

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Libmeldy 2–10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) je geneticky modifikovaná autologní populace buněk obohacená CD34⁺ buňkami, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* za použití lentivirového vektoru, který exprimuje gen lidské arylsulfatázy A (ARSA).

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku Libmeldy, specifický pro konkrétního pacienta, obsahuje atidarsagen autotemcel, jehož koncentrace geneticky modifikovaných autologních buněk obohacených o CD34⁺ populaci je závislá na výrobní šarži.

Léčivý přípravek je balen v jednom nebo více infuzních vacích celkově obsahujících disperzi 2–10 x 10⁶ buněk/ml životaschopných buněk obohacených o CD34⁺ populaci, suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Jeden infuzní vak obsahuje 10 až 20 ml přípravku Libmeldy.

Kvantitativní údaje o léčivém přípravku, včetně počtu infuzních vaků (viz bod 6), který má být podán, jsou uvedeny v příloženém informačním listu šarže (LIS) nacházejícím se na víku kryopřepravky používané pro přepravu.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku na ml a 55 mg dimethylsulfoxidu na ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Čirá až mírně zakalená, bezbarvá až žlutá nebo růžová disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Libmeldy je indikován k léčbě metachromatické leukodystrofie (MLD) charakterizované bílelickými mutacemi v genu pro arylsulfatázu A (ARSA) vedoucími ke snížení enzymatické aktivity ARSA:

- u dětí s presymptomatickou pozdně infantilní (PSLI) nebo presymptomatickou časně juvenilní (PSEJ) formou,

- u dětí s časně symptomatickou časně juvenilní (ESEJ) formou, které jsou stále schopny samostatné chůze a nedošlo u nich dosud k poklesu kognitivních funkcí (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Libmeldy musí být podán v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení lékařem se zkušenostmi s transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSCT), který musí být vyškolen k podávání přípravku a léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem.

Dávkování

Přípravek Libmeldy je určen k autolognímu použití (viz bod 4.4) a má být podán pouze jednou.

Dávka přípravku Libmeldy musí být stanovena na základě tělesné hmotnosti pacienta v době podání infuze.

Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující disperzi životaschopných CD34⁺ buněk v jednom nebo více infuzních vacích.

Minimální doporučená dávka přípravku Libmeldy je 3×10^6 CD34⁺ buněk/kg tělesné hmotnosti. V klinických studiích byly podávány dávky až 30×10^6 CD34⁺ buněk/kg.

Další informace týkající se dávky naleznete v příloženém informačním listu šarže (LIS).

Mobilizace periferní krve a aferéza

Autologní CD34⁺ buňky se izolují z mobilizované periferní krve (mPB). Toho je dosaženo postupy aferézy po mobilizaci periferní krve.

Vzhledem k tomu, že optimální rozmezí je $20\text{--}30 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg, pacient musí být schopen darovat minimálně 8×10^6 CD34⁺ buněk/kg, které jsou potřebné pro výrobu přípravku Libmeldy. Minimálního množství CD34⁺ buněk lze dosáhnout použitím jednoho nebo více dnů aferézy.

Pokud po výrobě léčivého přípravku není dosaženo minimální dávky přípravku Libmeldy 3×10^6 CD34⁺ buněk/kg, může pacient podstoupit další mobilizační protokol s jedním nebo více cykly aferézy s cílem získat více buněk pro další zpracování (viz *Mobilizace a aferéza* v bodě 5.1).

Je také nutný záložní odběr HSPC pro použití jako záchranná léčba, obsahující alespoň 2×10^6 CD34⁺ buněk/kg, pokud by byla snížena kvalita přípravku Libmeldy po zahájení myeloablativního přípravného režimu, a před infuzí přípravku Libmeldy, v případě selhání primárního štěpu nebo při prodloužené aplazii kostní dřeně po léčbě přípravkem Libmeldy (viz bod 4.4).

Tyto buňky musí být odebrány pacientovi a musí být kryokonzervovány podle institucionálních postupů před myeloablativním přípravným režimem. Záložní buňky musí být odebrány v rámci mPB aferézy nebo odběru kostní dřeně.

Mobilizace periferní krve

Za účelem získání CD34⁺ buněk na výrobu léčivého přípravku musí pacienti podstoupit mobilizaci HSPC pomocí faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) s plerixaforem nebo bez něj a následnou aferézou (viz bod 5.1 pro popis mobilizačního režimu používaného v klinických studiích).

Příprava před léčbou (přípravný režim)

Před zahájením myeloablativního přípravného režimu má ošetřující lékař potvrdit, že podávání autologní genové terapie s použitím HSPC je pro pacienta klinicky vhodné (viz bod 4.4).

Před infuzí přípravku Libmeldy je vyžadován myeloablativní přípravný režim s cílem podpořit účinné přihojení štěpu geneticky modifikovaných autologních CD34⁺ buněk (popis myeloablativního režimu použitého v klinických studiích viz bod 5.1).

Doporučeným léčivým přípravkem pro přípravný režim je busulfan.

Myeloablativní přípravný režim nemá být zahajován, dokud specializované léčebné centrum neobdrží a neuloží kompletní sadu infuzních vaků tvořících dávku přípravku Libmeldy a dokud není potvrzeno, že je k dispozici záložní odběr.

Souběžně s přípravným režimem a před léčbou přípravkem Libmeldy se doporučuje, aby pacienti v souladu s místními pokyny dostávali profylaxi pro venookluzivní onemocnění (VOD) a související komplikace poškození endotelu, tj. trombotickou mikroangiopatii spojenou s transplantací (TA-TMA) nebo atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS).

V závislosti na podávaném myeloablativním přípravném režimu je třeba zvážit profylaxi křečových stavů. Nedoporučuje se fenytoin, protože může zvýšit clearance busulfanu.

Pro prevenci a zvládání infekcí je třeba zvážit profylaktické a empirické použití protiinfekčních přípravků (antibakteriálních, antifungálních, antivirových). Podle místních pokynů se doporučuje rutinní sledování nejběžnějších virů podléhajících opětovné aktivaci. Během hospitalizace mají být používána opatření ke kontrole infekce a izolační postupy podle místních standardů.

Premedikace

Doporučuje se podat premedikaci intravenózním chlorfeniraminem (0,25 mg/kg, maximální dávka 10 mg) nebo ekvivalentními léčivými přípravky 15–30 minut před infuzí přípravku Libmeldy, aby se snížila možnost reakce na infuzi.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Přípravek Libmeldy nebyl studován u pacientů nad 65 let.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Libmeldy nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti mají být vyšetřeni z hlediska poškození ledvin, aby bylo zajištěno, že je podávání autologní genové terapie s HSPC vhodné. Úprava dávky není nutná.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl přípravek Libmeldy zkoumán. Pacienti mají být vyšetřeni z hlediska poškození jater, aby bylo zajištěno, že je podávání autologní genové terapie s HSPC vhodné. Úprava dávky není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Libmeldy dosud nebyly stanoveny u pacientů s pozdně juvenilní formou onemocnění (tj. s typickým nástupem po 7. roce věku). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Libmeldy je určen pouze k intravenózní infuzi.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské buňky. Zdravotničtí pracovníci proto mají dodržovat příslušná preventivní opatření (používání rukavic a brýlí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních chorob při zacházení s přípravkem.

Příprava infuze

Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku/infuzních vacích přípravku Libmeldy, a v průvodní dokumentaci. Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být rovněž potvrzen identifikačními údaji pacienta na informačním listu šarže (LIS) (viz bod 4.4).

Načasování rozmrazení a podání infuze přípravku Libmeldy je nutné koordinovat. Čas zahájení infuze má být předem potvrzen a rozmrazení má být načasováno tak, aby byl přípravek Libmeldy k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven. Aby byla zachována životaschopnost přípravku Libmeldy, doporučuje se, aby byl podán okamžitě po ukončení rozmrazování. Podání musí být dokončeno do 2 hodin od rozmrazení.

Podání

Přípravek má být podán formou intravenózní infuze centrálním žilním katétre. Pokud je zapotřebí více než jeden vak s přípravkem Libmeldy, má se za hodinu infuzně podat pouze jeden vak léčivého přípravku. Každý vak má být infuzně podán rychlostí, která nepřesahuje 5 ml/kg/h, přibližně do 30 minut. Doporučená sada pro podávání se skládá ze sady pro transfuzi krve vybavené 200 µm filtrem (viz bod 6.6).

Podrobné pokyny k přípravě, podání, opatřením přijatým v případě náhodné expozice a likvidaci přípravku Libmeldy, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí léčba genovou terapií hematopoetických kmenových buněk.

Je třeba vzít v úvahu kontraindikace pro mobilizaci a myeloablativní léčivé přípravky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let od data vypršení doby použitelnosti přípravku.

Autologní použití

Přípravek Libmeldy je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podán jiným pacientům. Přípravek Libmeldy nesmí být podán, pokud informace na štítcích přípravku a informačním listu šarže (LIS) neodpovídají totožnosti pacienta.

Rychle progresivní fáze onemocnění

Léčba přípravkem Libmeldy má být provedena dříve, než onemocnění vstoupí do své rychle progresivní fáze.

Způsobilost k léčbě přípravkem Libmeldy má zpočátku posoudit ošetřující lékař pomocí úplného neurologického vyšetření, zhodnocení motorických funkcí a neurokognitivního hodnocení, adekvátně věku pacienta.

Před zahájením odběru buněk a před zahájením přípravného režimu se musí ošetřující lékař ujistit, že podávání autologní HSPC genové terapie je i nadále pro pacienta klinicky vhodné a léčba přípravkem Libmeldy je stále indikována.

Přípravky pro mobilizační a myeloablativní přípravný režim

Je třeba vzít v úvahu upozornění a opatření pro použití přípravků pro mobilizační a myeloablativní přípravný režim.

Komplikace v místě centrálního žilního katétru včetně infekcí a trombóz

V klinických studiích byly hlášeny infekce spojené s použitím centrálního žilního katétru a je s ním spojeno riziko trombózy. Pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli možným infekcím a příhodám spojeným s katétre.

Přenos infekčního agens

Ačkoli je přípravek Libmeldy testován z hlediska sterility a na přítomnost *mykoplazmat*, existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Libmeldy, proto musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Interference s virologickým vyšetřením

Vzhledem k omezenému a krátkému úseku identické genetické informace mezi lentivirovým vektorem použitým k výrobě přípravku Libmeldy a HIV mohou některé testy nukleové kyseliny HIV (NAT) vést k falešně pozitivnímu výsledku. U pacientů, kterým byl podán přípravek Libmeldy, proto nemá být infekce HIV testována pomocí testu založeného na PCR.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Libmeldy nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci. Tyto informace jsou uvedeny na kartě pacienta, která musí být pacientovi poskytnuta po léčbě.

Hypersenzitivita a reakce související s infuzí

Závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, mohou být způsobeny v důsledku přítomnosti dimethylsulfoxidu (DMSO) v přípravku Libmeldy. Pacienty, kteří nebyli dříve vystaveni působení dimethylsulfoxidu, je nutno pečlivě sledovat. Před zahájením infuze, během infuze a po infuzi každého vaku s přípravkem Libmeldy v souladu s postupy daného zdravotnického zařízení je třeba sledovat vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvenci a saturaci kyslíkem) a výskyt jakýchkoli příznaků.

Je-li zapotřebí více než jeden vak s přípravkem Libmeldy, je třeba infuzně podat pouze jeden vak s léčivým přípravkem za hodinu a před zahájením infuze dalšího vaku je třeba ověřit, že nedošlo k žádné hypersenzitivní reakci.

Selhání štěpu

V klinických studiích u žádného pacienta nedošlo k selhání štěpu, měřeno dle počtu neutrofilů v periferní krvi. Selhání přihojení štěpu neutrofilů je krátkodobé, ale potenciálně důležité riziko, definované jako nedosažení absolutního počtu neutrofilů (ANC) > 500 buněk/ μ l spojené s absencí důkazů o zotavení kostní dřeně (tj. hypocelulární dřeně) do 60. dne po infuzi přípravku Libmeldy. V případě selhání štěpu mají být netransdukované záložní kmenové buňky infuzně podány podle místních standardů (viz bod 4.2).

Prodloužená cytopenie

Pacienti mohou vykazovat známky závažné cytopenie, včetně těžké neutropenie [definované jako absolutní počet neutrofilů (ANC) < 500 buněk/ μ l] a prodloužené trombocytopenie, po dobu několika týdnů po myeloablativním přípravném režimu a po infuzi přípravku Libmeldy. V klinických studiích byl medián počtu dnů s absolutní aplazií 6 (rozmezí 2 až 29 dnů, tj. až 4 týdny) a medián počtu dnů od zahájení léčby přípravkem Libmeldy do uchycení neutrofilů činil 38 (rozmezí 18 až 50 dnů, tj. až 7 týdnů). U pacientů mají proto být nejméně 7 týdnů po infuzi sledovány známky a příznaky cytopenie.

Červené krvinky mají být sledovány dle zvážení lékaře, dokud nebude dosaženo přihojení štěpu těchto buněk a zotavení. Podle zvážení lékaře a institucionální praxe má být podána podpůrná transfuze

červených krvinek a krevních destiček. Kdykoli se objeví klinické příznaky naznačující anemii, má být neprodleně zváženo stanovení počtu krevních buněk a další vhodná vyšetření. Pokud cytopenie přetrvává déle než sedm až osm týdnů navzdory použití léčivých přípravků mobilizujících granulocyty, je třeba podat infuzi netransdukovaných záložních kmenových buněk. Pokud cytopenie přetrvává i přes infuzi netransdukovaných záložních kmenových buněk, má být zvážena alternativní léčba.

