

BILAG I
PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) er en genmodificeret autolog CD34⁺-celleberiget population indeholdende hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduceret *ex vivo* ved hjælp af lentiviral vektor, der udtrykker det humane arylsulfatase A (ARSA)-gen.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver patientspecifik infusionspose med Libmeldy indeholder atidarsagene autotemcel ved en batchafhængig koncentration af genmodificerede autologe CD34⁺-celleberiget population. Lægemidlet er emballeret i en eller flere infusionsposer, der samlet indeholder en dispersion af 2-10 x 10⁶ celler/ml levedygtig CD34⁺-celleberiget population suspenderet i en kryopræservede opløsning.

Hver infusionspose indeholder 10-20 ml Libmeldy.

De kvantitative oplysninger om et lægemiddel, herunder antallet af infusionsposer (se pkt. 6), der skal administreres, er angivet i i batchinformationsarket (LIS), der er at finde inde i låget på den kryobeholder, der bruges til at transportere Libmeldy.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 3,5 mg natrium pr. ml og 55 mg dimethylsulfoxid (DMSO) pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

En klar til let uklar, farveløs til gul eller lyserød dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Libmeldy er indiceret til behandling af metakromatisk leukodystrofi (MLD) kendetegnet ved biallele mutationer i arylsulfatase A (ARSA)-genet med deraf følgende fald i enzymatisk aktivitet af ARSA:
- hos børn med sen-infantile eller tidlig-juvenile former uden kliniske manifestationer af sygdommen,
- hos børn med den tidlig-juvenile form med tidlige kliniske manifestationer af sygdommen, som stadig er i stand til at gå uden støtte og inden debut af kognitiv svækkelse (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Libmeldy skal administreres på en specialklinik af en læge med erfaring i hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), og som er uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med lægemidlet.

Dosering

Libmeldy er beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4) og bør kun administreres én gang.

Dosen af Libmeldy skal fastlægges på baggrund af patientens legemsvægt på infusionstidspunktet.

Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion, der indeholder en dispersion af levedygtige CD34⁺-celler i én eller flere infusionsposer.

Den anbefalede minimumsdosis af Libmeldy er 3×10^6 CD34⁺-celler/kg kropsvægt. I kliniske studier er der blevet administreret doser op til 30×10^6 CD34⁺-celler/kg.

Det maksimale volumen Libmeldy, der skal administreres, skal forblive < 20 % af patientens estimerede plasmavolumen (se pkt. 4.4 og pkt. 6.6).

Se det medfølgende batchinformationsark (LIS) for yderligere oplysninger vedrørende dosis.

Mobilisering af perifert blod og aferese

De autologe CD34⁺-celler isoleres fra mobiliseret perifert blod (mPB). vil der blive udført afereseprocedure(r) efter mobilisering af perifert blod.

Skal patienten være i stand til at donere mindst 8×10^6 CD34⁺-celler/kg i betragtning af, at det optimale område er mellem $20-30 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg. minimumsmængden af CD34⁺-celler kan opnås ved en eller flere aferesezyklusser.

Hvis man ikke efter lægemiddelfremstilling har opnået minimumsdosen af Libmeldy på 3×10^6 CD34⁺-celler/kg, kan patienten gennemgå endnu en yderligere mobiliseringsprotokol med en eller flere aferesezyklusser for at skaffe flere celler til yderligere produktion (se *Mobilisering og aferese* i pkt. 5.1).

Der er også behov for en backup-forsyning af HSPC indeholdende mindst 2×10^6 CD34⁺-celler/kg til brug som redningsbehandling, hvis kvaliteten af Libmeldy viser sig at være kompromitteret efter påbegyndelse af myeloablativ konditionering og inden infusion af Libmeldy, mislykket primær engraftment eller langvarig knoglemarvsaplasi efter behandling med Libmeldy (se pkt. 4.4). Disse celler skal indsamles fra patienten og kryopræserves i henhold til institutionens procedurer inden myeloablativ konditionering. Backup-cellerne kan høstes enten via mPB-aferese eller høst af knoglemarv.

Mobilisering af perifert blod

Skal patienterne gennemgå HSPC-mobilisering med granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF) med eller uden plerixafor efterfulgt af aferese for at indhente CD34⁺-stamceller til lægemiddelfremstilling (se pkt. 5.1 for en beskrivelse af det mobiliseringsregime, der er anvendt i kliniske studier).

Konditionering inden behandling

Den behandlende læge skal bekræfte, at patienten klinisk er egnet til autolog HSPC-genterapi inden påbegyndelse af myeloablativ konditionering (se pkt. 4.4).

Myeloablativ konditionering er nødvendig inden infusion af Libmeldy for at fremme effektiv engraftment af de genmodificerede autologe CD34⁺-celler (se pkt. 5.1 for en beskrivelse af det myeloablative regime, der er anvendt i kliniske studier).

Busulfan er det anbefalede lægemiddel til konditionering.

Myeloablative konditionering må ikke påbegyndes, før det komplette sæt af infusionsposer, der udgør dosis af Libmeldy, er modtaget og opbevaret på specialklinikken, og det er bekræftet, at der eksisterer en backup-forsyning.

Samtidig med konditioneringsregimet og inden behandling med Libmeldy anbefales det, at patienten får profylakse for veno-okklusiv sygdom (VOD) og relaterede komplikationer med endotelskade, dvs. transplantationsrelateret trombotisk mikroangiopati (TA-TMA) eller atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS) i henhold til de lokale retningslinjer.

Afhængigt af det administrerede regime for myeloablative konditionering skal profylakse for krampeanfald også overvejes. Phenytoin anbefales ikke, da det kan øge busulfans clearance. Profylaktisk og empirisk brug af antiinfektiva (bakterielle, fungale, virale) skal overvejes til forebyggelse og behandling af infektioner, især under den neutropene periode efter konditionering. Rutinemæssig monitorering af de mest almindelige virusser, der kan blive reaktiveret, anbefales i henhold til de lokale retningslinjer. Der skal træffes foranstaltninger for infektionskontrol og gennemføres isolationsprocedurer under indlæggelse i henhold til de lokale standarder.

Præmedicinering

Det anbefales, at der præmedicineres med intravenøs chlorfeniramin (0,25 mg/kg, maks. dosis 10 mg) eller tilsvarende lægemidler 15-30 minutter inden infusionen af Libmeldy for at nedsætte risikoen for en infusionsreaktion.

Særlige populationer

Ældre

Libmeldy er ikke blevet undersøgt hos patienter > 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Libmeldy er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienterne skal vurderes for nedsat nyrefunktion for at sikre, at administration af autolog HSPC-genterapi er hensigtsmæssig. Der kræves ingen dosisjustering.

Nedsat leverfunktion

Libmeldy er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienterne skal vurderes for nedsat leverfunktion for at sikre, at administration af autolog HSPC-genterapi er hensigtsmæssig. Der kræves ingen dosisjustering.

Pædiatrisk population

Libmeldys sikkerhed og virkning er endnu ikke klarlagt for patienter med sen-juvenil form af sygdommen (dvs. med debut typisk efter 7-års alderen). Der foreligger ingen data.

Administration

Libmeldy er alene beregnet til intravenøs infusion.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede humane celler. Sundhedspersoner skal derfor tage passende forholdsregler (bære handsker og briller) for at undgå potentiel overførsel af infektiøse sygdomme ved håndtering af produktet.

For instruktioner om klargøring, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Libmeldy, se pkt. 6.6.

Forberedelse af infusionen

Det skal bekræftes, at patientens identitet svarer til de unikke patientoplysninger på Libmeldy infusionsposens/-poserne og den medfølgende dokumentation. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger i batchinformationsarket (LIS) (se pkt. 4.4).

Tidspunktet for optøning og infusion af Libmeldy skal koordineres. Starttidspunktet for infusionen skal bekræftes på forhånd og justeres i forhold til optøning, så Libmeldy er klar til infusion, når patienten er klar. For at opretholde produktets levedygtighed anbefales det, at Libmeldy administreres, så snart optøning er afsluttet. Administration skal være afsluttet inden for 2 timer efter optøning.

Administration

Produktet skal administreres som en intravenøs infusion via et centralt venekateter. Når der er behov for mere end én pose Libmeldy, må der kun infunderes én pose med lægemiddel i timen. Hver pose skal infunderes ved en infusionshastighed på højst 5 ml/kg/t inden for ca. 30 minutter. Det anbefalede administrationsset består af et blodtransfusionssæt med et 200 µm filter (se pkt. 6.6).

For detaljerede instruktioner til klargøring, administration, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Libmeldy, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Tidligere genterapi med hæmatopoietiske stamceller.

Der skal tages højde for kontraindikationer over for lægemidlerne til mobilisering og myeloablation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Sporbarhedskravene til cellebaserede lægemidler til avanceret terapi er gældende. For at sikre sporbarhed skal produktets navn og batchnummer samt og navnet på den behandlede patient gemmes i en periode på 30 år efter produktets udløbsdato.

