène ARSA humain dans le génome des cellules souches du patient. Le processus d'insertion d'un nouveau morceau d'ADN dans le génome de la cellule hôte pourrait créer un risque de processus oncogène menant par exemple à une leucémie ou un lymphome. À ce jour, aucun cas d'expansion clonale maligne, de tumeur maligne ou d'événements indésirables (EI) indiquant une transformation oncogène définitivement attribuée au traitement avec Libmeldy n'a été rapporté chez les patients atteints de LDM. De plus, jusqu'à présent, il n'y a eu aucune preuve de comportement clonal aberrant basé sur l'analyse du site d'insertion chez des patients atteints de LDM traités par Libmeldy. Une tumeur maligne due à la mutagénèse insertionnelle reste cependant un risque ; par conséquent, il est important de surveiller chez les patients traités la survenue de signes et symptômes de transformation oncogène, de leucémie ou de lymphome.

Conseiller aux parents et aux patients de surveiller les signes et symptômes de leucémie ou de lymphome

Les parents ou tuteurs, les soignants des enfants atteints de LDM traités par Libmeldy, et, s'ils sont suffisamment âgés, les patients traités pendant l'enfance, doivent être informés qu'il faut surveiller les symptômes et les signes de leucémie ou de lymphome (par exemple : essoufflement, pâleur clinique, fièvre, sueurs nocturnes, ganglions lymphatiques gonflés, saignements ou pétéchies, infections fréquentes, fatigue) et contacter le médecin du patient immédiatement s'ils présentent l'un des symptômes décrits ci-dessus.

Une surveillance clinique régulière est recommandée

La numération formule sanguine avec indices de globules rouges, la numération leucocytaire différentielle, la numération plaquettaire et une analyse de biochimie de routine doivent être effectués régulièrement conformément aux directives cliniques locales. Cela peut être suivi par une analyse plus détaillée si indiqué, par exemple frottis sanguin/film ou test cytogénétique. Si une leucémie ou un lymphome étaient détectés chez un patient ayant reçu Libmeldy, des prélèvements sanguins devraient être effectués en vue d'une analyse du site d'intégration.

Si les symptômes, les signes ou les résultats biologiques suggèrent une transformation oncogène, une leucémie ou un lymphome, il convient d'en discuter avec le patient (parent, tuteur). En outre, signalez ces signes et résultats, ainsi que toute suspicion d'effets indésirables impliquant Libmeldy, en utilisant les coordonnées fournies à la fin de ce guide.

Retard de prise de greffe plaquettaire

Il y a eu des cas de retard de la prise de greffe de plaquettes chez un petit nombre de patients traités par Libmeldy. Ce retard n'était pas corrélé à une augmentation de l'incidence des saignements, mais cela reste un risque important.

Surveillance

La numération plaquettaire doit être surveillée conformément à l'évaluation médicale, jusqu'à la prise de greffe de ces cellules et la récupération.

Prise en charge

Après le conditionnement myéloablatif et le traitement par Libmeldy, un support par transfusion de plaquettes doit être apporté selon le jugement médical et la pratique de l'établissement.

Anticorps anti-ARSA

Le développement d'anticorps anti-ARSA (AAA) est un risque potentiel suite au traitement par Libmeldy. La surveillance des AAA avant et après le traitement par Libmeldy est recommandée comme suit (Voir également la rubrique 4.4 du RCP pour de plus amples informations).

Surveillance

La surveillance des AAA est recommandée aux points temporels suivants :

- Avant le traitement
- Après le traitement : entre 1 et 2 mois après la thérapie génique, à 6 mois, 1 an, 3 ans, 5 ans, 7 ans, 9 ans, 12 ans et 15 ans après le traitement.

En cas de survenue ou de progression significative de la maladie, une surveillance supplémentaire des AAA est également recommandée.

Prise en charge

Si la présence d'AAA est confirmée (c'est-à-dire lors d'un deuxième test/test répété), un traitement de courte durée par rituximab peut être envisagé, à la discrétion du médecin traitant, en tenant compte des titres d'AAA identifiés, des manifestations cliniques de la maladie (symptômes neurologiques, retard de développement) ou d'autres manifestations auto-immunes pour lesquelles il existe une indication de traitement par déplétion des lymphocytes B.

Les patients chez qui les AAA disparaissent après un traitement par rituximab doivent continuer à être régulièrement surveillés pour détecter la présence d'anticorps pendant au moins un an.

Échec de prise de greffe

L'échec de prise de greffe des neutrophiles est un risque à court terme qui peut potentiellement être grave. Il est défini comme l'incapacité à atteindre une numération absolue de neutrophiles (NAN) > 500 cellules/ μl , associée à l'absence de signes de rétablissement de la moelle osseuse (c'est-à-dire à une moelle hypocellulaire) au jour 60 après la perfusion de Libmeldy.

Les patients peuvent en outre présenter des cytopénies sévères, y compris une neutropénie sévère [définie par un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à 500 cellules/ μL] et une thrombocytopénie prolongée, pendant plusieurs semaines après un conditionnement myéloablatif et une perfusion de Libmeldy.

Dans les études cliniques, la récupération hématologique après conditionnement par busulfan a été généralement observée 4 à 5 semaines après la perfusion de Libmeldy. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de cytopénie pendant au moins 6 semaines après la perfusion.

Surveillance

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

Prise en charge

Si la cytopénie persiste au-delà de 7 à 8 semaines malgré l'utilisation de médicaments mobilisant les granulocytes, les cellules souches de secours non transduites doivent être perfusées. Si la cytopénie persiste malgré la perfusion de cellules souches de secours non transduites, des traitements alternatifs doivent être envisagés.

Phase de progression rapide de la maladie

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

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

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

Étude Long-TERM MLD

L'étude Long-TERM MLD permet à Orchard Therapeutics de répondre aux exigences réglementaires de recueil continu de données de suivi à long terme (jusqu'à 15 ans après le traitement par Libmeldy), afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de Libmeldy.

Les patients sont appelés à participer à l'étude Long-TERM MLD. L'étude Long-TERM MLD inclut des patients qui ont été traités précédemment dans le programme de développement clinique de Libmeldy ainsi que ceux qui sont traités dans le contexte commercial.

Points importants à discuter avec les patients et/ou parents/soignants

Veillez vous assurer que les patients et/ou parents/soignants comprennent :

- les risques potentiels d'un traitement par Libmeldy ;
- les signes de toute pathologie maligne, telle que leucémie/lymphome et les mesures à prendre ;
- le contenu du guide destiné au patient et/ou parents/soignants et la carte d'alerte du patient ;
- la nécessité de garder la carte d'alerte sur soi et de la montrer à tout professionnel de la santé impliqué dans la prise en charge de votre enfant ;
- l'importance d'un suivi régulier et d'un suivi à long terme (jusqu'à 15 ans).

Les coordonnées pour la déclaration des effets indésirables suspectés pour Libmeldy

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>.

Déclarez également toute suspicion d'effets indésirables impliquant Libmeldy à Orchard Therapeutics par email à : drugsafety@orchard-tx.com

Lors de la déclaration des effets indésirables possibles, incluez le numéro de lot individuel du médicament qui se trouve sur la carte d'alerte du patient et sur la fiche d'information du lot.