Opožděné přihojení štěpu krevních destiček

Přihojení štěpu krevních destiček je definováno jako první ze tří po sobě jdoucích dnů s hodnotami krevních destiček $\geq 20 \times 10^9/l$ po infuzi přípravku Libmeldy, bez podání transfuze krevních destiček po dobu 7 dnů bezprostředně před a během hodnotícího období (až 60 dnů po genové terapii). V klinických studiích byl medián počtu dnů od zahájení léčby přípravkem Libmeldy do přihojení štěpu krevních destiček 35 (rozmezí 11 až 109 dnů). U čtyř ze 49 pacientů (8 %) bylo hlášeno opožděné přihojení štěpu krevních destiček (medián: 85,5 dne, rozmezí 67 až 109 dnů), což nekorelovalo se zvýšeným výskytem krvácení. V rámci standardu péče / profylaxe dostali všichni pacienti ($n = 49$) podpurnou transfuzi s krevními destičkami. Počet krevních destiček má být sledován dle zvážení lékaře, dokud nebude dosaženo přihojení štěpu těchto buněk a zotavení. Podle zvážení lékaře a institucionální praxe má být podána podpurná transfuze krevních destiček.

Metabolická acidóza

Před léčbou přípravkem Libmeldy je třeba vyhodnotit přítomnost renální tubulární acidózy spolu s riziky léčivého přípravku pro přípravný režim a riziky postupu genové terapie, která mohou přispět k rozvoji metabolické acidózy. Během přípravného režimu a po dobu, kdy je pacient v metabolickém stresu, má být sledován stav acidobazické rovnováhy. Ošetřující lékař má vedle jakékoli další požadované léčby zvážit náhradu hydrogenuhličitanu sodného a má se zaměřit na nápravu jakýchkoli souběžných nežádoucích účinků, které by mohly přispět k metabolické acidóze.

Monitorování štítné žlázy

U některých pacientů bylo během klinických studií pozorováno přechodné zvýšení hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH), volného T4 (FT4; tyroxin) a volného T3 (FT3; trijodtyronin). Vzhledem k tomu, že poruchy štítné žlázy mohou být potenciálně maskovány kritickým onemocněním nebo vyvolány souběžnou léčbou, má být u pacientů před léčbou přípravkem Libmeldy vyšetřena funkce a struktura štítné žlázy. Funkce a struktura štítné žlázy mají být také sledovány v krátkodobém horizontu po léčbě a podle potřeby i po ní.

Riziko inzerční onkogeneze

Po léčbě přípravkem Libmeldy existuje teoretické riziko leukémie nebo lymfomu. V případě, že je u jakéhokoli pacienta, který dostává přípravek Libmeldy, zjištěna leukémie nebo lymfom, je třeba odebrat vzorky krve pro analýzu místa integrace.

Protilátky anti-ARSA

Všichni pacienti ($n = 39$) v klinických studiích byli testováni na protilátky proti ARSA (AAA) a u 15 % byl výsledek pozitivní. Podobné procento pacientů léčených v rámci individuálního programu zvláštní léčby z humanitních důvodů nebo v komerčním prostředí mělo hlášené pozitivní výsledky na přítomnost AAA. Titry byly obecně nízké a ve většině případů odezněly spontánně nebo po léčbě rituximabem (viz bod 4.8).

Monitorování AAA se doporučuje před léčbou, 1 až 2 měsíce po genové terapii a poté za 6 měsíců, 1 rok, 3 roky, 5 let, 7 let, 9 let, 12 let a 15 let po léčbě.

V případě nástupu onemocnění nebo významné progresse onemocnění se doporučuje další monitorování AAA.

Serologické testování

Přípravek Libmeldy nebyl studován u pacientů s infekcí HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV nebo mykoplazmou.

U všech pacientů má být před mobilizací vyšetřena přítomnost HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV a mykoplazmy s cílem zajistit přijetí buněčného zdrojového materiálu pro výrobu přípravku Libmeldy.

Použití antiretrovirových přípravků

Pacienti nemají užívat antiretrovirové léčivé přípravky nejméně jeden měsíc před mobilizací a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Libmeldy (viz bod 4.5). Pokud pacient po expozici HIV/HTLV vyžaduje antiretrovirotika, zahájení léčby přípravkem Libmeldy má být odloženo, dokud nebude 6 měsíců po expozici proveden test HIV/HTLV testováním western blot a testem virovém nálože.

Po podání přípravku Libmeldy

Po infuzi je třeba dodržovat standardní postupy léčby pacientů po transplantaci HSPC.

Imunoglobulin G má být udržován nad 5 g/l, aby se zabránilo možným pozdním infekcím (vyskytujícím se později než 100 dní po léčbě) spojeným s těžkou hypogamaglobulinémií, která je výsledkem aferézy a přípravného režimu.

Jakékoli krevní přípravky potřebné během prvních 3 měsíců po infuzi přípravku Libmeldy mají být ozářeny.

Dlouhodobé následné sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do programu dlouhodobého následného sledování, aby bylo možné lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Libmeldy.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 35–560 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 2 až 28 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Charakter přípravku Libmeldy je takový, že se neočekávají žádné farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky.

Antiretrovirotika

Pacienti nemají užívat antiretrovirové léčivé přípravky nejméně jeden měsíc před mobilizací a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Libmeldy (viz bod 4.4).

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Libmeldy nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením přípravných režimů, během léčby přípravkem Libmeldy a do zotavení hematologického systému po léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Jelikož přípravek Libmeldy není určen k použití u dospělých, nejsou k dispozici údaje o použití během těhotenství nebo kojení a reprodukční studie na zvířatech.

Pokud jde o fertilitu, je nutné si prostudovat souhrn údajů o přípravku pro léčivý přípravek pro myeloablativní přípravný režim. Je třeba poznamenat, že ošetřující lékař má informovat rodiče pacienta / pečující osoby o možnostech kryokonzervace spermatogonických kmenových buněk nebo tkáně vaječníků.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Libmeldy byla hodnocena u 49 pacientů s MLD.

Medián doby následného sledování byl 5,6 roku (rozmezí: 0,5 až 13,2 roku). Tři pacienti zemřeli a celkem 46 pacientů zůstalo ve fázi následného sledování.

Vzhledem k malé populaci pacientů neposkytují nežádoucí účinky v tabulce níže úplný pohled na povahu a frekvenci těchto příhod.

Léčba přípravkem Libmeldy předchází lékařské intervence, a to odběr hematopoetických kmenových buněk prostřednictvím mobilizace periferní krve pomocí G-CSF s plerixaforem nebo bez něj, následovaná aferézou a myeloablativním přípravným režimem (nejlépe s použitím busulfanu), které s sebou nesou vlastní rizika. Při hodnocení bezpečnosti léčby přípravkem Libmeldy má být kromě rizik souvisejících s genovou terapií zvážen bezpečnostní profil a informace o léčivých přípravcích používaných k mobilizaci periferní krve a v rámci myeloablativního přípravného režimu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí příhody jsou uvedeny níže v klasifikaci podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky připisované přípravku Libmeldy

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Poruchy imunitního systému	Pozitivní test na protilátky (anti-ARSA protilátky)	

Tabulka 2 Nežádoucí účinky potenciálně připisované myeloablativnímu přípravnému režimu*

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Infekce způsobená cytomegaloviry, pneumonie, rinitida, sepse, stafylokoková infekce, infekce močových cest, virová infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie, neutropenie	Anémie, leukopenie, trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Metabolická acidóza, hypervolemie
Psychiatrické poruchy		Insomnie
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe, orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida, zvracení	Ascites, zácpa, průjem, dyspepsie, gastrointestinální krvácení, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatomegalie	Zvýšení krevních hladin aminotransferáz, hypoalbuminémie, venookluzní nemoc jater

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Olupování kůže, plenková dermatitida, pruritus, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Artralgie, bolest zad, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest		Oligurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Ovariální selhání	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, zánět sliznice
Vyšetření		Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, pozitivní test na <i>Aspergillus</i> , zvýšené jaterní enzymy, zvýšené aminotransferázy

* Na základě 49 pacientů, kteří podstoupili myeloablativní přípravný režim s busulfanem v integrovaném souboru údajů o bezpečnosti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Přítomnost protilátek anti-ARSA

Všichni pacienti (n = 39) v klinických studiích byli testováni na protilátky anti-ARSA (AAA) a u 15 % byl výsledek pozitivní. Podobné procento pacientů léčených v rámci individuálního programu podávání zvláštní léčby z humánních důvodů nebo v komerčním prostředí mělo hlášené pozitivní výsledky na přítomnost AAA (viz bod 4.4).

Titry protilátek byly obecně nízké a ve většině případů odezněly buď spontánně, nebo po léčbě rituximabem.

U pacientů léčených přípravkem Libmeldy má být pravidelně sledována přítomnost AAA (viz bod 4.4).

Mobilizace periferní krve a aferéza

Během klinických studií byl odběr krvetvorných kmenových buněk proveden buď odběrem kostní dřeně nebo mobilizací periferní krve. Bezpečnostní profil odběru kostní dřeně a mobilizace/aferézy byly konzistentní se známou bezpečností a snášenlivostí obou postupů a souhrny údajů o přípravku pro mobilizační látky (G-CSF a plerixafor).

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky, které by mohly být přičítány mobilizaci a aferéze, a žádný z pacientů, kteří podstoupili mobilizaci, neměl ve fázi před léčbou žádné nežádoucí účinky, které by mohly být přičítány mobilizujícím látkám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

O předávkování přípravkem Libmeldy nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ostatní hematologické přípravky, ATC kód: A16AB21.

Mechanismus účinku

Přípravek Libmeldy je *ex vivo* geneticky modifikovaná autologní hematopoetická kmenová a progenitorová genová terapie s použitím CD34⁺ buněk (HSPC). Autologní CD34⁺ HSPC se získávají z mobilizované periferní krve (mPB) a transdukují se lentivirovým vektorem (ARSA LVV), pomocí kterého je zavedena jedna nebo více kopií lidské ARSA komplementární deoxyribonukleové kyseliny (cDNA) do genomu buňky, takže geneticky modifikované buňky jsou schopné exprimovat funkční enzym ARSA. Při podávání pacientovi v návaznosti na myeloablativní přípravný režim se geneticky modifikované buňky přichytí a jsou schopny znovu osídlit hematopoetický kompartment. Subpopulace infuzně podaných HSPC a/nebo jejich myeloidních potomků je schopna migrovat přes hematoencefalickou bariéru do mozku a přijít se jako mikroglie a perivaskulární makrofágy CNS rezidentní v centrálním nervovém systému (CNS); HSPC také dávají vzniknout endoneurálním makrofágům v periferním nervovém systému (PNS). Tyto geneticky modifikované buňky mohou produkovat a vylučovat funkční enzym ARSA, který může být absorbován okolními buňkami, což je proces známý jako křížová korekce, a může být použit k rozkladu nebo prevenci hromadění škodlivých sulfatidů.

Po úspěšném a stabilním přijetí štetu u pacienta se očekává, že účinky přípravku budou trvalé.

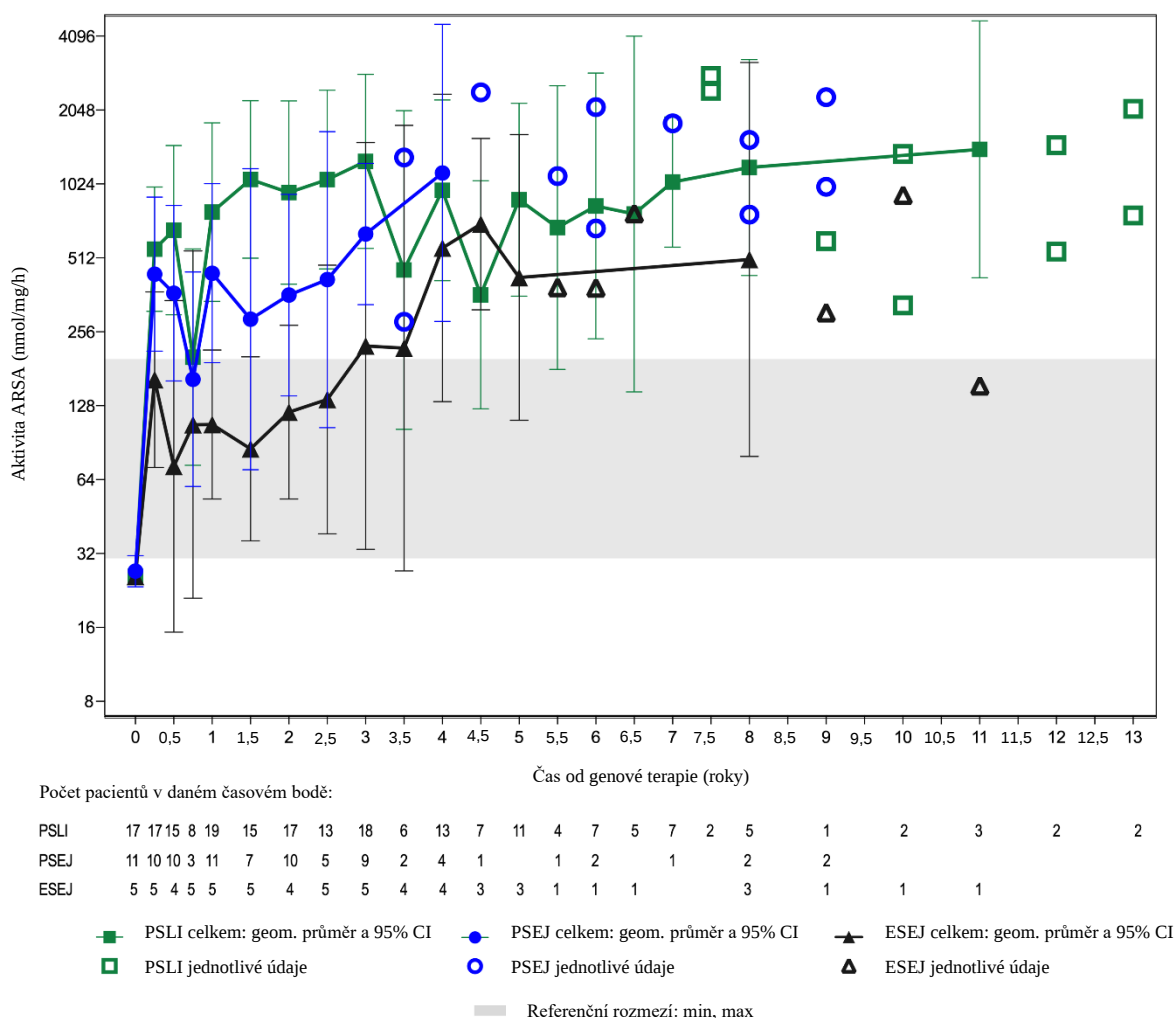
Farmakodynamické účinky

Jeden měsíc po podání přípravku Libmeldy bylo pozorováno trvalé a stabilní periferní přijetí štetu geneticky modifikovaných buněk, tj. počtu vektorových kopií (VCN) v celkových mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC), a toto přetrvávalo po celou dobu následného sledování. Počet perzistentních VCN byl také pozorován v CD34⁺ buňkách izolovaných z kostní dřeně během období sledování. Biologické nálezy ukazují trvalé multilineární přijetí štetu genově korigovaných buněk, což je nezbytné pro podporu dlouhodobé produkce ARSA a výsledný dlouhodobý klinický přínos.