Autolog brug

Libmeldy er udelukkende beregnet til autolog brug og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Libmeldy må ikke administreres, hvis oplysningerne på produktetiketterne og batchinformationsarket (LIS) ikke passer med patientens identitet.

Hurtigt progredierende fase af sygdommen

Behandling med Libmeldy skal udføres, inden sygdommen går ind i sin hurtigt progredierende fase. Egnethed til behandling med Libmeldy skal indledningsvist vurderes af den behandlende læge ved en komplet neurologisk undersøgelse, vurdering af motorisk funktion og neurokognitiv vurdering iht. patientens alder.

Inden påbegyndelse af cellehøst skal den behandlende læge sikre, at patientens tilstand ikke er klinisk forværret. Inden påbegyndelse af konditionering skal den behandlende læge derefter sikre, at patienten stadig er klinisk egnet til autolog HSPC-genterapi, og at behandling med Libmeldy stadig er indiceret.

Lægemidler til mobilisering og myeloablativ konditionering

Der skal tages højde for advarsler og forsigtighedsregler vedrørende lægemidler til mobilisering og myeloablativ konditionering.

Komplikationer med centralt venekateter (CVC), herunder infektioner og tromboser

Infektioner vedrørende brug af CVC'er er rapporteret i kliniske studier, og CVC er forbundet med en risiko for trombose. Patienterne skal monitoreres nøje for potentielle infektioner og kateterrelaterede hændelser.

Overførsel af et smitstof

Selvom Libmeldy er testet for sterilitet og mycoplasma, er der risiko for overførsel af smitstoffer. Sundhedspersoner, der administrerer Libmeldy, skal derfor overvåge patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandlingen og i givet fald yde passende behandling.

Interferens med virologisk testning

På grund af begrænsede og korte serier af identisk genetisk information mellem den lentivirale vektor, der anvendes til at skabe Libmeldy, og hiv, kan nogle hiv-nukleinsyretest ((hiv-nucleic acid tests) NAT) give et falsk positivt resultat. Patienter, som har modtaget Libmeldy, bør ikke screenes for hiv-infektion ved hjælp af en PCR-baseret analyse.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter, som er blevet behandlet med Libmeldy, må ikke donere blod, organer, væv og celler til transplantation. Denne oplysning anføres i patientkortet, som skal udleveres til patienten efter behandling.

Overfølsomheds- og infusionsrelaterede reaktioner

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, kan skyldes dimethylsulfoxid (DMSO) i Libmeldy. Patienter, der ikke tidligere har fået DMSO, skal overvåges nøje. Vitale tegn (blodtryk, hjertefrekvens og iltmætning) samt forekomst af eventuelle symptomer skal overvåges inden påbegyndelse af infusionen, ca. hvert 10. minut under infusionen og hver time i 3 timer efter infusionen.

Når der er brug for mere end én pose Libmeldy, skal det inden infusionen sikres, at volumen af lægemiddel, der skal infunderes, er overensstemmende med den anbefalede grænse for DMSO, dvs. at det samlede administrerede volumen DMSO skal forblive < 1 % af patientens estimerede plasmavolumen. Det maksimale volumen Libmeldy, der skal administreres, skal derfor forblive < 20 % af patientens estimerede plasmavolumen (se pkt. 6.6).

Når der er behov for mere end én pose Libmeldy, må der ligeledes kun infunderes én pose med lægemiddel i timen.

Mislykket engraftment

I kliniske studier var der ingen patienter, som ikke opnåede engraftment af knoglemarv målt ved antallet af neutrofile granulocytter i perifert blod. Manglende engraftment af neutrofile granulocytter er en kortvarig men potentielt vigtig risiko, defineret som manglende opnåelse af et absolut neutrofilantal (ANC) > 500 celler/ μ l og ingen tegn på genetablering af knoglemarvsfunktion (dvs. hypocellulær marv) på dag 60 efter infusion af Libmeldy. I tilfælde af mislykket engraftment skal de ikke-transducerede backup-stamceller infunderes i henhold til de lokale standarder (se pkt. 4.2).

Langvarig cytopeni

Patienterne kan udvise svære cytopenier, herunder svær neutropeni [defineret som absolut neutrofilantal (ANC) < 500 celler/ μ l] og langvarig trombocytopeni i flere uger efter myeloablativ konditionering og infusion af Libmeldy. I kliniske studier blev der typisk set hæmatologisk genopretning efter konditionering med busulfan 4-5 uger efter dagen for infusion af Libmeldy. I det kliniske studie med den kryopræservede (kommercielle) formulering fandt engraftment af neutrofile granulocytter sted efter en mediantid (min., maks.) på 36,5 (31-40) dage efter genterapi. Patienterne skal derfor monitoreres for tegn og symptomer på cytopeni i mindst 6 uger efter infusion. Røde blodlegemer skal monitoreres efter lægens skøn, indtil der er opnået engraftment af disse celler samt genopretning. Der skal gives støttende transfusion af røde blodlegemer og trombocytter i henhold

til lægens skøn og institutionens praksis. Blodcelletælling og anden relevant testning skal øjeblikkeligt overvejes ved kliniske symptomer på anæmi.

Hvis cytopenien fortsætter ud over 6-7 uger på trods af behandling med granulocytmobiliserende lægemidler, skal der infunderes ikke-transducerede backup-stamceller. Hvis cytopenien varer ved på trods af infusion af ikke-transducerede backup-stamceller, skal andre behandlingsmuligheder overvejes.

Forsinket engraftment af trombocytter

Engraftment af trombocytter defineres som den første af 3 på hinanden følgende dage med trombocytværdier $\geq 20 \times 10^9/l$ målt på forskellige dage efter infusion af Libmeldy, hvor der ikke er blevet infunderet trombocytter i de sidste 7 dage inden og under vurderingsperioden (op til 60 dage efter genterapi).

Under den kliniske udvikling rapporterede 4/35 patienter (11,4 %) forsinket engraftment af trombocytter (median: 73,5 dage, interval 65-109 dage), som ikke var forbundet med en øget blødningsincidens. Som en del af standardbehandlingen/profylaksen fik alle patienter i det integrerede sikkerhedssæt (N=29) transfusionsstøtte med trombocytter. Trombocytallet skal monitoreres efter lægens skøn, indtil der er opnået engraftment af disse celler samt genopretning. Der skal gives støttende transfusion af trombocytter i henhold til lægens skøn og institutionens praksis.

Metabolisk acidose

Inden behandling med Libmeldy skal der foretages vurdering for tilstedeværelse af renal tubulær acidose sammen med risici ved det konditionerende lægemiddel og risici ved genterapiproceduren, som kan bidrage til udvikling af metabolisk acidose. Syre-base-status skal monitoreres under konditionering, og indtil patienten ikke længere er under metabolisk stress. Den behandlende læge skal overveje natriumbikarbonat-substitution sammen med eventuel anden nødvendig behandling og skal søge at afhjælpe eventuelle samtidige bivirkninger, der kan bidrage til metabolisk acidose.

Monitorering af thyroidea

Forbigående stigninger i thyroideastimulerende hormon (TSH), frit T4 (FT4; thyroxin) og frit T3 (FT3; triiodthyronin) blev observeret hos nogle patienter i kliniske studier. Da thyroidealidelser potentielt kan være maskeret af kritisk sygdom eller fremkaldt af samtidig medicin, skal patienterne vurderes mht. thyroideafunktion og -struktur inden behandling med Libmeldy. Thyroideafunktion og -struktur skal også monitoreres på kort sigt efter behandling og ved behov derefter.

Risiko for insertionel onkogenese

Der er en teoretisk risiko for leukæmi eller lymfom efter behandling med Libmeldy. Hvis der påvises leukæmi eller lymfom hos en patient, som fik Libmeldy, skal der indsamles blodprøver til analyse af integrationssted.

Anti-ARSA-antistoffer

Under den kliniske udvikling blev der rapporteret anti-ARSA-antistoffer (AAA) hos 5 patienter. Titre var generelt lave og fortog sig spontant eller efter behandling med rituximab (se pkt. 4.8). Der blev ikke observeret nogen indvirkning på den kliniske virkning og sikkerhedsmæssige udfald.

Monitorering af AAA anbefales inden behandling, mellem 1 og 2 måneder efter genterapi og dernæst efter 6 måneder, 1 år, 3 år, 5 år, 7 år, 9 år, 12 år og 15 år efter behandling.

I tilfælde af sygdomsdebut eller signifikant sygdomsforværring anbefales yderligere AAA-monitorering.

Serologisk testning

Libmeldy er ikke blevet undersøgt hos patienter med hiv-1-, hiv-2-, HTLV-1-, HTLV-2-, HBV-, HCV- eller mycoplasmainfektion.