V 1. roce po léčbě byl geometrický průměr podílu kolonií odvozených z kostní dřeně, které nesou genom LVV (% LV⁺), u pacientů s PSLI, PSEJ a ESEJ léčených v klinických studiích 56,9 % (95% CI: 47,6 % až 68,0 %, [n = 33]). Geometrický průměr podílu kolonií odvozených z kostní dřeně, nesoucích genom LVV (% LV⁺) v 5. roce, byl 59,8 % (95% CI: 45,6 % až 78,5 %, [n = 15]), což svědčí o stabilním přijetí štetu v průběhu času u léčené populace.

Rekonstituce aktivity ARSA v hematopoetickém systému byla pozorována u všech léčených pacientů v klinických studiích s MLD typu PSLI, PSEJ a ESEJ s postupnou rekonstitucí hladin ARSA v PBMC, které do 3 měsíců po léčbě dosáhly geometrického průměru normálního referenčního rozmezí a zůstaly stabilně po celou dobu sledování v normálním rozmezí či nad ním (viz obrázek 1).

Obrázek 1 Aktivita ARSA v PBMC v čase (geometrický průměr a 95% CI) u pacientů s PSLI, PSEJ a ESEJ (n = 35)



Pozn.: Hodnoty <LLQ jsou při LLQ imputovány. LLQ je 25,79 nmol/mg/h. Geometrické průměry a 95% CI jsou uvedeny tam, kde jsou alespoň 3 pacienti s nechybějícími údaji. ARSA: arylsulfatáza A; CI: interval spolehlivosti; LLQ: dolní mez kvantifikace; PBMC: mononukleární buňky periferní krve; PSLI: presymptomatická pozdně infantilní forma; PSEJ: presymptomatická časně juvenilní forma; ESEJ: časně symptomatická časně juvenilní forma.

Aktivita ARSA byla také měřena v mozkomíšním moku (CSF) jako náhradní složka metabolické korekce v mozku. Hodnota geometrického průměru aktivity ARSA v mozkomíšním moku dosáhla z nedetekovatelné na počátku léčby referenčního rozmezí do 6 měsíců po léčbě a zůstala blízko nebo v referenčním rozmezí během celé doby následného sledování.

Klinická účinnost

Klinická účinnost byla hodnocena v integrovaném souboru údajů o účinnosti (n = 45), zahrnujícím pacienty s MLD typu PSLI, PSEJ a ESEJ léčené přípravkem Libmeldy. Tato skupina zahrnovala pacienty léčené v registrační studii (studie 201222), pacienty léčené v rámci studie s komerční (kryokonzervovanou) lékovou formou (studie 205756), pacienty léčené v rámci 3 programů rozšířeného přístupu a pacienty zařazené do observační dlouhodobé studie sledování a léčby buď v rámci individuálního programu podávání zvláštní léčby z humanitních důvodů nebo v komerčním prostředí.

Střední doba následného sledování po léčbě byla 6,1 roku u pacientů s PSLI (rozmezí: 2,0 až 13,2 roku), 3,3 roku u pacientů s PSEJ (rozmezí: 0,6 až 11,0 roku) a 9,2 roku u pacientů s ESEJ (rozmezí: 0,5 až 10,9 roku).

Spektrum onemocnění MLD se může projevovat v různých klinických formách, primárně na základě věku nástupu prvních příznaků onemocnění. Do klinických studií přípravku Libmeldy byli zahrnuti

pacienti s PSLI, PSEJ a ESEJ MLD s bílelickými mutacemi v genu ARSA vedoucími ke snížení enzymatické aktivity ARSA. „Bílelické mutace vedoucí ke snížení enzymatické aktivity ARSA“ označují mutace vedoucí k částečnému nebo úplnému narušení enzymatické aktivity ARSA a vedoucí k akumulaci sulfatidů. Tyto bílelické mutace vylučují běžné neutrální mutace popsané ve spojení s alelami ARSA s pseudodeficitem.

Charakteristiky pacientů a onemocnění

Podtypy MLD byly definovány přítomností následujících kritérií během klinického vývoje:

- Pozdně infantilní forma (LI): věk při nástupu příznaků u starších sourozenců ≤ 30 měsíců a/nebo 2 nulové (0) mutantní alely ARSA a/nebo periferní neuropatie ve studii elektroneurografie (ENG).
- Časně juvenilní forma (EJ): věk při nástupu příznaků (u pacienta nebo u staršího sourozence) mezi 30 měsíci a před 7 lety a/nebo 1 nulová (0) a 1 reziduální (R) mutovaná alela ARSA a/nebo periferní neuropatie ve studii ENG.

Ve výše uvedené definici se nulové (0) nebo zbytkové (R) alely vztahují ke známým či novým mutacím.

Symptomatický stav pacientů byl definován následovně:

- Presymptomatický: v době zařazení do klinických studií byli pacienti s LI nebo EJ bez neurologického poškození (příznaky související s onemocněním), se známkami onemocnění nebo bez nich odhalenými pomocí instrumentálních hodnocení, tj. elektroneurografická studie (ENG) a zobrazování magnetickou rezonancí mozku (MRI).

Na základě analýzy výchozích charakteristik presymptomatických pacientů s LI a EJ léčených během programu klinického vývoje byla dále upřesněna definice presymptomatického stavu, aby se maximalizoval přínos léčby.

S přihlédnutím k výsledkům této analýzy je třeba zvážit léčbu přípravkem Libmeldy u presymptomatického pacienta:

- U pacienta s LI formou onemocnění, při absenci zpoždění v dosažení samostatného stoje nebo zpoždění při dosažení nezávislé chůze, spojené s abnormálními známkami při neurologickém hodnocení.

- U pacienta s EJ formou onemocnění, při absenci neurologických známek nebo příznaků onemocnění, které vedou ke kognitivnímu, motorickému nebo behaviorálnímu funkčnímu zhoršení nebo regresi (doloženo neurologickým vyšetřením, hodnocením celkové motorické funkce a/nebo neuropsychologickými testy).

- Včasné symptomatické: v době zařazení do klinických studií časní symptomatictí pacienti s EJ splňovali následující 2 kritéria: inteligentní kvocient (IQ) ≥ 70 a schopnost samostatně ujit ≥ 10 kroků.

Na základě analýzy klinicky relevantních přínosů pro motorické a kognitivní funkce byla účinnost prokázána pouze u pacientů léčených před nástupem kognitivního zhoršení v době, kdy ještě byli schopni samostatné chůze.

S ohledem na tyto výsledky je třeba zvážit léčbu přípravkem Libmeldy u pacienta s časně symptomatickou formou EJ onemocnění:

- pokud je tento pacient schopen samostatně chodit, znamená to, že pacientovo skóre GMFC-MLD (Gross Motor Function Classification for Metachromatic Leukodystrophy) je ≤ 1 , a
- pokud kognitivní funkce pacienta rychle neklesají a IQ pacienta je ≥ 85 .

Z 45 pacientů s MLD v integrovaném souboru údajů o účinnosti bylo 24 pacientů s PSLI, 14 s PSEJ a 7 s ESEJ (viz tabulka 3). Všichni presymptomatictí pacienti byli identifikováni poté, co se u staršího

sourozence vyvinuly příznaky a byla jim diagnostikována MLD, což vedlo k testování u dalších členů rodiny.

Tabulka 3 Souhrn demografických charakteristik pacientů s PSLI, PSEJ a ESEJ v době genové terapie (integrováný soubor údajů o účinnosti [n = 45])

	PSLI (n = 24)	PSEJ (n = 14)	ESEJ (n = 7)
Pohlaví, n (%)			
Žena	9 (38)	3 (21)	3 (43)
Muž	15 (63)	11 (79)	4 (57)
Věk při GT, v letech			
Medián	0,9	3,1	7,8
Min.	0,6	0,8	3,2
Max.	1,5	6,3	11,6

Mobilizace a aferéza

V průběhu klinických studií byl 17 pacientům, u kterých byly k dispozici údaje a u nichž bylo rozhodnuto použít jako zdrojový materiál mPB – a neprovádět odběr kostní dřeně –, podán G-CSF (rozmezí 7,9–13,6 mikrogramů/kg/den) k mobilizaci CD34⁺ buněk před postupem aferézy. Počínaje dnem 3 po podání G-CSF byl jednou denně (rozmezí 0,22–0,37 mg/kg, subkutánně) podáván další mobilizační prostředek, plerixafor, pokud to bylo klinicky indikováno v závislosti na počtech bílých krvinek a počtu CD34⁺ buněk v periferní krvi pacienta. Aferéza byla provedena, jakmile počet CD34⁺ buněk dosáhl odpovídající úrovně podle standardních postupů.

Pokud nebylo dosaženo cílového počtu shromážděných CD34⁺ buněk k výrobě přípravku Libmeldy a k poskytnutí záložní transplantace jedinou aferézou, byl proveden druhý postup. U všech pacientů byl odebrán minimální počet CD34⁺ buněk pro výrobu přípravku Libmeldy (8 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg) s 1 cyklem mobilizace a 1 nebo 2 dny aferézy.

Přípravný režim před léčbou

Expozice přípravnému režimu před léčbou byla hodnocena v integrovaném souboru údajů o bezpečnosti (n = 49).

Všech 49 pacientů absolvovalo před léčbou přípravkem Libmeldy systémový přípravný režim s busulfanem. Medián kumulativní plochy pod křivkou (AUC) byl v integrovaném souboru údajů o bezpečnosti 79 964 mikrogramů*h/l (rozmezí 63 420 až 88 310 mikrogramů*h/l [n = 49]). Medián kumulativní AUC u pacientů s PSLI byl 79 948 mikrogramů*h/l (rozmezí 63 420 až 87 741 mikrogramů*h/l [n = 24]), u pacientů s PSEJ 79 995 mikrogramů*h/l (rozmezí 72 000 až 84 995 mikrogramů*h/l [n = 14]) a u pacientů s ESEJ 79 299 mikrogramů*h/l (rozmezí 70 843 až 85 000 mikrogramů*h/l [n = 7]).

U pacientů z integrovaného souboru údajů o bezpečnosti, kteří byli léčeni v rámci klinických vývojových studií nebo programu EAP (n = 39), třináct pacientů (33,3 %) podstoupilo submyeloablativní přípravný režim (SMAC), definovaný jako cílová kumulativní AUC 67 200 mikrogramů*h/l. Dvacet šest pacientů (66,7 %) podstoupilo myeloablativní přípravný režim (MAC), definovaný jako cílová kumulativní AUC 85 000 mikrogramů*h/l.

V submyeloablativním přípravném režimu dostávali pacienti celkem 14 dávek busulfanu (podle tělesné hmotnosti pacienta) ve formě 2hodinové intravenózní infuze podávané každých 6 hodin od -4. do -1. dne. Plazmatické hladiny busulfanu byly sledovány sériovým farmakokinetickým vzorkem a upraveny pomocí cílové dávky AUC 4 800 mikrogramů*h/l (rozmezí: 4200 až 5 600 mikrogramů*h/l), což odpovídá očekávané kumulativní AUC 67 200 mikrogramů*h/l (rozmezí 58 800 až 78 400 mikrogramů*h/l). Průměrná kumulativní AUC u pacientů, kteří podstoupili submyeloablativní přípravný režim, byla vyšší, než se očekávalo, ale zůstala v cílovém rozmezí (medián 70 843 mikrogramů*h/l; rozmezí 63 420 až 84 305 mikrogramů*h/l).

V myeloablativním přípravném režimu dostávali pacienti dávku busulfanu na základě plochy povrchu těla v závislosti na věku (80 mg/m²/dávka, pokud ≤ 1 rok; 120 mg/m²/dávka, pokud > 1 rok), celkem 4 dávky podané formou 3hodinové intravenózní infuze každých 20 až 24 hodin od dne -4 do dne -1. Plazmatické hladiny busulfanu byly monitorovány sériovým odběrem vzorku pro farmakokinetické testování a upraveny pomocí cílové kumulativní AUC 85 000 mikrogramů*h/l (rozmezí: 76 500 až 93 500 mikrogramů*h/l). Průměrná kumulativní AUC u pacientů, kteří podstoupili myeloablativní přípravný režim zůstala v cílovém rozmezí (medián 80 036 mikrogramů*h/l; rozmezí 78 000 až 88 310 mikrogramů*h/l).