Alle patienter skal testes for hiv-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV og mycoplasma inden mobilisering for at sikre accept af det cellulære kildemateriale til fremstilling af Libmeldy.

Antiretroviral anvendelse

Patienterne må ikke tage antiretrovirale lægemidler fra mindst én måned inden mobilisering til mindst 7 dage efter infusion af Libmeldy (se pkt. 4.5). Hvis en patient har behov for antiretrovirale lægemidler efter eksponering for hiv/HTLV, skal påbegyndelse af behandling med Libmeldy udsættes, indtil der er udført western blotting for hiv/HTLV samt analyse af viral belastning 6 måneder efter eksponering.

Efter administration af Libmeldy

Efter infusionen skal standardprocedurer for patienthåndtering efter en HSPC-transplantation følges. Immunglobulin G skal holdes over 5 g/l for at forhindre potentielle sene infektioner (opstået mere end 100 dage efter behandling), der er forbundet med svær hypogammaglobinæmi som følge af aferese og konditionering.

Blodprodukter, der er nødvendige inden for de første 3 måneder efter infusion af Libmeldy, skal bestråles.

Langsigtetopfølgning

Patienterne forventes at blive optaget i en ordning med langtidsopfølgning for bedre at forstå den langsigtede sikkerhed og virkning af Libmeldy.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 35-560 mg natrium pr. dosis, svarende til 2-8 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

På grund af Libmeldys beskaffenhed forventes der ingen farmakokinetisk interaktion med andre lægemidler.

Patienterne må ikke tage antiretrovirale lægemidler fra mindst én måned inden mobilisering til mindst 7 dage efter infusion af Libmeldy (se pkt. 4.4).

Levende vacciner

Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner under eller efter behandling med Libmeldy er ikke blevet undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende vacciner ikke i mindst 6 uger inden påbegyndelse af myeloablativ konditionering, under behandling med Libmeldy og indtil hæmatologisk genopretning efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Da Libmeldy ikke er beregnet til brug hos voksne, foreligger der ingen humane data om brug under graviditet eller amning og reproduktionsstudier hos dyr.

Med hensyn til fertilitet henvises der til produktresuméet for lægemidlet til myeloablativ konditionering. Det skal bemærkes, at den behandlende læge skal informere patientens forældre/omsorgspersoner om muligheder for kryopræserving af spermatogene stamceller eller ovarievæv.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved Libmeldy blev vurderet hos 35 patienter med MLD.

Den mediane opfølgingsvarighed i det integrerede sikkerhedsdatasæt, som omfattede 29 patienter, der blev behandlet med den friske (eksperimentelle) formulering, var 4,51 år (område: 0,64 til 8,85 år). Tre patienter døde, og i alt 26 patienter forblev i opfølgingsfasen.

Den mediane opfølgingsvarighed hos de 6 patienter, der blev behandlet med den kryopræservede (kommercielle) formulering, var 0,87 år (område: 0,0 til 1,47 år). De forblev alle i opfølgingsfasen (se pkt. 5.1).

På grund af den lille patientpopulation giver bivirkningerne i nedenstående tabel ikke et komplet billede af arten og hyppigheden af disse hændelser.

Behandling med Libmeldy er forudgået af medicinske interventioner, nemlig indsamling af hæmatopoietiske stamceller via mobilisering af perifert blod med G-CSF med eller uden plerixafor efterfulgt af aferese, og myeloablative konditionering (helst ved brug af busulfan), som har sine egne risici. Ved vurdering af sikkerheden ved en behandling med Libmeldy skal sikkerhedsprofilen og produktinformationen for de lægemidler, der anvendes til mobilisering af perifert blod og myeloablative konditionering, overvejes ud over de risici, der er forbundet med genterapi.

Oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$).

Tabel 1 Bivirkninger, der kan tilskrives Libmeldy

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Immunsystemet	Positiv antistoftest (anti-ARSA-antistoffer)	

Tabel 2 Bivirkninger, der potentielt kan tilskrives myeloablative konditionering*

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Cytomegalovirus-viræmi, pneumoni, stafylokokinfektion, urinvejsinfektion, virusinfektion
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni, neutropeni	Anæmi, trombocytopeni
Metabolisme og ernæring	Metabolisk acidose	Overhydrering
Psykiske forstyrrelser		Insomni
Nervesystemet		Hovedpine
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaksis, orofaryngeale smerter
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis, opkastning	Ascites, diarré, gastrointestinal blødning, kvalme
Lever og galdeveje	Hepatomegali, veno-okklusiv leversygdom	Hypertransaminasæmi
Hud og subkutane væv		Hudeksfoliation

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmærter, knoglesmærter
Nyrer og urinveje		Oliguri
Det reproduktive system og mammae	Ovariesvigt	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi
Undersøgelser		Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, positiv Aspergillus-test

* *Baseret på 29 patienter, som har gennemgået myeloablative konditionering med busulfan i det integrerede datasæt.*

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Tilstedeværelse af anti-ARSA-antistoffer

5 ud af 35 patienter testede positive for anti-ARSA-antistoffer (AAA) på forskellige tidspunkter efter behandling og oplevede hændelsen "Positiv antistof-test / Tilstedeværelse af antistoffer over for aarylsulfatase A" rapporteret af investigatoren.

Antistoftitre var generelt lave og fortog sig enten spontant eller efter et kort forløb med rituximab. Der blev ikke observeret nogen negative virkninger efter behandlingen i ARSA-aktiviteten i perifert blod eller cellulære subpopulationer af knoglemarv og ej heller i ARSA-aktiviteten i cerebrospinalvæsken hos nogen patienter med positive AAA-testresultater.

Patienter, som er behandlet med Libmeldy, skal monitoreres regelmæssigt for AAA (se pkt. 4.4).

Mobilisering af perifert blod og aferese

I de kliniske studier blev indsamling af hæmatopoietiske stamceller udført enten gennem høst af knoglemarv (BM) eller mobilisering af perifert blod. Sikkerhedsprofilen for BM-høst og mobilisering/aferese forenelig med den kendte sikkerhed og tolerabilitet for begge procedurer og produktresuméet for mobiliseringsstofferne (G-CSF og plerixafor).

Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige uønskede hændelser, som potentielt kunne tilskrives BM-høst inden for intervallet for de høstede BM-volumener (median volumen var 35,5 ml/kg; interval: 15,1-56,4 ml/kg). I det integrerede sikkerhedsset (n=29) oplevede én patient knoglesmærter, som blev klassificeret som en grad 2-uønsket hændelse og skønnedes at være forbundet med BM-høstproceduren men ikke med det høstede volumen.

Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige uønskede hændelser som potentielt kunne tilskrives mobilisering og aferese, og ingen af de patienter, der gennemgik mobilisering, oplevede uønskede hændelser i præbehandlingsfasen, som kunne tilskrives de mobiliserende stoffer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske studier vedrørende overdosis af Libmeldy.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hæmatologiske midler, ATC-kode: A16AB21.

Virkningsmekanisme

Libmeldy er en genterapi med *ex vivo* genmodificerede autologe CD34⁺ hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC). Autologe CD34⁺ HSPC'er er opsamlet fra høst af fra mobiliseret perifert blod (mPB) og transduceret med en lentiviral faktor (ARSA LVV), som indsætter en eller flere kopier af den humane ARSA komplementære deoxyribonukleinsyre (cDNA) i cellens genom, så genmodificerede celler bliver i stand til at udtrykke det funktionelle ARSA-enzym. Når de genmodificerede celler administreres til patienten efter administration af et myeloablativt konditioneringsregime, sker der engraftment af disse, hvorefter de er i stand til at genopfylde det hæmatopoietiske kompartiment. En subpopulation af de HSPC'er, der skal infunderes, og/eller deres myeloide afkom er i stand til at bevæge sig hen over blod-hjernebarrieren til hjernen og foretage engraftment som mikroglia i centralnervesystemet (CNS) og perivaskulære CNS-makrofager samt endoneurale makrofager i det perifere nervesystem (PNS). Disse genmodificerede celler kan producere og udskille det funktionelle ARSA-enzym, som kan optages i de omgivende celler - en proces ved navn krydskorrektion - og som bruges til at nedbryde eller forhindre ophobning af skadelige sulfatider. Efter vellykket og stabil engraftment i patienten forventes virkningerne af produktet at være permanente.