Analýzy podskupin podle přípravného režimu, tj. porovnání podskupin pacientů, kteří dostávali myeloablativní přípravný režim vs. submyeloablativní přípravný režim, neprokázaly znatelné rozdíly v úrovni přijetí transdukovaného buněčného štěpu ani v aktivitě enzymu ARSA (v celkových PBMC a mononukleárních buňkách odvozených z kostní dřeně). Navíc se ukázalo, že bezpečnostní profily obou režimů jsou srovnatelné.

Rozhodnutí použít myeloablativní přípravný režim vs. submyeloablativní přípravný režim v rámci přípravy před léčbou je na uvážení ošetřujícího lékaře, s přihlédnutím ke klinickým charakteristikám pacienta, jako jsou mimo jiné věk, funkce jater, nedonošenost a trombofilie. Doporučuje se plně myeloablativní režim s busulfanem (viz bod 4.2).

Během klinického vývoje byla podle institucionální praxe s kyselinou ursodeoxycholovou nebo defibrotidem vyžadována profylaxe pro venookluzivní onemocnění (VOD) a související komplikace poškození endotelu.

Podání přípravku Libmeldy

Všem pacientům (n = 49) byl podáván léčivý přípravek s mediánem (min, max) dávky buněk 14,3 x 10⁶ (4,2; 37,2) CD34⁺ buněk/kg jako intravenózní infuze.

Integrované výsledky týkající se účinnosti u pacientů s MLD typu PSLI, PSEJ a ESEJ (n = 45)

GMFM a aktivita ARSA v PBMC

V registrační studii přípravku Libmeldy (studie 201222) byly koprimárními cílovými body účinnosti:

- Měřítka hrubé motoriky (GMFM) Zlepšení o > 10 % celkového skóre GMFM u léčených pacientů ve srovnání se skóre GMFM ve věkově odpovídající neléčené historické kontrolní populaci MLD (tj. Studie TIGET: studie přirozeného průběhu [NHx]), hodnocené ve 2. roce po léčbě (viz tabulka 4) a
- Aktivita ARSA: Významné (≥ 2 SD) zvýšení reziduální aktivity ARSA ve srovnání s hodnotami před léčbou, měřeno v mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC) ve 2. roce po léčbě (viz Farmakodynamické účinky, obrázek 1 a tabulka 5).

Údaje pro tyto cílové ukazatele jsou uvedeny za 2., 3. a 5. rok po léčbě pro integrovanou populaci hodnocení účinnosti (n = 45) u pacientů s PSLI, PSEJ a ESEJ. Pacienti s časným nástupem MLD léčení před nástupem zjevných symptomů vykazovali normální motorický vývoj, stabilizaci nebo zpomalení v rychlosti progresu motorické dysfunkce, měřeno celkovým skóre GMFM (%) (viz tabulka 4).

Při použití modelu ANCOVA upraveného podle věku při hodnocení a léčbě GMFM byl průměrný rozdíl mezi léčenými pacienty s PSLI a věkově odpovídajícími neléčenými pacienty s LI ze studie NHx 70,5 % ve 2. roce, 82,5 % ve 3. roce a 81,7 % v 5. roce. Průměrný rozdíl mezi léčenými pacienty s PSEJ a neléčenými pacienty s EJ ve věku činil 45,4 % ve 2. roce a 49,9 % ve 3. roce. V 5. roce byly k dispozici omezené údaje u pacientů s PSEJ. Průměrný rozdíl mezi léčenými pacienty s ESEJ a neléčenými pacienty s EJ ve stejném věku činil 41,3 % v 2. roce a 43,8 % ve 3. roce. Tyto rozdíly v léčbě byly všechny statisticky významné ve prospěch přípravku Libmeldy.

I když to není statisticky významné, byl také zaznamenán jasný rozdíl v celkovém skóre GMFM mezi léčenými pacienty s ESEJ a staršími neléčenými pacienty s EJ v 5. roce (31,4 %; $p = 0,176$).

Tabulka 4 Celkové skóre GMFM (%) ve 2., 3. a 5. roce po léčbě u pacientů a PSLI, PSEJ a ESEJ ve srovnání s údaji o přirozené anamnéze podle věku a podtypu nemoci (integrováný soubor údajů o účinnosti).

Roky po léčbě	Adjustované průměrné celkové skóre GMFM		Průměrný rozdíl v léčbě v celkovém skóre GMFM mezi léčenými pacienty a pacienty s neléčenou přirozenou anamnézou podle věku
	Léčení pacienti	Neléčení pacienti s NHx	
PSLI			
Rok 2 ^a	80,1 % (n = 17)	9,6 % (n = 12)	70,5 % (95% CI: 62,7–78,2); p<0,001
Rok 3	86,4 % (n = 19)	2,84,0 % (n = 9)	82,5 % (95% CI: 75,1–89,8); p<0,001
Rok 5	83,3 % (n = 10)	1,6 % (n = 9)	81,7 % (95% CI: 62,9–100,0); p < 0,001
PSEJ			
Rok 2 ^a	95,2 % (n = 10)	49,9 % (n = 10)	45,4 % (95% CI: 21,9–68,8); p = 0,002
Rok 3	95,4 % (n = 10)	45,5 % (n = 11)	49,9 % (95% CI: 26,9–72,8); p<0,001
Rok 5	NC (n = 1)	NC (n = 1)	NC
ESEJ			
Rok 2 ^a	75,9 % (n = 5)	34,6 % (n = 11)	41,3 % (95% CI: 2,0–80,6); p = 0,041
Rok 3	69,6 % (n = 5)	25,8 % (n = 10)	43,8 % (95% CI: 4,1–83,5); p = 0,034
Rok 5	44,9 % (n = 3)	13,6 % (n = 7)	31,4 % (95% CI: -23,6–86,3); p = 0,176

^a Měření hrubé motoriky dva roky po léčbě bylo koprimárním cílovým bodem registrační klinické studie. Pozn.: Analýza adjustace kovariance na léčbu a věk. Hodnoty p jsou z dvoustranného 5% testu hypotéz s nulovou hypotézou 10% rozdílu. CI: interval spolehlivosti; GMFM: měření hrubé motoriky; NC: nevypočteno; NHx: přirozený průběh onemocnění.

Statisticky významné zvýšení aktivity ARSA v PBMC bylo pozorováno po léčbě ve srovnání s výchozí hodnotou před léčbou u pacientů s PSLI ve 2. roce (46,2násobné zvýšení; $p < 0,001$), ve 3. roce (54,7násobné zvýšení; $p < 0,001$) a v 5. roce (43,1násobné zvýšení; $p < 0,001$). U pacientů s PSEJ bylo statisticky významné zvýšení aktivity ARSA v PBMC pozorováno po léčbě ve srovnání s výchozí hodnotou před léčbou ve 2. roce (13,4násobné zvýšení; $p < 0,001$) a ve 3. roce (26,5násobné zvýšení; $p < 0,001$). V 5. roce byly k dispozici omezené údaje u pacientů s PSEJ. U pacientů s ESEJ bylo statisticky významné zvýšení aktivity ARSA v PBMC pozorováno po léčbě ve srovnání s výchozí hodnotou před léčbou ve 2. roce (4,7násobné zvýšení; $p = 0,033$), ve 3. roce (8,7násobné zvýšení; $p = 0,004$) a v 5. roce (16,6násobné zvýšení; $p = 0,002$) (viz tabulka 5).

Tabulka 5 Aktivita ARSA měřená v PBMC (nmol/mg/h) na počátku a 2. rok, 3. rok a 5. rok po léčbě u PSLI, PSEJ a ESEJ pacientů (integrovaný soubor údajů o účinnosti).

	Upravená průměrná aktivita ARSA v PBMC				Násobný vzestup od výchozí hodnoty do roku 2 ^a	Násobný vzestup od výchozí hodnoty do roku 3	Násobný vzestup od výchozí hodnoty do roku 5
	Při vstupu do studie	Rok 2	Rok 3	Rok 5			
PSLI	25,9 (95% CI: 15,1; 44,3) (n = 21)	1 195,7 (95% CI: 652,9; 2 189,7) (n = 15)	1 416,9 (95% CI: 782,8; 2 564,3) (n = 17)	1 116,5 (95% CI: 543,8; 2 292,5) (n = 9)	46,2 (95% CI: 18,0; 118,5) p < 0,001	54,7 (95% CI: 26,9; 111,1) p < 0,001	43,1 (95% CI: 21,4; 86,7) p < 0,001
PSEJ	27,5 (95% CI: 15,5; 48,9) (n = 11)	368,0 (95% CI: 200,7; 675,0) (n = 10)	730,6 (95% CI: 400,4; 1 333,4) (n = 9)	NC (n = 0)	13,4 (95% CI: 5,8; 30,8) p < 0,001	26,5 (95% CI: 15,3; 46,1) p < 0,001	NC
ESEJ	26,2 (95% CI: 10,9; 63,3) (n = 5)	122,1 (95% CI: 44,1; 338,0) (n = 4)	227,6 (95% CI: 94,3; 549,5) (n = 5)	435,1 (95% CI: 129,4; 1 463,3) (n = 3)	4,7 (95% CI: 1,2; 18,6) p = 0,033	8,7 (95% CI: 2,4; 31,6) p = 0,004	16,6 (95% CI: 3,6; 76,6) p = 0,002

^a Poměr adjustovaných průměrů z opakovaných měření v rámci smíšeného modelu na logaritmické stupnici, adjustováno dle návštěvy, výchozí hodnoty, výchozí hodnoty dle interakce při návštěvě, podtypu nemoci a podtypu nemoci dle interakce při návštěvě.
CI: interval spolehlivosti; NC: nevypočteno.

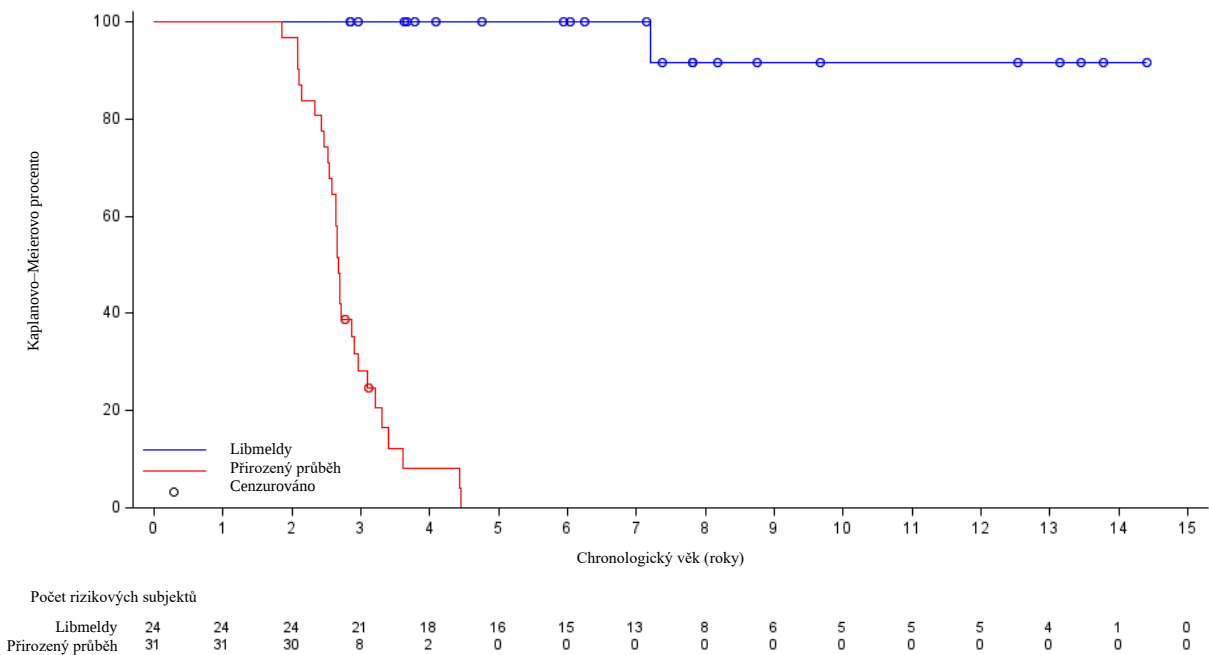
Přežití bez těžkého motorického postižení

Zhoršení hrubé motoriky bylo hodnoceno také pomocí ukazatele přežití bez těžkého motorického postižení (interval od narození do první události, kterou je dosažení úrovně GMFC-MLD 5 nebo vyšší či úmrtí) u pacientů s PSLI, PSEJ a ESEJ v integrovaném souboru údajů o účinnosti (n = 45).

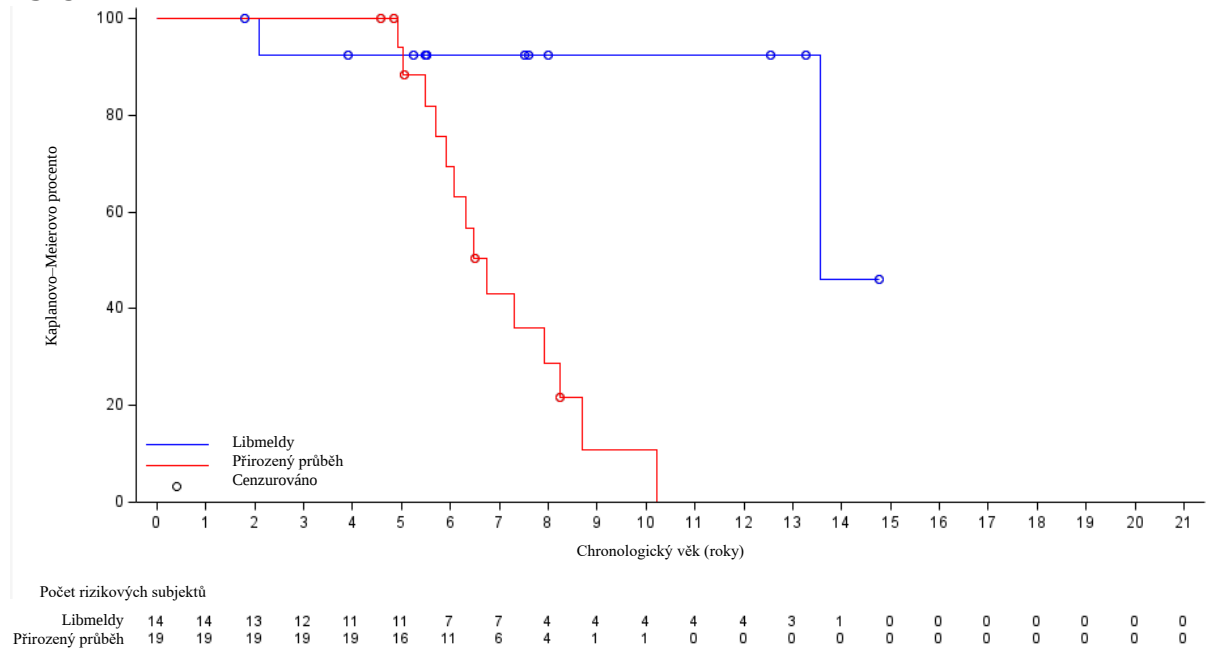
Riziko výskytu těžkého motorického postižení (úroveň GMFC-MLD $\geq$ 5) nebo úmrtí bylo u léčených pacientů s PSLI, PSEJ a ESEJ významně sníženo oproti pacientům s MLD odpovídajícím podtypům v NHx (nestratifikovaný log-rank test p < 0,001 [PSLI], p = 0,001 [PSEJ], p < 0,001 [ESEJ]) (viz obrázek 2).

Obrázek 2: Kaplanův–Meierův graf přežití bez těžkého motorického postižení podle léčby u pacientů s PSLI, PSEJ a ESEJ

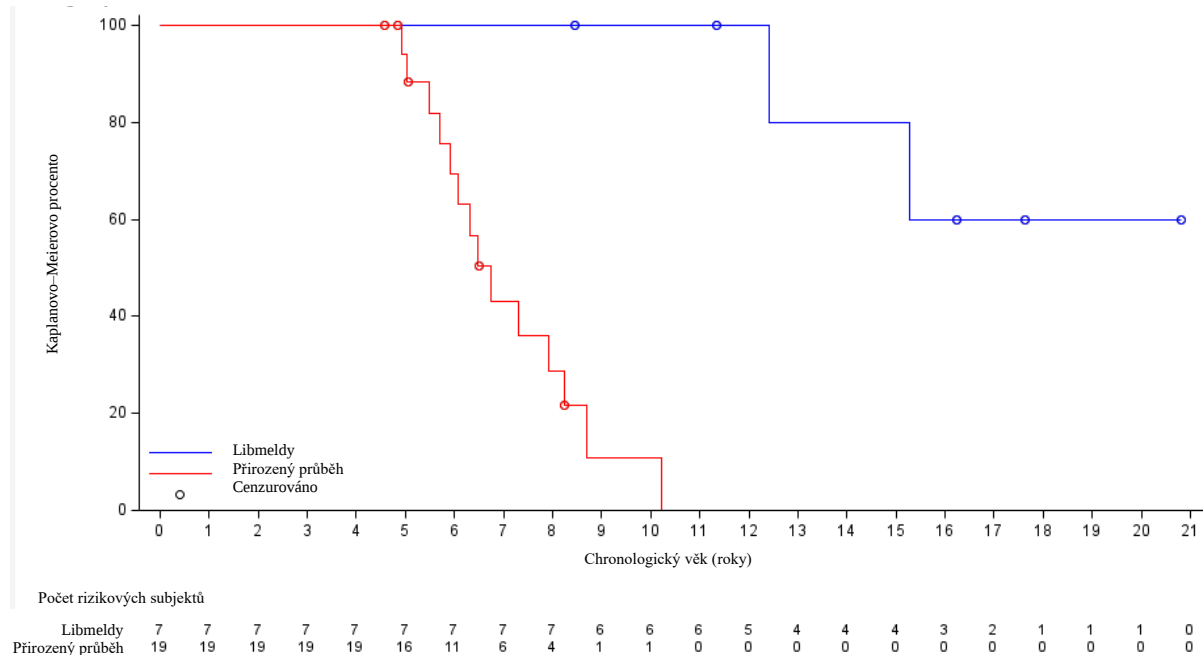
PSLI



PSEJ



ESEJ



Přežití bez těžkého motorického postižení je definováno jako interval od narození do dřívější z události – ztráty schopnosti chůze a schopnosti sedět bez podpory (úroveň GMFC-MLD 5 nebo vyšší) nebo úmrtí z jakékoli příčiny; v opačném případě je pacient cenzurován k datu posledního hodnocení GMFC-MLD.

Kognice

Kognice byla hodnocena v rámci integrovaného souboru údajů o účinnosti (n = 45) u pacientů s PSLI, PSEJ a ESEJ.

Kognitivní funkce byly definovány následovně: normální kognitivní funkce, skóre IQ ≥ 85 ; mírná kognitivní porucha, skóre IQ ≥ 70 a < 85 ; středně těžká kognitivní porucha, skóre IQ > 55 a < 70 ; těžká kognitivní porucha, skóre IQ ≤ 55 . Kognitivní funkce byly pravidelně hodnoceny pomocí výkonostního IQ (PIQ) a verbálního IQ (VIQ).

Pro skupinu PSLI jsou k dispozici údaje od 24 pacientů za medián doby 4,3 roku (rozmezí 0,9 až 13,2 roku) po léčbě. Při posledním dostupném následném sledování výkonostního IQ (PIQ) dosáhlo 17/24 pacientů skóre ≥ 85 , 5/24 pacientů skóre ≥ 70 a < 85 , 1/24 pacientů skóre > 55 a < 70 a 1/24 pacientů skóre ≤ 55 . Při posledním dostupném následném sledování verbálního IQ (VIQ) dosáhlo 14/24 pacientů skóre ≥ 85 , 7/24 pacientů skóre ≥ 70 a < 85 a 3/24 pacientů skóre > 55 a < 70 , což ukazuje, že většina léčených pacientů s PSLI měla normální nebo jen mírně narušenou kognitivní funkci. Neléčení pacienti s LI vykazovali těžké kognitivní postižení, přičemž většina pacientů byla na nejnižších úrovních kognice.

Pro skupinu PSEJ jsou k dispozici údaje od 10 pacientů za medián doby 3,5 roku (rozmezí 1,9 až 9,2 roku) po léčbě. Při posledním dostupném následném sledování výkonostního IQ (PIQ) dosáhlo všech 10 pacientů skóre ≥ 85 . Při posledním dostupném následném sledování verbálního IQ (VIQ) dosáhlo 9/10 pacientů skóre ≥ 85 a 1/10 pacientů skóre ≥ 70 a < 85 , což ukazuje, že většina léčených pacientů PSEJ měla normální nebo jen mírně narušenou kognitivní funkci. Pro skupinu ESEJ jsou k dispozici údaje od 5 pacientů za medián doby 3,5 roku (rozmezí 1,9 až 9,2 roku) po léčbě. Při posledním dostupném následném sledování PIQ dosáhli 2/5 pacientů skóre ≥ 85 a 3/5 pacientů skóre ≥ 70 a < 85 . Při posledním dostupném následném sledování VIQ dosáhl 1/5 pacientů skóre ≥ 85 , 2/5 pacientů skóre ≥ 70 a < 85 a 2/5 pacientů skóre > 55 a < 70 , což ukazuje, že většina léčených pacientů ESEJ měla normální nebo jen mírně narušenou kognitivní funkci. Neléčení pacienti EJ vykazovali těžké kognitivní postižení, přičemž většina pacientů byla na nejnižších úrovních kognice.

Celkové přežití

Riziko úmrtí bylo u pacientů s PSLI významně sníženo ve srovnání s pacienty s NHx LI (nestratifikovaný log-rank test $p < 0,001$). Žádný z léčených pacientů s PSLI nezemřel a 6 z 24 pacientů dosáhlo věku 10 let. Naproti tomu 20 z 31 pacientů s NHx LI (65 %) zemřelo a medián skutečného věku při úmrtí u pacientů s NHx LI byl 5,9 roku (rozmezí 3,5 až 13,4 roku).

Riziko úmrtí u léčených pacientů s EJ (PSEJ a ESEJ) bylo podobné jako u pacientů s NHx EJ (nestratifikovaný log-rank test $p = 0,976$ [PSEJ], $p = 0,153$ [ESEJ]). Neléčení pacienti s NHx EJ všichni progredovali do těžce debilitovaného stavu (viz obrázek 2), zatímco pacienti s EJ léčení přípravkem Libmeldy si zachovali motorické a kognitivní schopnosti.

Jeden ze 14 (7 %) pacientů s PSEJ zemřel kvůli mozkovému ischemickému infarktu, což se nepovažuje za související s přípravkem Libmeldy.

Je nutné poznamenat, že mezi pacienty s EJ z registrační studie (studie 201222) došlo ke 2 dalším úmrtím v důsledku progresu onemocnění. Tito pacienti vstoupili do rychle progresivní fáze onemocnění v době léčby (viz následující odstavec). Ani jedno úmrtí nebylo zvažováno v souvislosti s léčbou přípravkem Libmeldy.

Pacienti s pokročilými příznaky léčení přípravkem Libmeldy během klinického vývoje (n = 4)

Jeden pacient s LI a tři pacienti s EJ, kteří byli léčeni v rámci klinických studií, nebyli zařazeni do souhrnné populace k hodnocení účinnosti, protože jejich onemocnění bylo v době léčby příliš pokročilé.

- U pacienta s LI došlo mezi screeningem a podáním přípravku Libmeldy k nástupu symptomů souvisejících s onemocněním a v době léčby byl považován za symptomatického. Progrese tohoto pacienta po léčbě byla srovnatelná s neléčenými pacienty s NHx jak v kognitivních, tak v motorických funkcích.
- Tři symptomatictí pacienti s EJ, kteří již překonali časnou symptomatickou fázi a v době léčby přípravkem Libmeldy, vstoupili do rychle progresivní fáze onemocnění, vykazovali zhoršení motorických i kognitivních funkcí srovnatelné se zhoršením pozorovaným u neléčených pacientů s NHx a progrese onemocnění vedla u dvou z nich k úmrtí. Dva ze tří pacientů vykazovali zhoršení mezi screeningem a výchozím hodnocením (v době zahájení přípravného režimu) a jejich IQ bylo při výchozím vyšetření < 85 (82 a 58). Třetí pacient měl v době léčby progresivní motorické postižení, poruchy řeči a více neurologických abnormalit.

Pediatrická populace

Přípravek Libmeldy byl zkoumán u kojenců a dětí ve věkovém rozmezí od 0,6 do 11,6 roku v době léčby.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Libmeldy u pozdní juvenilní podskupiny pediatrické populace s metachromatickou leukodystrofií (tj. pacienti s MLD ve věku od 7 do méně než 17 let v době nástupu onemocnění) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Libmeldy je léčivý přípravek genové terapie sestávající z autologních buněk, které byly geneticky modifikovány *ex vivo*. Charakter přípravku Libmeldy je takový, že konvenční studie farmakokinetiky, absorpce, metabolismu a eliminace nejsou použitelné. Biodistribuce přípravku Libmeldy a jeho progenitorových buněk byla nicméně studována a byly pozorovány známky biodistribuce do krevetvorných tkání a cílových orgánů onemocnění (včetně mozku).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k povaze přípravku Libmeldy nelze použít standardní toxikologické hodnocení a konvenční studie mutagenity, karcinogenity a reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny. Farmakologie, toxikologie a genotoxicita přípravku Libmeldy byly hodnoceny *in vitro* a *in vivo*. Analýza místa integrace (ISA) myších buněk kostní dřeně Lin- a lidských CD34⁺ buněk transdukovaných ARSA LVV byla provedena před a po transplantaci myším a nevykazovala zvýšenou inzerci do genů souvisejících s nádorovým bujením nebo v jejich blízkosti nebo klonální dominanci. Prototyp lentivirového vektoru souvisejícího s ARSA LVV neindukoval *in vitro* transformaci a trvalý růst transdukovaných Lin- buněk kostní dřeně divokého typu myši v důsledku inzerční transformace. Buňky kostní dřeně Lin- od Cdkn2a -/- myši, což je kmen náchylný k nádorovému bujení vyvolanému gama-retrovirovou inzerční mutagenézí, transdukované stejným prototypem lentivirového vektoru, nevykazovaly genotoxický potenciál při transplantaci do myši divokých typů. Studie toxicity a onkogeneze (tumorigenicity) byly provedeny na myším modelu MLD. Nebyly pozorovány žádné známky toxicity v důsledku nadměrné exprese ARSA a žádný abnormální nebo maligní růst transplantovaných buněk nebo hematopoetických nádorů související s integrací ARSA LVV. Nadměrná exprese ARSA u lidských HSPC a u myši ARSA Tg nezhoršila aktivaci jiných sulfatáz závislých na aktivátoru sulfatázy SUMF-1, neovlivnila proliferaci a diferenciální schopnosti transdukovaných buněk a nevyvolala toxicitu ani funkční poškození u ARSA Tg myši. Další studie s lidskými CD34⁺ buňkami transdukovanými ARSA LVV podávanými imunodeficitním myeloabulovaným myším neprokázaly žádnou toxicitu, žádnou mobilizaci vektorů ani přítomnost transdukce mužských gonád. Molekulární monitorování nezjistilo replikačně kompetentní lentivirus (RCL).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dimethylsulfoxid
Chlorid sodný
Lidský albumin

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

6 měsíců.