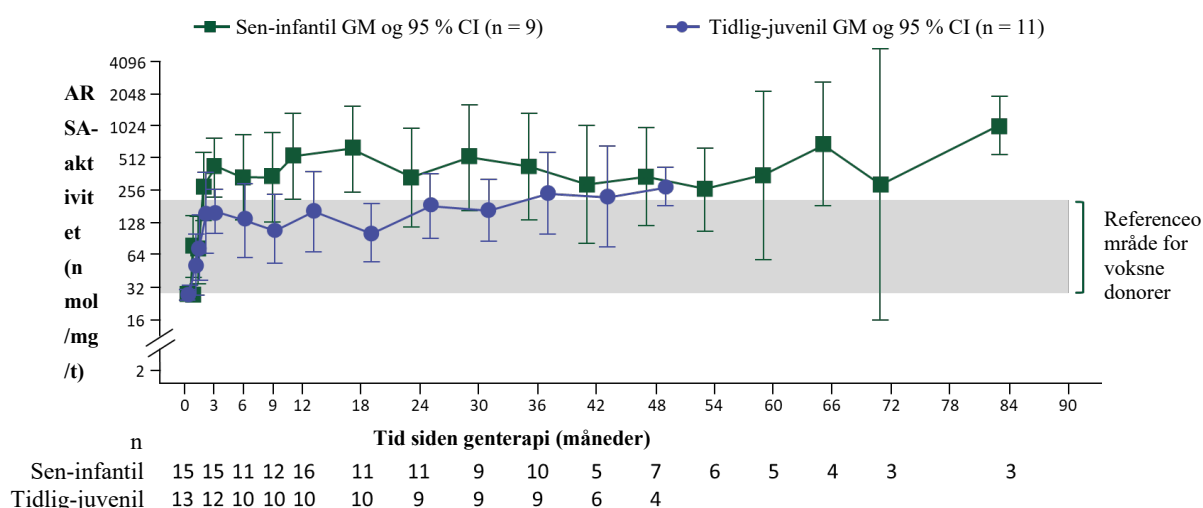
Farmakodynamisk virkning

Varig og stabil perifer engraftment af genmodificerede celler blev observeret fra 1 måned efter administration af Libmeldy hos alle vurderbare patienter. Der blev også observeret et vedvarende vektorkopiantal (VCN) i CD34⁺-celler, der var isoleret fra knoglemarven, i hele opfølgingsperioden. Disse biologiske fund viser en vedvarende multilineær engraftment af genkorrigerede celler, der er nødvendig for at understøtte den langsigtede produktion af ARSA og den deraf følgende langvarige kliniske fordel.

1 år efter behandlingen var andelen af BM-afledte kolonier indeholdende LVV-genomet (%LV⁺) i den samlede behandlede population 54,8 % (område: 20,0 % til 100 %, [N=23]). Andelen af BM-afledte kolonier indeholdende LVV-genomet (%LV⁺) efter 5 år var 45,0 % (område: 18,8 % til 90,6 % [n=6, 4 sen-infantile (LI) og 2 tidlig-juvenile (EJ)]), hvilket tyder på stabil engraftment over tid i den behandlede population.

Genskabelse af ARSA-aktivitet i det hæmatopoietiske system blev observeret hos alle behandlede MLD-patienter med en progressiv genskabelse af ARSA-niveauer i mononukleære celler i perifert blod (PBMC'er), som nåede værdier inden for normalområdet 3 måneder efter behandling og forblev stabile inden for eller over normalområdet i hele opfølgingsperioden (se figur 1).

Figur 1 ARSA-aktivitet i PBMC'er over tid (geometrisk middeltal og 95 % CI'er) efter undertype af sygdom (integreret effektsæt: N=29)



Bemærk: Værdier < LLQ tilregnes ved LLQ. LLQ er 25,79 nmol/mg/t. GM'er og 95 % CI'er vises, når der er mindst 3 patienter med ikke-manglende data. ARSA: arylsulfatase A; CI: konfidensinterval; GM: geometrisk middelværdi; LLQ: nedre kvantificeringsgrænse; PBMC'er: mononukleære celler i perifert blod.

ARSA-aktivitet blev også målt i cerebrospinalvæske (CSF) som et surrogatkompartiment for metabolisk korrektion i hjernen. ARSA-aktiviteten i CSF gik fra at være ikke-påviselig ved baseline til at være påviselig hos alle vurderbare patienter 6 måneder efter behandlingen og nåede niveauer inden for referenceområdet 1 år efter behandlingen. Herefter forblev den centrale genskabelse af ARSA-enzymaktivitet stabil inden for referenceområdet.

Klinisk virkning

Klinisk virkning var baseret på den integrerede analyse af resultater fra 29 patienter med MLD med tidlig debut, som blev behandlet med Libmeldy som en frisk (ikke-kryopræservede) formulering. Disse resultater blev genereret hos tyve (20) patienter, som blev behandlet i registreringsstudiet (studie 201222 - et åbent, ikke-randomiseret, enkeltgruppe-, klinisk sikkerheds- og virkningsstudie) med en median varighed af opfølgning efter behandling på 4,0 år (område: 0,6 til 7,5 år) og ni (9) patienter, som blev behandlet inden for 3 programmer med udvidet adgang med en median opfølgning på 1,5 år (område: 0,99 år - 2,72 år). Derudover er de indledende resultater fra 9 patienter, som blev behandlet i et yderligere studie med den kommercielle (kryopræservede) formulering af Libmeldy (studie 205756), sammenfattet nedenfor.

Sygdomsspektret for MLD kan indeholde en række forskellige kliniske former, primært baseret på alder ved debut af de første symptomer på sygdommen. Præsymptomatiske patienter med sen-infantil (LI) eller tidlig-juvenil (EJ) MLD og tidlig-symptomatiske patienter med EJ MLD med biallele mutationer i ARSA-genet og deraf følgende fald i ARSA-enzymaktivitet blev inkluderet i den kliniske udvikling af Libmeldy. "Biallele mutationer i ARSA-genet og deraf følgende fald i ARSA-enzymaktivitet" henviser til mutationer, der medfører delvis eller total disruption af ARSA-enzymaktiviteten og deraf følgende ophobning af sulfatider. Disse biallele mutationer omfatter ikke almindelige neutrale mutationer, der er beskrevet i forbindelse med ARSA *pseudodeficiency*-alleler.

Patient- og sygdomskaraktetika

MLD-formerne (varianter) blev defineret ved tilstedeværelse af følgende kriterier under den kliniske udvikling:

- Sen-infantil (LI): alder ved debut af symptomer hos de(n) ældre søskende ≤ 30 måneder og/eller 2 nul (0)-mutant ARSA-alleler og eller perifer neuropati ved elektroneurografi (ENG).

- Tidlig-juvenil (EJ): alder ved debut af symptomer (hos patienten eller den ældre søskende) mellem 30 måneder og inden 7 år, og/eller 1 nul (0) og 1 residual (R) mutant ARSA-allel og/eller perifer neuropati ved ENG.

I ovenstående definition henviser nul (0)- eller residual (R)-alleler til enten kendte eller nye mutationer.

Patienternes symptomatiske status blev defineret som følger:

- Præsymptomatisk: på tidspunktet for inklusion i de kliniske studier var LI- eller EJ-patienter uden neurologisk svækkelse (sygdomsrelaterede symptomer), med eller uden tegn på den sygdom, der blev påvist ved instrumentale vurderinger, dvs. elektroneurografi (ENG) og MR-scanning af hjernen.

Ud fra en analyse af baselinekarakteristikaene for præsymptomatiske LI- og EJ-patienter, som blev behandlet i det kliniske udviklingsprogram, blev definitionen af præsymptomatisk status yderligere specificeret for at maksimere behandlingsfordelen.

I betragtning af resultaterne af denne analyse skal behandling med Libmeldy af en præsymptomatisk patient overvejes:

- For en patient med LI-sygdomsformen ved fravær af en forsinkelse i evnen til at kunne stå uden støtte eller en forsinkelse i evnen til at kunne gå uden støtte, forbundet med unormale tegn ved neurologisk undersøgelse.
- For en patient med EJ-sygdomsformen, ved fravær af neurologiske tegn eller symptomer på sygdommen med deraf følgende kognitiv, motorisk eller adfærdsmæssig funktionsnedsættelse eller - regression (dokumenteret ved neurologisk undersøgelse, vurdering af grovmotorik og/eller alderssvarende neuropsykologiske test).

- Tidlig-symptomatisk: på tidspunktet for inklusion i de kliniske studier opfyldte tidlig-symptomatiske EJ-patienter følgende to kriterier: intelligenskvotient (IQ) ≥ 70 og evne til at gå ≥ 10 skridt uden støtte.

På baggrund af analysen af klinisk relevante fordele med hensyn til motorisk og kognitiv funktion blev der kun påvist virkning hos patienter, som blev behandlet inden debut af kognitiv svækkelse på et tidspunkt, hvor de stadig var i stand til at gå uden støtte.

I betragtning af disse resultater, skal behandling med Libmeldy af en patient med en tidlig-symptomatisk EJ-form af sygdommen overvejes:

- Hvis denne patient er i stand til at gå uden støtte, hvilket betyder, at patientens GMFC-MLD-score er ≤ 1 , og
- Hvis patientens kognitive funktion ikke er ved at blive forringet, hvilket betyder, at patientens IQ er ≥ 85 .