Po rozmrazení: maximálně 2 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Infuzní vak (vaky) uchovávejte v kovové kazetě (kazetách).

Přípravek Libmeldy musí být uchováván v plynné fázi kapalného dusíku (< -130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml infuzní vak(y) z ethylenvinylacetátu (EVA) se dvěma dostupnými hroty, zabalený/é v přebalovacím vaku z EVA, umístěný/é uvnitř kovové kazety.

Přípravek Libmeldy je dodáván z místa výroby do skladu léčebného centra v kryopřepravce, která může obsahovat více kovových kazet určených pro jednoho pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infuzní vak přípravku Libmeldy.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

- Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotníci pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Libmeldy, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.
- Přípravek Libmeldy musí vždy zůstat při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokud se obsah vaku nerozpustí pro infuzi.

Určení dávky, která má být podána

- Vzhledem k informacím o dávkování poskytnutým v bodě 4.2 mají být dávka, která má být podána, a počet použitých infuzních vaků definovány na základě celkového počtu dodaných CD34⁺ buněk uvedeného na informačním listu šarže (tj. „podaná dávka“, vypočítaná na základě na tělesné hmotnosti pacienta v době odběru buněk). Dávka přípravku Libmeldy, která má být podána, má také zohledňovat tělesnou hmotnost pacienta v době léčby a skutečnost, že jakýkoli použitý vak má být podáván jako celek.

Příprava před podáním

- Pro každého pacienta může být určeno několik infuzních vaků. Každý infuzní vak je umístěn uvnitř přebalovacího vaku, který je uložen v kovové kazetě.
- Přebalený infuzní vak/y musí být uchováván/y uvnitř kovové kazety (kazet) v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokud není připraven k rozmrazení a infuznímu podání.
- Započítejte všechny infuzní vaky a pomocí přiloženého informačního listu šarže potvrďte, že žádný infuzní vak není exspirován.
- K naplnění hadiček před infuzí a k propláchnutí infuzního vaku a hadiček po infuzi má být k dispozici sterilní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Kontrola před rozmrazením

- Nevyjímejte kovovou kazetu z kryogenního úložiště a nerozmrazujte přípravek Libmeldy, dokud není pacient připraven k podání infuze. Načasování rozmrazení infuzního vaku obsahujícího / infuzních vaků obsahujících přípravek Libmeldy a infuze musí být koordinováno. Předem potvrďte čas infuze a upravte čas začátku rozmrazení tak, aby léčba byla k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven.
- Otevřete kovovou kazetu a před rozmrazením zkontrolujte přebalovací vak a infuzní vak, zda nevykazují známky narušení integrity. Pokud dojde k narušení infuzního vaku, řiďte se místními pokyny pro nakládání s odpadem z lidského biologického materiálu a neprodleně kontaktujte společnost Orchard Therapeutics.
- Před rozmrazením přípravku Libmeldy je třeba ověřit, že se totožnost pacienta shoduje s jedinečnými informacemi o pacientovi uvedenými na etiketách obalů a na přiloženém informačním listu šarže. Přípravek Libmeldy je určen výhradně pro autologní použití. Nerozmrazujte ani nepodávejte infuzi přípravku Libmeldy, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta na infuzním vaku neodpovídají danému pacientovi.

Rozmrazení

- Po opatrném vyjmutí z kovové kazety rozmrazte infuzní vak v uzavřeném přebalovacím vaku při teplotě 37 °C v zařízení pro řízené rozmrazování, dokud z infuzního vaku nezmizí viditelný led.
- Po dokončení rozmrazování je nutno vak okamžitě vyjmout z rozmrazovacího zařízení.
- Přebalovací vak je nutno opatrně otevřít s cílem vyjmout infuzní vak, který má být až do infuze uchovávan při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).
- Vak jemně promněte, aby se disperze promísila. Obsah infuzního vaku je nutno zkontrolovat, zda neobsahuje zbývající viditelný shluk buněk. Malé shluky buněčného materiálu by se měly rozptýlit jemným ručním mícháním. Vak neprotřepávejte.
- Infuzní vak se nemá před infuzí umývat, odstřeďovat, nemají se z něj odebírat vzorky a/nebo nemá být resuspendován v novém médiu.
- Přípravek Libmeldy nesmí být ozařován, protože ozáření by mohlo vést k jeho deaktivaci.
- Pokud je pro léčebnou dávku pro pacienta k dispozici více než jeden infuzní vak, další vak má být rozmrazen až po úplném ukončení infuzního podání obsahu předchozího vaku.

Podání

- Přípravek Libmeldy má být podán cestou intravenózní infuze centrálním žilním katétreem podle standardních postupů uplatňovaných pro přípravky buněčné terapie v místě jeho podání.
- Doporučená sada pro podávání se skládá ze sady pro transfuzi krve vybavené 200 µm filtrem.
- Každý vak má být infuzně podán gravitačním spádem do 2 hodin po rozmrazení, včetně jakéhokoli přerušení během infuze, aby byla zachována maximální životaschopnost přípravku.
- Maximální rychlost infuze je 5 ml/kg/h a obsah každého vaku má být infuzně podán do přibližně 30 minut.
- Pokud je zapotřebí více než jeden vak přípravku Libmeldy, má se infuzně podávat pouze jeden vak za hodinu.
- Pacienty, kteří nebyli dříve vystaveni působení dimethylsulfoxidu, je nutno pečlivě sledovat. Vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvence a nasycení kyslíkem) a výskyt jakéhokoli příznaku je třeba sledovat před zahájením infuze, během infuze a po infuzi každého vaku přípravku Libmeldy podle institucionálních pokynů.
- Na konci infuze propláchněte veškerý přípravek Libmeldy zbývající v infuzním vaku a veškeré související hadičky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo, že pacientovi bude podáno co nejvíce buněk. Je třeba pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

- V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Libmeldy, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

- S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Libmeldy (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. prosince 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 21. listopadu 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Libmeldy v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout na obsahu a formátu edukačního a kontrolovaného distribučního programu s příslušným národním orgánem.

Edukační a kontrolovaný distribuční program je zaměřen na poskytování informací o bezpečném používání přípravku Libmeldy.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Libmeldy uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti / pečující osoby, u nichž se očekává, že budou přípravek Libmeldy předepisovat, vydávat nebo používat, následující edukační balíček:

- edukační materiál pro lékaře,
- informační balíček pro pacienty.

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- souhrn údajů o přípravku,
- pokyny pro zdravotnické pracovníky,
- pokyny pro zacházení s přípravkem a způsob podání.

• **Pokyny pro zdravotnické pracovníky** musí obsahovat následující důležitá sdělení:

- upozornění, že existuje teoretická možnost, že léčba přípravkem Libmeldy může být spojena s rizikem inzerční onkogeneze, což může vést k rozvoji maligního onemocnění. U všech pacientů mají být sledovány známky a příznaky onkogenní transformace, leukémie nebo lymfomu; pacienti musí být poučeni o příznacích a známkách leukémie nebo lymfomu a musí vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví některý z těchto příznaků,
- upozornění týkající se opožděného přihojení štěpu trombocytů a pokyny k jeho léčbě,
- upozornění týkající se vzniku protilátek anti-ARSA a pokyny k jejich léčbě,
- upozornění na možné riziko selhání štěpu a nutnost sledovat pacienty,
- informace, že léčba přípravkem Libmeldy má být provedena dříve, než onemocnění vstoupí do své rychle progresivní fáze,
- informace o studii LongTERM-MLD a co bude tato studie zahrnovat,
- doporučení týkající se důležitých záležitostí, které je nutné probrat s pacienty a/nebo pečujícími osobami s ohledem na přípravek Libmeldy:
 - možná rizika léčby přípravkem Libmeldy,
 - známky jakéhokoli maligního onemocnění, jako je leukémie/lymfom, a jaká opatření je třeba podniknout,
 - obsah příručky pro pacienta a rodiče / pečující osoby,
 - nutnost nosit kartu pacienta a ukázat ji každému zdravotnickému pracovníkovi, se kterým přijde pacient do kontaktu,
 - důležitost pravidelného sledování a dlouhodobého sledování,
- poskytnutí kontaktních údajů pro hlášení všech podezření na nežádoucí účinky a uvedení čísla šarže daného léčivého přípravku, které je uvedeno na kartě pacienta.

• **Pokyny pro zacházení s přípravkem a způsob podání pro zdravotnické pracovníky** musí obsahovat tyto klíčové prvky:

- pokyn, že přípravek Libmeldy musí být podán ve specializovaném léčebném centru se zkušenostmi s transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSCT),
- pokyny k preventivním opatřením, která je třeba učinit před zacházením s přípravkem Libmeldy nebo před jeho podáním,
- pokyny pro příjem a uchovávání přípravku Libmeldy,
- pokyny ke kontrole přípravku Libmeldy před podáním,
- pokyny k rozmrazování přípravku Libmeldy,
- poskytnutí kontaktních údajů pro hlášení všech podezření na nežádoucí účinky a uvedení čísla šarže daného léčivého přípravku, které je uvedeno na kartě pacienta.

Informační balíček pacienta má obsahovat následující:

- příbalovou informaci,
- pokyny pro pacienta a rodiče / pečující osoby,
- kartu pacienta.

• **Pokyny pro pacienty / pečující osoby** mají obsahovat následující důležitá sdělení:

- upozornění, aby u pacienta byly sledovány příznaky leukémie nebo lymfomu a v případě jakýchkoli příznaků byl okamžitě kontaktován odborný lékař, protože existuje malé riziko, že se u pacienta může rozvinout leukémie nebo lymfom. Během rutinních každoročních kontrol, které budou pokračovat i po skončení léčby, odborný lékař zkontroluje, zda v krvi pacienta nejsou přítomny známky leukémie nebo lymfomu,
- pokyny se zdůrazněním nutnosti, aby rodič / pečující osoba nosili kartu pacienta s cílem informovat jakéhokoli zdravotnického pracovníka, že dítě bylo léčeno přípravkem Libmeldy,
- poučení o důležitosti pravidelného sledování a hlášení jakýchkoli příznaků nebo obav odbornému lékaři, který dítě ošetřuje,
- informace o studii LongTERM-MLD a o účelu studie,
- poskytnutí kontaktních údajů pro hlášení jakýchkoli nežádoucích účinků nebo příznaků pacienta a co znamená, že léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování (▼).

• **Karta pacienta** musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- prohlášení, že pacient byl léčen přípravkem Libmeldy, s číslem šarže léčivého přípravku a datem léčby, aby byla zajištěna sledovatelnost podle pokynů pro sledování bezpečnosti a účinnosti a řízení rizik léčivých přípravků pro moderní terapii (EMA/149995/2008),
- kontaktní údaje ošetřujícího lékaře,
- informace o možnosti falešné positivity určitých komerčních testů na infekci HIV kvůli přípravku Libmeldy,
- prohlášení, že pacient byl léčen genovou terapií a nemůže darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky,
- podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků a o tom, že přípravek Libmeldy podléhá dalšímu sledování ▼,
- kontaktní údaje, kde může zdravotnický pracovník získat další informace.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Libmeldy uveden na trh, byl zaveden systém zaměřený na kontrolu distribuce přípravku nad rámec rutinních opatření. Před předepsáním a podáním přípravku musí být splněny následující požadavky:

Přípravek Libmeldy bude k dispozici pouze v léčebných centrech proškolených držitelem rozhodnutí o registraci, aby byla zajištěna sledovatelnost buněk pacienta a vyrobeného léčivého přípravku mezi ošetřující nemocnicí a místem výroby. Výběr léčebných center bude prováděn ve spolupráci s národními zdravotnickými orgány. Jako součást procesu kvalifikace centra absolvují zdravotničtí pracovníci školení zaměřené na edukační materiály pro lékaře.

• **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem další charakterizace dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Libmeldy u dětí s pozdně infantilní nebo časně juvenilní formou MLD držitel rozhodnutí o registraci provede a předloží výsledky prospektivní studie na základě údajů z registru podle schváleného protokolu.	Průběžné zprávy budou předkládány v souladu s RMP. Závěrečná zpráva ze studie: březen 2046

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A MEZIOBALU

KOVOVÁ KAZETA A PŘEBALENÝ VAK

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Libmeldy 2–10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
atidarsagen autotemcel (CD34⁺ buňky)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Autologní buňky obohacené o CD34⁺ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru exprimujícího gen lidské arylsulfatázy A (ARSA). Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také dimethylsulfoxid, lidský albumin a chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

10–20 ml na infuzní vak

Počet infuzních vaků a CD34⁺ buněk na vak u tohoto pacienta najdete v informačním listu šarže.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti po rekonstituci: 2 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené ($< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě, dokud není připraven k rozmrazení a podání. Přebalovací vak odpečťujte až po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jméno pacienta:
Příjmení pacienta:
Datum narození pacienta:
DIN:
COI ID:
Lot:
ID vaku:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Libmeldy 2–10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
atidarsagen autotemcel (CD34⁺ buňky)
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jméno pacienta:
Příjmení pacienta:
Datum narození pacienta:
DIN:
COI ID:
Lot:
ID vaku:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET JEDNOTEK

10–20 ml buněčné disperze ve vaku.

Počet infuzních vaků a CD34⁺ buněk na vak u tohoto pacienta najdete v informačním listu šarže.

6. JINÉ

Pouze autologní použití.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE (LIS) PŘIKLÁDANÉM KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOHO PACIENTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Libmeldy 2–10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Autologní populace buněk obohacená CD34⁺ buňkami, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* za použití lentivirového vektoru, který exprimuje gen lidské arylsulfatázy A (ARSA).

3. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET JEDNOTEK A DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INFORMACE O DODÁVANÉ ŠARŽI/ŠARŽÍCH

Do zásilky je zahrnuta / jsou zahrnuty následující šarže:

Číslo šarže	ID vaku	Objem infuzní disperze (ml)	Síla (x 10 ⁶ buněk/ml)	Celkem CD34 ⁺ buněk (x 10 ⁶)	Datum expirace (DD-MM-RRRR)

Celkový počet vaků:

Celkový počet CD34⁺ buněk (x 10⁶):

Podaná dávka (vypočítaná na základě tělesné hmotnosti pacienta v době odběru buněk) je:

_____ × 10⁶ CD34⁺ buněk/kg.

Minimální doporučená dávka přípravku Libmeldy je 3 × 10⁶ CD34⁺ buněk/kg.

V klinických studiích byly podávány dávky až 30 × 10⁶ CD34⁺ buněk/kg.

Dávka, která má být podána infuzí, má být stanovena ošetřujícím lékařem na základě celkového počtu dodaných CD34⁺ buněk, tělesné hmotnosti pacienta v době léčby a skutečnosti, že jakýkoli použitý vak má být podáván celý.

4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

ULOŽTE SI TENTO DOKUMENT A MĚJTE JEJ K DISPOZICI PŘI PŘÍPRAVĚ PŘÍPRAVKU LIBMELDY K PODÁNÍ

Pouze autologní použití.

6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

NÁVOD K UCHOVÁVÁNÍ A POUŽITÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené ($< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě, dokud není připraven k rozmrazení a podání. Přebalovací vak odpečťujte až po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Doba použitelnosti: 6 měsíců při $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Doba použitelnosti po rozmrazení: 2 hodiny při pokojové teplotě ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

7. POUŽITELNOST A DALŠÍ INFORMACE SPECIFICKÉ PRO ŠARŽI

Informace je uvedena v tabulce v bodě 3 výše.

8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem z lidského původu.

9. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SEC:

Jméno pacienta:

Příjmení pacienta:

Datum narození pacienta:

Tělesná hmotnost při prvním odběru (kg):

DIN:

COI ID:

Informace týkající se čísla šarže a ID vaku jsou uvedeny v tabulce v bodě 3 výše.

10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Nizozemsko

11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta nebo pečující osobu

Libmeldy 2–10 × 10⁶ buněk/ml infuzní disperze atidarsagen autotemcel (CD34⁺ buňky)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začne Vaše dítě tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se ošetřujícího lékaře svého dítěte nebo zdravotní sestry.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vašeho dítěte Vám vydá kartu pacienta. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.
- Vždy ukažte kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře Vašeho dítěte, když je navštívíte nebo když jdete do nemocnice.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Libmeldy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Libmeldy
3. Jak se přípravek Libmeldy podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Libmeldy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Libmeldy a k čemu se používá

Co je přípravek Libmeldy

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) je typ léku nazývaného **genová terapie**. Je vyroben speciálně pro Vaše dítě z jeho vlastních krevních buněk.

K čemu se přípravek Libmeldy používá

Přípravek Libmeldy se používá k léčbě závažného onemocnění nazývaného metachromatická leukodystrofie (MLD):

- u dětí s „pozděně infantilní“ nebo „časně juvenilní“ formou onemocnění, u nichž se dosud nevyskytly žádné známky nebo příznaky,
- u dětí s „časně juvenilní“ formou onemocnění, u kterých se začaly projevovat příznaky, ale jejichž příznaky se ještě rychle nezhoršují.

Lidé s MLD mají poruchu v genu, který tvoří enzym zvaný arylsulfatáza A (ARSA). To vede ke hromadění látek nazývaných *sulfatidy* v mozku a nervovém systému, což způsobuje poškození nervového systému a postupnou ztrátu fyzických dovedností a později duševních schopností, což nakonec vede k úmrtí.

Jak přípravek Libmeldy působí?

Buňky zvané *kmenové buňky* se získávají z krve Vašeho dítěte. Poté jsou v laboratoři upraveny tak, že je do nich vložen funkční gen pro výrobu ARSA. Když se Vašemu dítěti podá přípravek Libmeldy, který se skládá z těchto upravených buněk, buňky začnou vytvářet ARSA, aby rozložily sulfatidy

v nervových buňkách a dalších buňkách těla Vašeho dítěte. Očekává se, že to zpomalí postup onemocnění a zlepší kvalitu života Vašeho dítěte.

Přípravek Libmeldy se podává kapáním (*infuzí*) do žíly (*intravenózně*). Další informace o tom, co se děje před léčbou a během léčby, najdete v bodě 3, *Jak se přípravek Libmeldy podává*.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně toho, jak přípravek Libmeldy působí, nebo proč byl tento přípravek předepsán Vašemu dítěti, zeptejte se jeho dětského lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Libmeldy

Vašemu dítěti nesmí být přípravek Libmeldy podán:

- jestliže je Vaše dítě alergické na atidarsagen autotemcel nebo na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že Vaše dítě může být alergické, požádejte o radu svého lékaře,
- pokud Vaše dítě podstoupilo dříve genovou terapii vyrobenou z jeho krevních kmenových buněk,
- jestliže je Vaše dítě alergické – nebo pokud se lékař domnívá, že by Vaše dítě mělo nepříjemné nežádoucí účinky – na kteroukoli složku léčivých přípravků, které bude Vaše dítě dostávat před léčbou přípravkem Libmeldy (viz bod 3).

Upozornění a opatření

Než bude Vašemu dítěti podán přípravek Libmeldy, poraďte se se svým lékařem.

- Informace o buněčných léčivých přípravcích, jako je přípravek Libmeldy, musí být uchovávány po dobu 30 let v nemocnici. Informace uchovávané o Vašem dítěti budou jeho jméno a číslo šarže přípravku Libmeldy, které dítě dostalo.
- Přípravek Libmeldy je vyroben z vlastních kmenových buněk Vašeho dítěte a má být podán pouze Vašemu dítěti.

Před léčbou přípravkem Libmeldy

- Než bude učiněno rozhodnutí o použití přípravku Libmeldy, provede lékař vyšetření dítěte, aby potvrdil, že dítě má MLD, a aby zhodnotil příznaky a účinky onemocnění. Vaše dítě nemusí v době počátečního hodnocení vykazovat žádné fyzické příznaky nemoci. Pokud MLD Vašeho dítěte před zahájením léčby pokročila a zhoršila se, může jeho lékař určit, že onemocnění dosáhlo „rychle progresivní fáze“. Pokud k tomu dojde, nemusí mít Vaše dítě z léčby prospěch a lékař Vašeho dítěte se může rozhodnout, že přípravek Libmeldy nepodá.
- Centrální žilní katétry jsou tenké, pružné trubičky, které zavádí lékař do velké žíly, aby se dostaly do krevního oběhu Vašeho dítěte. Jejich rizikem jsou infekce a tvorba krevních sraženin. Lékař a zdravotní sestry budou sledovat, zda Vaše dítě nemá komplikace spojené s centrálním žilním katétre.
- Přípravek Libmeldy je před podáním Vašemu dítěti testován z hlediska přítomnosti infekčních mikroorganismů. Existuje zde malé riziko infekce. Lékaři a zdravotní sestry Vašeho dítěte budou během infuze sledovat příznaky infekce a v případě potřeby poskytnou léčbu.
- Lékař zkontroluje štítnou žlázu Vašeho dítěte. Štítná žláza se nachází na krku a tvoří hormony, které jsou důležité pro normální fungování těla. V případě potřeby bude štítná žláza také sledována po léčbě.

Po léčbě přípravkem Libmeldy

- Po léčbě může být požádáno, aby bylo Vaše dítě zapsáno do **následné studie** po dobu až 15 let prováděné s cílem porozumět dlouhodobým účinkům přípravku Libmeldy.
- Pokud Vaše dítě vyžaduje transfuzi krve během prvních 3 měsíců po podání přípravku Libmeldy, je třeba krevní přípravky ozařovat. To znamená, že počet bílých krvinek nazývaných lymfocyty byl snížen, aby se minimalizovalo riziko reakce na transfuzi. Lékař bude u Vašeho dítěte sledovat veškeré reakce na krevní transfuzi.
- Po léčbě přípravkem Libmeldy bude po určitou dobu klesat počet krvinek Vašeho dítěte. To ovlivňuje krevní buňky bojující s infekcí zvané neutrofily, které lze měřit jednoduchým krevním testem. Pokud jsou neutrofily Vašeho dítěte po 60 dnech stále nízké, může se jednat o situaci, která se nazývá „selhání štěpu“. V takovém případě se lékař Vašeho dítěte může rozhodnout vrátit Vašemu dítěti dříve odebrané záložní buňky (viz bod 3). Záložní buňky nemají přidán funkční gen ARSA a nebudou produkovat enzym ARSA.
- Po podání léčivého přípravku pro přípravný režim může mít Vaše dítě v krvi nízký počet krevních destiček. To znamená, že krev Vašeho dítěte se nemusí normálně srážet a Vaše dítě může být po určitou dobu po léčbě náchylné ke krvácení. Lékař bude sledovat počet krevních destiček Vašeho dítěte pomocí jednoduchých krevních testů a v případě potřeby poskytne Vašemu dítěti léčbu. Ta může zahrnovat transfuzi krevních destiček, která pomůže zvýšit počet krevních destiček v krvi.
- Může dojít k metabolické acidóze. Jedná se o stav, kdy v krvi stoupá hladina kyselých látek. Tato situace může mít mnoho různých důvodů a tento stav je častější u pacientů s MLD. Mezi příznaky metabolické acidózy patří pocit dušnosti, rychlé dýchání, nauzea (pocit na zvracení) a zvracení. Lékař bude sledovat u Vašeho dítěte známky a příznaky metabolické acidózy.
- Vložení nového genu do kmenových buněk by teoreticky mohlo způsobit nádorové onemocnění krve (leukémii a lymfom). Po léčbě bude lékař sledovat, zda Vaše dítě nemá známky leukémie nebo lymfomu.
- V průběhu klinických studií se u některých pacientů vytvořily protilátky proti enzymu ARSA, které se nazývají protilátky proti ARSA (viz nežádoucí účinky přípravku Libmeldy v bodě 4). Tyto protilátky ustoupily samy od sebe nebo po léčbě vhodným lékem. Dětský lékař bude sledovat krev na přítomnost protilátek proti ARSA a v případě potřeby poskytne léčbu.
- Poté, co Vaše dítě dostane přípravek Libmeldy, bude sledováno pravidelnými krevními testy. Ty budou zahrnovat měření protilátek známých jako imunoglobuliny v jejich krvi. Pokud je jejich hladina nízká, může Vaše dítě vyžadovat substituční léčbu imunoglobuliny. Lékař Vašeho dítěte to s Vámi v případě potřeby prodiskutuje.
- Přípravek Libmeldy se připravuje z částí viru lidské imunodeficiencie (HIV), které byly pozměněny tak, aby nemohly způsobit infekci. Pozměněný virus se používá k vložení genu ARSA do kmenových buněk Vašeho dítěte. Ačkoli tento léčivý přípravek nezpůsobí Vašemu dítěti infekci HIV, může mít přítomnost přípravku Libmeldy v krvi za následek falešně pozitivní výsledek testu na infekci HIV u některých komerčních testů (tzv. testů založených na PCR), které rozpoznávají část HIV použitou k výrobě přípravku. Pokud má Vaše dítě po léčbě přípravkem Libmeldy pozitivní test na infekci HIV, kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.
- Po léčbě přípravkem Libmeldy nebude Vaše dítě moci darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky. Je to proto, že Libmeldy je léčivý přípravek pro genovou terapii.

Před podáním přípravku Libmeldy Vašemu dítěti lékař:

- Zkontroluje plíce, srdce, ledviny, játra a krevní tlak dítěte.
- Bude hledat známky infekce; jakákoli infekce bude před podáním přípravku Libmeldy u Vašeho dítěte přeléčena.
- Zkontroluje i přítomnost infekce hepatitidou B, hepatitidou C, lidským lymfotropním virem T-buněk (HTLV), HIV nebo mykoplazmami.
- Zkontroluje, zda bylo Vaše dítě v předchozích 6 týdnech očkováno nebo zda je plánováno očkování v příštích několika měsících.

Když nelze léčbu přípravkem Libmeldy dokončit

Před podáním přípravku Libmeldy bude Vašemu dítěti v rámci přípravného režimu podán přípravek k odstranění buněk z kostní dřeně.

Pokud nelze přípravek Libmeldy podat poté, co Vaše dítě dostalo léčivý přípravek pro přípravný režim, nebo pokud se upravené kmenové buňky neuchytí (*nepřijíjí*) v těle Vašeho dítěte, může lékař rozhodnout o podání dříve odebraných záchranných buněk Vašemu dítěti infuzí (viz také bod 3, *Jak se přípravek Libmeldy podává*). Záložní buňky nemají přidán funkční gen ARSA a nebudou produkovat enzym ARSA. Další informace získáte u dětského lékaře Vašeho dítěte.

Další léčivé přípravky a přípravek Libmeldy

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

- Vaše dítě nemá užívat žádné **léky na infekci HIV** nejméně jeden měsíc před tím, než mu bude podán mobilizační přípravek, nejméně 7 dní po infuzi přípravku Libmeldy (viz také bod 3, *Jak se přípravek Libmeldy vyrábí a podává*).
- Vaše dítě nesmí dostávat takzvané **živé vakcíny** po dobu 6 týdnů před tím, než mu bude podán léčivý přípravek pro přípravný režim v rámci přípravy na léčbu přípravkem Libmeldy, ani po ukončení léčby, dokud se imunitní systém Vašeho dítěte (obránný systém těla) nezotaví.

Přípravek Libmeldy obsahuje sodík a dimethylsulfoxid

Tento léčivý přípravek obsahuje 35–560 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli) v jedné dávce. To odpovídá 2 až 28 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku v potravě pro dospělého.