Ud af de 29 MLD-patienter med tidlig debut var 20 præsymptomatiske, 9 var tidlig-symptomatiske, 16 havde en diagnose med LI MLD, og 13 havde en diagnose med EJ MLD på tidspunktet for inklusion i de kliniske studier. Alle LI-studiepatienter og nogle EJ-patienter blev identificeret efter, at en ældre søskende havde udviklet symptomer og fået en MLD-diagnose, hvilket foranledigede testning af andre familiemedlemmer.

Tabel 3 Resumé af demografiske karakteristika i henhold til symptomatisk status på tidspunktet for genterapi og undertype af sygdom (Integreret effektsæt)

	Præsymptomatiske patienter		Tidlig-symptomatiske patienter	
	Sen-infantil undergruppe (N=15)	Tidlig-juvenil undergruppe (N=5)	Sen-infantil undergruppe (N=1)	Tidlig-juvenil undergruppe (N=8)
Køn, n (%)				
Hunkøn	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Hankøn	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Alder ved GT, i måneder				
Median	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Maks.	17,8	66,8	23,3	139,9

Mobilisering og aferese

Under den kliniske udvikling fik alle (ti) patienter, for hvem det blev besluttet at bruge mPB som kildemateriale, og ikke at udføre en BM-høst - blev administreret, G-CSF (10-12,5 µg/kg/dag) for at mobilisere CD34⁺-celler inden afereseproceduren. Fra dag 3 af administration af G-CSF blev der givet et yderligere mobiliserende middel, plerixafor, én gang dagligt (0,24 mg/kg, subkutant) på klinisk indikation afhængigt af antallet af hvide blodlegemer og CD34⁺-celler i patientens perifere blod. Der blev foretaget aferese, så snart antallet af CD34⁺-celler havde nået et tilstrækkeligt niveau i henhold til standardprocedurerne.

Hvis måltallet for opsamlede CD34⁺-celler med henblik på fremstilling af Libmeldy og levering af backup-transplantation ikke blev nået med en enkelt aferese, blev der gennemført en ny procedure. For alle patienter blev minimumsantallet af CD34⁺-celler til fremstilling af Libmeldy (8 x 10⁶ CD34⁺-celler/kg) opsamlet ved 1 mobiliseringscyklus og 1 eller 2 afereser.

Konditionering inden behandling

Alle patienter fik systemisk konditionering med busulfan inden behandling med Libmeldy.

13 patienter (45 %) blev behandlet med et regime med sub-myeloablativ konditionering (SMAC) defineret som kumulativ mål-AUC på 67 200 µg*t/l. 16 patienter (55 %) blev behandlet med et regime med myeloablativ konditionering (MAC) defineret som kumulativ mål-AUC på 85 000 µg*t/l.

For SMAC-konditioneringsregimet fik patienterne i alt 14 doser busulfan (baseret på patientens vægt) som en 2-timers i.v. infusion indgivet hver 6. time fra dag -4 til dag -1. Plasmaniveauet af busulfan blev monitoreret ved seriel farmakokinetisk prøvetagning og justeret efter en måldosis-AUC på 4 800 µg*t/l (område: 4 200 til 5 600 µg*t/l), som svarer til et forventet samlet kumulativt AUC på 67 200 µg*t/l (område: 58 800 til 78 400 µg*t/l). Det gennemsnitlige, kumulative AUC hos patienter, som fik et SMAC-regime, var højere end forventet men forblev inden for målområdet (geometrisk middeltal 71 923,53 [95% CI: 68 751,04, 75 242,41]).

For MAC-konditioneringsregimet fik patienterne dosering af busulfan på baggrund af legemsoverfladeareal i henhold til patientens alder (80 mg/m²/dosis hvis ≤ 1 år; 120 mg/m²/dosis hvis > 1 år) med i alt 4 doser indgivet som en 3-timers i.v. infusion hver 20. til 24. time fra dag -4 til dag -1. Plasmaniveauet af busulfan blev monitoreret ved seriel farmakokinetisk prøvetagning og justeret efter et samlet kumulativt mål-AUC på 85 000 µg*t/l (område: 76 500 til 93 500 µg*t/l).

Undergruppeanalyser efter konditioneringsregime, dvs. sammenligning af undergrupper af patienter, som fik MAC- vs. SMAC-regimet, viste ikke bemærkelsesværdige forskelle i hverken niveauet af engraftment af transducerede celler eller ARSA-enzymaktivitet (PBMC'er og BM-deriverede mononukleære celler i alt). Derudover viste sikkerhedsprofilerne for begge regimer sig at være sammenlignelige.

Beslutningen om at bruge MAC- eller SMAC-regimet for konditionering inden behandling træffes derfor af den behandlende læge, idet der tages højde for patientens kliniske karakteristika som f.eks. alder, leverfunktion, præmaturitet og trombofili.

Under den kliniske udvikling var profylakse for veno-okklusiv sygdom (VOD) og relaterede komplikationer med endotelskade påkrævet i henhold til institutionel praksis med ursodeoxycholsyre eller defibrotid.

Administration af Libmeldy

Alle patienter (N=29) fik lægemidlet med en middelcelledosis (min., maks.) på $10,81 \times 10^6$ (4,2, 25,9) CD34⁺-celler/kg som en intravenøs infusion.

Integrerede effektresultater (N=29)

De co-primære virkningsendepunkter var:

- Gross Motor Function Measure (måling af grovmotorik, GMFM): En forbedring på >10 % af den samlede GMFM-score hos behandlede patienter sammenlignet med GMFM-scorerne i den aldersmatchede, ubehandlede, historiske MLD-kontrolpopulation (dvs. TIGET natural history [NHx]-studiet) vurderet 2 år efter behandlingen (se tabel 4) og
- ARSA-aktivitet: En signifikant stigning (≥ 2 SD) i residual ARSA-aktivitet sammenlignet med værdierne før behandling og målt i mononukleære celler i perifert blod (PBMC) 2 år efter behandling (se Farmakodynamisk virkning, figur 1 og tabel 5).

Patienter med MLD med tidlig debut, som blev behandlet inden debut af tydelige symptomer, viste normal motorisk udvikling, stabilisering eller reduceret progressionshastighed af motorisk dysfunktion målt ved den samlede GMFM-score (%) (se tabel 4).

Med en ANCOVA-model justeret for alder ved GMFM-vurdering og behandling var middelforskellen mellem behandlede præsymptomatiske LI-patienter og aldersmatchede ubehandlede LI-patienter fra NHx-studiet 71,0 % efter 2 år og 79,8 % efter 3 år. Tilsvarende var middelforskellen mellem behandlede præsymptomatiske EJ-patienter og aldersmatchede ubehandlede EJ-patienter 52,4 % efter 2 år og 74,9 % efter 3 år. Disse behandlingsforskelle var statistisk signifikante ($p \leq 0,008$) til fordel for Libmeldy.

Selvom den ikke var statistisk signifikant, blev der også registreret en klar forskel i den samlede GMFM-score mellem behandlede tidlig-symptomatiske EJ-patienter og aldersmatchede ubehandlede EJ-patienter (28,7 % efter 2 år; $p = 0,350$ og 43,9 % efter 3 år; $p=0,054$).

Tabel 4 Samlet GMFM-score (%) efter 2 år og 3 år hos præsymptomatiske og tidlig-symptomatiske patienter (undergrupperne sen-infantil og tidlig-juvenil) sammenlignet med aldersmatchede data om spontanforløb (integreret effektsæt).

	Justeret middelværdi for samlet GMFM-score		Middelværdi for behandlingsforskel i samlet GMFM-score mellem behandlede patienter og aldersmatchede ubehandlede patienter med spontanforløb	
	Behandlede patienter	Ubehandlede patienter med spontanforløb		
Præsymptomatiske patienter	Sen-infantil			
	År 2*	79,5 % (n=10)	8,4 % (n=8)	71,0 % (95 % CI: 60,4 – 81,7) ; p<0,001
	År 3	82,6 % (n=9)	2,8 % (n=9)	79,8 % (95 % CI: 66,2 – 93,3) ; p<0,001
	Tidlig-juvenil			
	År 2*	96,7 % (n=4)	44,3 % (n=8)	52,4% (95 % CI: 25,1 – 79,6) ; p<0,008
År 3	93,2% (n=4)	18,2% (n=9)	74,9% (95 % CI: 50,8 – 99,1) ; p<0,001	
Tidlig-symptomatiske patienter	Tidlig-juvenil			
	År 2*	60,7% (n=6)	31,9% (n=10)	28,7% (95 % CI: -14,1 – 71,5) ; p=0,350
	År 3	59,8% (n=6)	15,9% (n=10)	43,9% (95 % CI: 9,2 – 78,5) ; p=0,054

* Grovmotorikmål to år efter behandling var et co-primært endepunkt i det kliniske registreringsstudie. Bemærk: Analyse af kovarians med justering for behandling og alder. P-værdier stammer fra en tosidet 5 %-hypotesetest med en nulhypotese på 10 % forskel. CI: konfidensinterval; EJ: tidlig-juvenil; GMFM: grovmotorikmål; LI: sen-infantil; MLD: metakromatisk leukodystrofi.

Forringelse af grovmotorik blev vurderet fra debut af sygdom hos EJ-patienter, som var tidlig-symptomatiske på tidspunktet for genterapi. Fire år efter sygdomsdebut var den anslåede andel af patienter, som overlevede og opretholdt bevægelsesevnen og evnen til at sidde uden støtte (GMFC-MLD niveau 5 eller højere) 62,5 % i den behandlede gruppe sammenlignet med 26,3 % i den ubehandlede gruppe, hvilket repræsenterer en forsinkelse i sygdomsprogression efter behandling med Libmeldy.

En statistisk signifikant stigning i ARSA-aktivitet i PBMC'er blev også observeret 2 år efter behandling sammenlignet med baseline inden behandling hos både præsymptomatiske patienter (20,0-foldig stigning; p<0,001) og tidlig-symptomatiske patienter (4,2-foldig stigning; p=0,004) (se tabel 5).

Tabel 5 ARSA-aktivitet målt i PBMC'er (geometrisk middel) ved baseline og 2 år efter behandling hos præsymptomatiske og tidlig-symptomatiske patienter (integreret effektsæt).

	Geometrisk middel (%CVb) ARSA-aktivitet i PBMC'er		Stigning fra baseline til år 2*
	Baseline	År 2	
Præsymptomatisk	26,923 (16,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95 % CI: 9,0, 44,0) p=0,001
Tidlig-symptomatisk	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95 % CI: 1,6, 11,2) p=0,004

* Ratio i justerede middelværdier fra en MMRM (mixed model repeated measures) af data på logaritmisk skala med justering for besøg, baseline, baseline efterbesøg, sygdomsundertype og sygdomsundertype efterbesøgsinteraktion

Et sekundært virkningsrelateret endepunkt i den integrerede virkningsanalyse var måling af IQ over 55 efter behandling med Libmeldy, tærsklen for moderat mental retardering (DSM-IV) med anvendelse af neuropsykologiske test. Mål for intelligenskvotient/udviklingskvotient (IQ/DQ), dvs. kognitive og sproglige evner, supplerer resultaterne fra GMFM og giver yderligere evidens for, at de høje niveauer af engraftment og enzymgenskabelse resulterer i relevante behandlingsvirkninger inden for vigtige symptomdomæner hos MLD-patienter.

I LI-undergruppen (alle præsymptomatiske på tidspunktet for behandling, bortset fra én) havde 12 ud af 15 vurderede patienter en rimelig konstant IQ/DQ inden for normalområdet (IQ/DQ-score på $100 \pm$ SD på 15) under hele opfølgningen. Alle disse patienter, bortset fra 2, (én præsymptomatisk, én tidlig-symptomatisk), forblev over tærsklen for svær psykisk udviklingshæmning (IQ/DQ > 55) ved kronologiske aldre, hvor alle 14 ubehandlede NHx-patienter med neuropsykologiske vurderinger viste svær kognitiv funktionsnedsættelse (dvs. IQ/DQ under 55 og tæt på 0).

Af de 10 overlevende EJ-patienter viste alle 4 præsymptomatiske patienter og 4 ud af 6 tidlig-symptomatiske patienter normal IQ/DQ under hele opfølgningen. Derimod viste 11 ud af 12 NHx-patienter med neuropsykologiske vurderinger tegn på svær kognitiv funktionsnedsættelse under opfølgning.

På tidspunktet for den integrerede dataanalyse, dvs. ved et median opfølgningstidspunkt på 3,035 år efter behandling (område: 0,99 til 7,51), var ingen af de 16 patienter i den behandlede LI-undergruppe, som alle var præsymptomatiske på tidspunktet for behandling, bortset fra én, døde (100 % samlet overlevelse). 4 præsymptomatiske LI-patienter var i live 6 eller flere år efter behandling, og 2 præsymptomatiske LI-patienter var i live 7 eller flere år efter behandling. Til sammenligning var 12 ud af 19 (63,2 %) ubehandlede LI-patienter i NHx-studiet døde på analysetidspunktet.

Der blev observeret sammenlignelig samlet overlevelse i de behandlede og ubehandlede EJ-grupper med en median opfølgningstid på 3,49 år efter behandling (område: 0,64 til 6,55). 1 ud af 5 (20 %) EJ-patienter, som blev behandlet på det præsymptomatiske stadie, døde som følge af cerebral iskæmisk infarkt, der ikke skønnes at være relateret til Libmeldy. Der var 2 dødsfald blandt de 8 (25,0 %) EJ-patienter, der blev behandlet på et tidlig-symptomatisk stadie, begge som følge af sygdomsprogression, og de blev heller ikke anset for at være relateret til behandling med Libmeldy. Ligeledes var 3 ud af de 12 (25%) ubehandlede EJ-patienter i NHx-studiet døde på analysetidspunktet.

I en følsomhedsanalyse, der blev udført for at identificere kliniske faktorer, som kunne have påvirket niveauet af behandlingsfordel med Libmeldy og for at optimere den anbefalede brug af behandlingen, identificeredes 4 tilfælde af behandlingssvigt.

- Én LI-patient oplevede debut af sygdomsrelaterede symptomer mellem screening og administration af Libmeldy og blev anset for symptomatisk på tidspunktet for behandling. Progression hos denne patient efter behandling var sammenlignelig med ubehandlede NHx-patienter i både kognitiv funktion og motorisk udvikling.

- Tre tidlig-symptomatiske EJ-patienter, der blev behandlet med Libmeldy, viste forringelse i både motorisk og kognitiv funktion, der var sammenlignelig med den, der blev observeret hos ubehandlede NHx-patienter, og progression af sygdommen medførte død hos to af disse. To ud af de tre patienter viste IQ < 85 (82 og 58) på tidspunktet for behandling. To ud af de tre patienter viste forværring mellem screenings- og baseline (start af konditioneringsregime)-vurderinger.

Studie 205756 (kryopræservede kommerciel formulering)

Studie 205756 er et åbent enkeltgruppstudie til vurdering af den kryopræservede (kommercielle) formulering af Libmeldy til behandling af præsymptomatiske LI og præsymptomatiske og tidlig-symptomatiske EJ MLD-patienter. Det celledosisområde, der anvendes til de første 9 patienter i studie 205756 ($10,45\text{-}30,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) er tæt på det område, der bruges til patienter, der behandles med den friske (eksperimentelle) formulering af lægemidlet ($4,2\text{-}25,9 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg).

På skæringsdatoen for dataene er 6 patienter (3 LI'er, 3 EJ'er), som alle var præsymptomatiske på behandlingstidspunktet, blevet behandlet med en median opfølgning efter behandling på 0,87 år (område: 0,0 til 1,47 år). Foreløbige virkningsdata viser niveauer af engraftment, vektorkopiantal, ARSA-aktivitet i PBMC'er og CSF på forskellige tidspunkter efter genterapi inden for det område, der

er observeret i den integrerede dataanalyse for de patienter, som blev behandlet med den friske formulering af Libmeldy.

Foreløbige sikkerhedsdata viser, at Libmeldy blev godt tolereret. Den sikkerhedsprofil, der blev observeret i dette studie med den kryopræservede formulering, svarer til den profil, der blev etableret hos patienter, som blev behandlet med den friske formulering med hensyn til art, tidspunkt for debut og hyppighed af rapporterede uønskede hændelser.

Pædiatrisk population

Libmeldy er blevet undersøgt hos spædbørn og børn i alderen 7,6 måneder til 11,6 år.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremsende resultaterne af studier med Libmeldy i den sen-juvenile undergruppe af den pædiatriske population med metakromatisk leukodystrofi (dvs. MLD-patienter i alderen fra 7 til under 17 år på tidspunktet for sygdomsdebut) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Libmeldy er et lægemiddel til genterapi, der består af autologe celler, der er blevet genmodificeret *ex vivo*. På grund af beskaffenheden af Libmeldy er konventionelle studier af farmakokinetik, absorption, metabolisme og elimination ikke relevante. Biodistributionen af Libmeldy blev ikke desto mindre undersøgt, og der blev påvist distribution til hæmatopoietisk væv og sygdommens målorganer (herunder hjernen).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

På grund af beskaffenheden af Libmeldy var en toksikologisk standardvurdering ikke relevant, og der er ikke udført konventionelle studier af mutagenicitet, karcinogenicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Farmakologien, toksikologien og genotoksiciteten af Libmeldy blev vurderet *in vitro* og *in vivo*. Der blev udført integrationsstedanalyse (ISA) af muse Lin- knoglemarvsceller og humane CD34⁺-celler transduceret med ARSA LVV før og efter transplantation i mus, og der blev ikke påvist berigelse for insertion i eller nær cancerrelaterede gener eller klonal dominans. En prototype af lentiviral vektor relateret til ARSA LVV inducerede ikke *in vitro* transformation og vedvarende vækst af transducerede vildtype muse Lin- knoglemarvsceller på grund af insertionel transformation. Lin- knoglemarvsceller fra Cdkn2a^{-/-} mus, en stamme med tendens til cancer udløst af gamma-retroviral insertionel mutagenese, transduceret med samme prototype af lentiviral vektor, viste ikke genotoksisk potentiale ved transplantation til vildtypemus.