Pokud Vaše dítě dříve nepřišlo do styku s dimethylsulfoxidem (látkou používanou k uchovávání zmrazených buněk), lékař nebo zdravotní sestra budou pečlivě sledovat Vaše dítě ohledně případných reakcí během infuze a po infuzi každého vaku.

3. Jak se přípravek Libmeldy podává

Přípravek Libmeldy bude vždy podáván Vašemu dítěti lékařem v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení a bude podán pouze jednou.

Kdy	Co se bude dít	Proč
Přibližně 2 měsíce před infuzí přípravku Libmeldy	Podává se mobilizační přípravek	S cílem přesunout krevní kmenové buňky z kostní dřeně Vašeho dítěte do krevního oběhu.
Přibližně 2 měsíce před infuzí přípravku Libmeldy	Odebírá se krev	S cílem vyrobit přípravek Libmeldy a záložní buňky pro případ potřeby.
5 dní před infuzí přípravku Libmeldy	V nemocnici se po dobu 3–4 dnů podává léčivý přípravek pro přípravný režim	S cílem připravit kostní dřeň Vašeho dítěte na léčbu zničením buněk v kostní dřeni, aby mohly být nahrazeny upravenými buňkami v přípravku Libmeldy.
15 až 30 minut před infuzí přípravku Libmeldy	Může být podán lék zvaný antihistaminikum	S cílem předejít alergické reakci na infuzi.
Zahájení léčby přípravkem Libmeldy	Přípravek Libmeldy se podává infuzí do žíly. Bude podán v nemocnici, přičemž podání každého infuzního vaku bude trvat asi 30 minut. Počet vaků se bude u jednotlivých pacientů lišit.	S cílem přidat kmenové buňky obsahující gen ARSA do kostní dřeně Vašeho dítěte.
Po léčbě přípravkem Libmeldy	Vaše dítě zůstane v nemocnici přibližně po dobu 4–12 týdnů	Pro zotavení a sledování, zda léčba Vašeho dítěte funguje, a pro pomoc v případě nežádoucích účinků, dokud lékař není přesvědčen, že je pro Vaše dítě bezpečné opustit nemocnici.

Další léčivé přípravky, které Vašemu dítěti budou podány před podáním přípravku Libmeldy

Vašemu dítěti mohou být podávány léky známé jako **mobilizační přípravky** a **přípravky pro přípravný režim** (další informace o možných nežádoucích účincích těchto léků, viz bod 4).

Vzhledem k tomu, že přípravek Libmeldy je vyráběn z vlastních kmenových buněk Vašeho dítěte, přibližně 2 měsíce před léčbou bude Vašemu dítěti odebrána krev z žíly.

- Nejprve bude Vašemu dítěti podán mobilizační přípravek na přesun krevních kmenových buněk z jeho kostní dřeně do krevního oběhu.
- Krevní kmenové buňky pak mohou být shromažďovány pomocí zařízení, které odděluje krevní složky (*aferéza*). Může trvat více než 1 den, než se shromáždí dostatek krevních kmenových buněk k výrobě přípravku Libmeldy.

Shromážděné kmenové buňky z krve budou rozděleny na:

- **Léčebný vzorek**, který bude odeslán, aby z něj byl vytvořen přípravek Libmeldy vložením pracovní kopie genu ARSA do kmenových buněk ve vzorku.
- **Záložní vzorek**, který bude zmrazen a uložen, bude podán Vašemu dítěti jako náhradní kmenové buňky, pokud nelze přípravek Libmeldy podat nebo nefunguje (viz část „*Když nelze léčbu přípravkem Libmeldy dokončit*“ v bodě 2). Upozorňujeme na to, že záložní buňky mohou být alternativně odebrány z kostní dřeně Vašeho dítěte. V takovém případě budou Vašemu dítěti před výkonem podány léčivé přípravky na uvolnění a prevenci bolesti nebo pro anestezii. Lékař odebere kostní dřeň Vašeho dítěte pomocí speciální injekční stříkačky.

Jak bude Vašemu dítěti podáván přípravek Libmeldy

- Přípravek Libmeldy bude podán Vašemu dítěti v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení a lékaři vyškolenými v používání tohoto typu léku.
- Lékaři zkontrolují, zda jsou všechny infuzní vaky přípravku Libmeldy označeny jako připravené z vlastního vzorku Vašeho dítěte.
- Přípravek Libmeldy je jednorázová léčba. Vašemu dítěti již nebude tato léčba znovu podána.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky souvisejí s léčivým přípravkem pro přípravný režim používaným k přípravě kostní dřeně Vašeho dítěte na léčbu přípravkem Libmeldy.

Poradte se s dětským lékařem o nežádoucích účincích léčivého přípravku pro přípravný režim. Můžete si také přečíst příbalové informace k tomuto léčivému přípravku.

Nežádoucí účinky léčivého přípravku pro přípravný režim

- ➔ **Okamžitě informujte lékaře nebo zdravotní sestru**, pokud se u Vašeho dítěte po podání léčivého přípravku pro přípravný režim objeví některý z následujících nežádoucích účinků. Obvykle se vyskytují mezi prvními dny a několika týdny po podání léčivého přípravku pro přípravný režim, ale mohou se také vyvinout mnohem později.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- krevní testy ukazující nízkou hladinu bílých krvinek bez horečky nebo s horečkou,
- vředy v ústech, zánět v ústech,
- zvracení,
- zvětšení jater,
- ztráta funkce nebo snížená funkce vaječníků.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- virové a bakteriální infekce,
- hrudní infekce (*pneumonie*),
- rýma,
- extrémní reakce na infekci,
- pokles počtu červených krvinek (*anemie*) nebo bílých krvinek

- abnormální krvácení nebo modřiny - mohou být způsobeny nízkou hladinou krevních destiček, což snižuje schopnost srážení krve,
- metabolická acidóza, stav, při kterém jsou vysoké hladiny kyselých látek v krvi,
- nadbytečná tekutina v těle,
- potíže se spánkem,
- bolest hlavy,
- infekce orgánů podílejících se na vylučování moči (například močového měchýře a močových cest),
- krvácení z nosu,
- bolest v ústech a v hrdle,
- hromadění tekutiny v břiše,
- průjem,
- krvácení z trávicího ústrojí,
- pocit na zvracení (*nauzea*),
- zácpa,
- porucha trávení,
- zvýšení jaterních enzymů (aminotransferáz) pozorované v krevních testech,
- snížení jaterních enzymů (albuminu) pozorované v krevních testech,
- bolest v pravé horní části břicha pod žebry, zežloutnutí očí nebo kůže, rychlé přibývání na váze, otoky paží, nohou a břicha a potíže s dýcháním. Může se jednat o příznaky vážného onemocnění jater zvaného *venookluzivní onemocnění*,
- olupování kůže,
- plenková vyrážka,
- svědění kůže,
- zánět kůže,
- bolest zad,
- bolest kostí,
- bolest kloubů,
- snížená tvorba moči,
- horečka,
- zánět trávicího ústrojí,
- pozitivní test na *Aspergillus* (plíseň, která může způsobit plicní onemocnění).

Nežádoucí účinky přípravku Libmeldy

Po podání přípravku Libmeldy byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Pozitivní test na protilátky proti ARSA. Protilátky jsou přirozenou obranou těla proti všem látkám, které tělo považuje za cizorodé.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Libmeldy uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek bude podáván v nemocnici, je nemocnice odpovědná za správné uchovávání léčivého přípravku před a během jeho použití a také za jeho správnou likvidaci.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku vnějšího obalu a infuzního vaku.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že infuzní vak je poškozený, nebo pokud vak prosakuje.

Skladujte při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu až 6 měsíců. Přípravek nerozmrazujte, dokud není připraven k použití. Po rozmrazení uchovávejte při pokojové teplotě ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) a spotřebujte do 2 hodin. Opakovaně nezmrazujte.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Libmeldy obsahuje

- Léčivá látka se skládá z vlastních kmenových buněk Vašeho dítěte, které obsahují funkční kopie genu ARSA. Koncentrace ve vaku je $2-10 \times 10^6$ buněk na mililitr.
- Dalšími složkami jsou roztok používaný k ochraně zmrazených buněk a chloridu sodného (viz bod 2, *Přípravek Libmeldy obsahuje sodík*).

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky.

Jak přípravek Libmeldy vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Libmeldy je čirá až mírně zakalená, bezbarvá až žlutá nebo růžová disperze buněk, která se dodává v jednom nebo více čirých infuzních vacích, každý balený v pouzdře uvnitř uzavřené kovové nádoby.

Na každém infuzním vaku a každé kovové nádobě je vytištěno jméno a datum narození Vašeho dítěte, jakož i kódované informace identifikující Vaše dítě jako pacienta.

Držitel rozhodnutí o registraci

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Nizozemsko

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Před podáním přípravku Libmeldy je důležité si přečíst celý obsah tohoto postupu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

- Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Libmeldy, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.
- Přípravek Libmeldy musí vždy zůstat při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokud se obsah vaku nerozpustí pro infuzi.

Určení dávky, která má být podána

- Dávka, která má být podána infuzí, a počet infuzních vaků přípravku Libmeldy, které mají být použity, mají být určeny na základě celkového počtu dodaných CD34⁺ buněk uvedených v informačním listu šarže (tj. „podaná dávka“, vypočítaná na základě tělesné hmotnosti pacienta v době odběru buněk). Dávka přípravku Libmeldy, která má být podána, má také zohledňovat tělesnou hmotnost pacienta v době léčby a skutečnost, že jakýkoli použitý vak má být podán celý.

Příprava před podáním

- Pro každého pacienta může být určeno několik infuzních vaků. Každý infuzní vak je umístěn uvnitř přebalovacího vaku, který je uložen v kovové kazetě.
- Přebalený infuzní vak/y musí být uchováván/y uvnitř kovové kazety (kazet) v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokud není připraven k rozmrazení a infuznímu podání.
- Započítejte všechny infuzní vaky a pomocí přiloženého informačního listu šarže potvrďte, že žádný infuzní vak není expirován.
- K naplnění hadiček před infuzí a k propláchnutí infuzního vaku a hadiček po infuzi má být k dispozici sterilní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Kontrola před rozmrazením

- Nevýjímajte kovovou kazetu z kryogenního úložiště a nerozmrazujte přípravek Libmeldy, dokud není pacient připraven k podání infuze. Načasování rozmrazení infuzního vaku obsahujícího / infuzních vaků obsahujících přípravek Libmeldy a infuze musí být koordinováno. Čas zahájení infuze musí být předem potvrzen a upraven pro rozmrazení, aby byl přípravek Libmeldy k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven.
- Otevřete kovovou kazetu a před rozmrazením zkontrolujte přebalovací vak a infuzní vak, zda nevykazují známky narušení integrity. Pokud dojde k narušení infuzního vaku, řiďte se místními pokyny pro nakládání s odpadem z lidského biologického materiálu a neprodleně kontaktujte společnost Orchard Therapeutics.

- Před rozmrazením přípravku Libmeldy je třeba ověřit, že se totožnost pacienta shoduje s jedinečnými informacemi o pacientovi uvedenými na etiketách obalů a na přiloženém informačním listu šarže. Přípravek Libmeldy je určen výhradně pro autologní použití. Nerozmrazujte ani nepodávejte infuzi přípravku Libmeldy, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta na infuzním vaku neodpovídají danému pacientovi.

Rozmrazení

- Po opatrném vyjmutí z kovové kazety rozmrazte infuzní vak v uzavřeném přebalovacím vaku při teplotě 37 °C v zařízení pro řízené rozmrazování, dokud z infuzního vaku nezmizí viditelný led.
- Po dokončení rozmrazování je nutno vak okamžitě vyjmout z rozmrazovacího zařízení.
- Přebalovací vak je nutno opatrně otevřít s cílem vyjmout infuzní vak, který má být až do infuze uchováván při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).
- Vak jemně promněte, aby se disperze promísila. Obsah infuzního vaku je nutno zkontrolovat, zda neobsahuje zbývající viditelný shluk buněk. Malé shluky buněčného materiálu by se měly rozptýlit jemným ručním mícháním. Vak neprotřepávejte.
- Infuzní vak se nemá před infuzí umývat, odstřeďovat, nemají se z něj odebírat vzorky a/nebo nemá být resuspendován v novém médiu.
- Přípravek Libmeldy nesmí být ozařován, protože ozáření může vést k jeho deaktivaci.
- Pokud je pro léčebnou dávku pro pacienta k dispozici více než jeden infuzní vak, další vak má být rozmrazen až po úplném ukončení infuzního podání obsahu předchozího vaku.

Podání

- Přípravek Libmeldy má být podán cestou intravenózní infuze centrálním žilním katétre podle standardních postupů specializovaného léčebného centra uplatňovaných pro přípravky buněčné terapie.
- Doporučená sada pro podávání se skládá ze sady pro transfuzi krve vybavené 200 µm filtrem.
- Každý vak má být infuzně podán gravitačním spádem do 2 hodin po rozmrazení, včetně jakéhokoli přerušení během infuze, aby byla zachována maximální životaschopnost přípravku.
- Maximální rychlost infuze je 5 ml/kg/h a obsah každého vaku má být infuzně podán do přibližně 30 minut.
- Pokud je zapotřebí více než jeden vak přípravku Libmeldy, má se infuzně podávat pouze jeden vak za hodinu.
- Pacienty, kteří nebyli dříve vystaveni působení dimethylsulfoxidu, je nutno pečlivě sledovat. Vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvence a nasycení kyslíkem) a výskyt jakéhokoli příznaku je třeba sledovat před zahájením infuze, během infuze a po infuzi každého vaku přípravku Libmeldy podle institucionálních pokynů.
- Na konci infuze propláchněte veškerý přípravek Libmeldy zbývající v infuzním vaku a veškeré související hadičky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že pacientovi bude podáno co nejvíce buněk. Je třeba pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

- V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Libmeldy, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

- S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Libmeldy (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.