Der blev udført studier af toksicitet og onkogenese (tumorigenicitet) i musemodellen af MLD. Der blev ikke observeret nogen tegn på toksicitet som følge af ARSA-overudtryk og ingen abnorm eller malign vækst af transplanterede celler eller hæmatopoietiske tumorer relateret til integration af ARSA LVV. ARSA-overudtryk i humane HSPC'er og i ARSA Tg-mus svækkede ikke aktiveringen af andre sulfataser, der er afhængige af sulfataseaktivatoren SUMF-1, påvirkede ikke proliferations- og differentieringskapaciteten hos transducerede celler og inducerede ikke toksicitet eller funktionel svækkelse i ARSA Tg-mus.

Yderligere studier med humane CD34⁺-celler transduceret med ARSA LVV administreret til immundefekte, myeloablative mus viste ingen toksicitet, ingen vektormobilisering og bystandertransduktion af gonader hos handyr.

Molekylær monitorering påviste ingen replikationskompetent lentivirus (RCL).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Dimethylsulfoxid
Natriumchlorid

Human albumin

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

6 måneder.

Efter optøning: højst 2 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar infusionsposen/-poserne i metalkassetten/-kassetterne.

Libmeldy skal opbevares i dampfasen af flydende nitrogen (< -130 °C) og skal forblive frossen, indtil patienten er klar til behandlingen, for at sikre at der er levedygtige celler til rådighed til patientadministration. Optøet lægemiddel bør ikke genfryses.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml Infusionsposer af ethylenvinylacetat (EVA) med to tilgængelige *spike*- porte pakket i en EVA-omslagspose placeret inden i en metalkassette.

Libmeldy afsendes fra produktionsanlægget til behandlingscentrets opbevaringsfacilitet i en kryobeholder, der kan indeholde flere metalkassetter beregnet til en enkelt patient. Hver metalkassette indeholder én infusionspose med Libmeldy.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forholdsregler, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

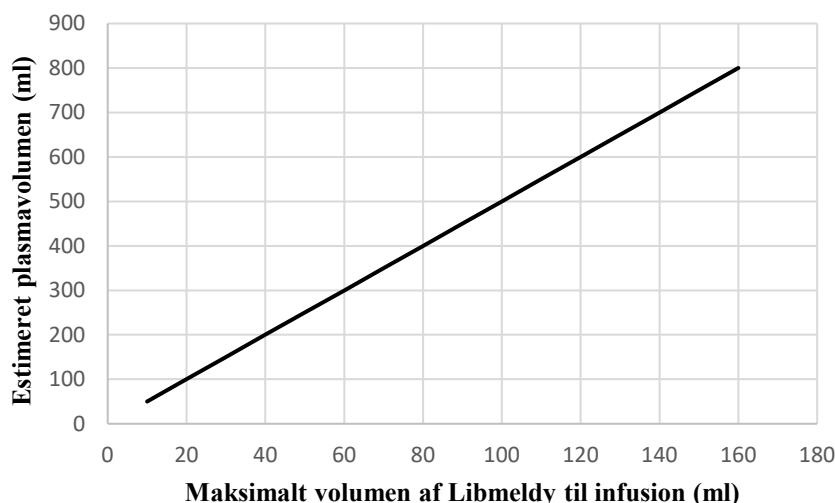
- Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Libmeldy, skal tage passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsestøj og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektiøse sygdomme.
- Libmeldy skal altid opbevares ved < -130 °C, indtil indholdet af posen er tøet op og klar til infusion.

Definition af den dosis, der skal administreres

- På baggrund af doseringsoplysningerne i pkt. 4.2 skal dosen, der skal infunderes, samt antallet af infusionsposer, der skal anvendes, defineres på baggrund af det samlede antal CD34⁺-celler, der leveres, og som er anført på batchinformationsarket (dvs. den ”leverede dosis”, beregnet på baggrund af patientens vægt på tidspunktet for cellehøst). Den dosis Libmeldy, der skal administreres, skal også tage højde for patientens vægt på behandlingstidspunktet og det faktum, at det fulde indhold af alle anvendte poser skal administreres.
- Infusionsvoluminet skal overvejes nøje i forhold til patientens alder og vægt. Når den dosis Libmeldy, der skal infunderes, fylder mere end én pose, skal det inden infusionen sikres, at volumen af lægemiddel, der skal infunderes, er overensstemmende med den anbefalede grænse for DMSO, dvs. at det samlede administrerede volumen DMSO skal forblive < 1 % af patientens estimerede plasmavolumen. Det maksimale volumen Libmeldy, der skal administreres, skal derfor forblive < 20 % af patientens estimerede plasmavolumen.

- Følgende graf tjener som reference for at bestemme det maksimale volumen af Libmeldy, som kan infunderes hos en patient ud fra dennes estimerede plasmavolumen.

Figur 2 Vejledning vedrørende DMSO-sikkerhedsgrænse: det maksimale volumen Libmeldy, der skal administreres, skal forblive < 20 % af patientens estimerede plasmavolumen.



Klargøring inden administration

- En patient skal måske have flere infusionsposer. Hver infusionspose leveres i en omslagspose, der er indeholdt i en metalkassette.
- Infusionsposen/-poserne i omslagspose skal opbevares i metalkassetten i dampfasen af flydende nitrogen ved < -130 °C, indtil den/de er klar til optøning og infusion.
- Redegør for alle infusionsposer og bekræft, at udløbsdatoen for hver enkelt infusionspose ikke er overskredet ved at bruge det medfølgende batchinformationsark.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, skal være tilgængelig til priming af slangen inden infusion og til at skylle infusionsposen og slangen efter infusionen.

Kontrol inden optøning

- Fjern ikke metalkassetten fra det kryogene opbevaringssted, og tøm ikke Libmeldy op, før patienten er klar til infusion. Tidspunktet for optøning af infusionsposen/-poserne med Libmeldy og for infusionen skal koordineres. Bekræft infusionstidspunktet på forhånd og juster starttidspunktet for optøning, så behandlingen er tilgængelig for infusion, når patienten er klar.
- Åbn metalkassetten og inspicer omslagsposen og infusionsposen inden optøning for at tjekke, at de er ubrudte. Hvis en infusionspose er beskadiget, skal de lokale retningslinjer for håndtering af affald af humant materiale følges, og Orchard Therapeutics skal kontaktes øjeblikkeligt.
- Inden optøning af Libmeldy skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med de entydige patientoplysninger, der er anført på emballageetiketterne og på det medfølgende batchinformationsark. Libmeldy er alene beregnet til autolog brug. Libmeldy må ikke tøs op eller infunderes, hvis oplysninger på den patientspecifikke etiket på infusionsposen ikke stemmer overens med den pågældende patient.

Optøning

- Efter forsigtig fjernelse fra metalkassetten skal infusionsposen tøs op i den forseglede omslagspose ved 37 °C i en kontrolleret optøningsanordning, indtil der ikke er nogen synlig is i infusionsposen.

- Efter fuldført optøning skal posen straks fjernes fra optøningsanordningen.
- Omslagsposen skal åbnes forsigtigt for at fjerne infusionsposen, som skal opbevares ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C) indtil infusion.
- Gnid forsigtigt på infusionsposen for at resuspendere cellerne. Indholdet af infusionsposen skal inspiceres for eventuelle tilbageværende synlige celleaggregater. Små klumper af cellemateriale skal disperseres ved forsigtig manuel blanding. Posen må ikke rystes.
- Infusionsposen må ikke vaskes, centrifugeres, benyttes til prøvetagning og/eller resuspension i nye medier inden infusionen.
- Libmeldy må ikke bestråles, idet stråling kan medføre inaktivering af produktet.
- Hvis der leveres mere end én infusionspose til patientens behandlingsdosis, må den næste pose først tøs op, når indholdet af den foregående pose er fuldt infunderet.

Administration

- Libmeldy skal administreres som en intravenøs infusion via et centralt venekateter i henhold til administrationsstedets standardprocedurer for celleterapiprodukter.
- Det anbefalede administrationssæt består af et blodtransfusionssæt med et 200 µm filter.
- Hver pose skal infunderes ved hjælp af tyngdekraft inden for 2 timer efter optøning, herunder eventuel afbrydelse under infusionen, for at opretholde den maksimale levedygtighed af produktet.
- Den maksimale infusionshastighed er 5 ml/kg/t, og indholdet af hver pose skal infunderes inden for ca. 30 minutter.
- Når der er behov for mere end én pose Libmeldy, må der kun infunderes én pose med lægemiddel i timen.
- Patienter, der ikke tidligere har fået DMSO, skal overvåges nøje. Vitale tegn (blodtryk, hjertefrekvens og iltmætning) og forekomst af eventuelle symptomer skal monitoreres i op til 3 timer efter infusion.
- Ved afslutningen af infusionen skal al resterende Libmeldy i infusionsposen og eventuel forbundet slange skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes i patienten. Infusionsvoluminet skal overvejes nøje i forhold til patientens alder og vægt.

Forholdsregler, der skal tages i tilfælde af utilsigtet eksponering

- Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Libmeldy, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal tages i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

- Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Libmeldy (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Nederlandene

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1493/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. december 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italien

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af Libmeldy i hver medlemsstat vil indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med de nationale kompetente myndigheder om indholdet og formatet af uddannelsesmateriale samt om det kontrollerede distributionsprogram.

Uddannelsesmateriale og det kontrollerede distributionsprogram har til formål at give information om sikker brug af Libmeldy.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og alle patienter/omsorgspersoner, der forventes at skulle ordinere, udlevere og/eller bruge Libmeldy, i alle medlemsstater, hvor Libmeldy markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsesmateriale:

- Uddannelsesmateriale til læger
- Uddannelsesmateriale til patienter.

Uddannelsesmateriale til læger bør omfatte:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersoner
- Vejledning i håndtering og administrationsmetode

• Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedelementer:

- Advarsel om, at der er en teoretisk mulighed for, at behandling med Libmeldy kan være forbundet med en risiko for insertionel mutagenese, der potentielt kan medføre udvikling af malignitet. Alle patienter skal monitoreres for tegn og symptomer på onkogen transformation, leukæmi eller lymfom og skal informeres om symptomer og tegn på leukæmi og lymfom og om, at de straks skal søge læge, hvis de udvikler nogen af symptomerne.
- Advarsel om forsinket engraftment af trombocytter og vejledning i håndtering af dette
- Advarsel om forekomst af anti-ARSA-antistoffer og vejledning i håndtering af dette
- Advarsel om den potentielle risiko for mislykket engraftment og behov for monitorering af patienter
- Information om langsigtet MLD-studie, og hvad det vil involvere
- Anbefaling vedrørende vigtige overvejelser, der skal drøftes med patienterne og/eller omsorgspersoner om Libmeldy:
 - Potentielle risici ved behandling med Libmeldy
 - Tegn på malignitet som f.eks. leukæmi/lymfom og hvilke foranstaltninger, der skal træffes
 - Indhold af vejledning til patient og forældre/omsorgsperson
 - Behov for at medbringe patientkortet og vise det til alle sundhedspersoner
 - Vigtigheden af regelmæssig monitorering og langsigtet opfølgning

- Levering af kontaktoplysninger for rapportering af alle formodede bivirkninger og inkludering af det enkelte lægemiddelbatchnummer, som kan ses i patientkortet.

• **Vejledning i håndtering og administrationsmetode for sundhedspersoner** skal indeholde følgende vigtige elementer:

- Information om, at Libmeldy skal administreres på en specialklinik med erfaring i hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)
- Instruktioner i de sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes, inden håndtering eller administration af Libmeldy
- Instruktioner vedrørende modtagelse og opbevaring af Libmeldy
- Instruktioner i kontrol af Libmeldy inden administration
- Instruktioner i optøning af Libmeldy
- Levering af kontaktoplysninger for rapportering af alle formodede bivirkninger og inkludering af det enkelte lægemiddelbatchnummer, som kan ses i patientoplysningskortet.

Informationsmaterialet til patienter skal indeholde:

- Indlægsseddel
- Vejledning til patient og forældre/omsorgsperson
- Patientkort

• **Vejledningen til patienter/omsorgspersoner** skal indeholde følgende vigtige beskeder:

- Vigtigheden af at monitorere patienten for symptomer på leukæmi eller lymfom og information om straks at kontakte speciallægen i tilfælde af symptomer, da der er en lille risiko for, at en patient kan udvikle leukæmi eller lymfom. Speciallægen vil kontrollere patientens blod for eventuelle tegn på leukæmi eller lymfom under de rutinemæssige årlige kontroller, som vil fortsætte efter behandlingen.
- Information om nødvendigheden af, at patienten eller dennes forælder/omsorgsperson altid medbringer patientkortet for at kunne informere eventuelle behandlende sundhedspersoner om, at barnet er blevet behandlet med Libmeldy.
- Information om vigtigheden af regelmæssig monitorering og rapportering af eventuelle symptomer eller bekymringer til speciallægen, der behandler barnet.
- Information om det langsigtede MLD-studie og formålet med studiet.
- Levering af kontaktoplysninger for rapportering af eventuelle bivirkninger eller symptomer hos patienten, og hvad lægemiddel underlagt supplerende overvågning (▼) betyder.
- **Patientkortet** skal indeholde følgende vigtige beskeder:
 - Anførelse af at patienten er blevet behandlet med Libmeldy, med lægemidlets batchnummer og behandlingsdato for at sikre sporbarhed i overensstemmelse med "Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products" (EMA/149995/2008).
 - Kontaktoplysninger på den behandlende læge.
 - Information om muligheden for falsk positivitet af visse kommercielle HIV-test på grund af Libmeldy.
 - Anførelse af at patienten blev behandlet med genterapi og ikke må donere blod, organer, væv eller celler.
 - Oplysninger om rapportering af bivirkninger, og at Libmeldy er underlagt supplerende overvågning ▼.
 - Kontaktoplysninger, hvor en sundhedsperson kan få mere information.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sørger for, at der i hver medlemsstat, hvor Libmeldy markedsføres, findes et system beregnet til at kontrollere distributionen af dette ud over det niveau af kontrol, der sikres ved rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger. Følgende krav skal være opfyldt, inden produktet ordineres, fremstilles, udleveres og anvendes:

Libmeldy vil kun være tilgængeligt via behandlingscentre, der bemyndiges af indehaveren af markedsføringstilladelsen, for at sikre sporbarhed af patientens celler og det fremstillede lægemiddel mellem det behandlende hospital og fremstillingsstedet. Valget af behandlingscentre foretages i samarbejde med nationale sundhedsmyndigheder efter relevans. Sundhedspersoner vil blive undervist i uddannelsesmateriale til læger som en del af centrets kvalificeringsproces.

•Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at beskrive den langsigtede virkning og sikkerhed ved Libmeldy hos børn med sen-infantile eller tidlig-juvenile former af MLD skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og fremlægge resultaterne af et prospektivt studie baseret på data fra et register i henhold til en aftalt protokol.	Foreløbige rapport skal fremsendes i overensstemmelse med risikostyringsplanen. Endelig studierapport: Marts 2046

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

METALKASSETTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶vceller/ml infusionsvæske, dispersion
atidarsagene autotemcel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En autolog CD34⁺-celleberiget population, der indeholder hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduceret *ex vivo* ved hjælp af en lentiviral vektor, der udtrykker det humane arylsulfatase A (ARSA)-gen. Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også dimethylsulfoxid, human albumin og natriumchlorid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

10-20 ml

Se batchinformationsarket for antal infusionsposer og CD34⁺-celler pr. pose for denne patient.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP:

Holdbarhed efter optøning: 2 timer ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Opbevar infusionsposen i metalkassetten, indtil den er klar til optøning og administration. Bryd ikke omslagsposens forsegling før efter optøning. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1493/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Fornavn:
Efternavn:
Patientens fødselsdato:
DIN:
FORSIKRINGSATTESTNR.:
Batch:
Pose-ID:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

OMSLAGSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion
atidarsagene autotemcel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En autolog CD34⁺-celleberiget population, der indeholder hæmopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduceret *ex vivo* ved hjælp af en lentiviral vektor, der udtrykker det humane arylsulfatase A (ARSA)-gen. Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også dimethylsulfoxid, humant albumin og natriumchlorid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

10-20 ml

Se batchinformationsarket for antal infusionsposer og CD34⁺-celler pr. pose for denne patient.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP:

Holdbarhed efter optøning: 2 timer ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Opbevar infusionsposen i metalkassetten, indtil den er klar til optøning og administration. Bryd ikke omslagsposens forsegling før efter optøning. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1493/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Fornavn:
Efternavn:
Patientens fødselsdato:
DIN:
FORSIKRINGSATTESTNR.:
Batch:
Pose-ID:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INFUSIONSPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion
atidarsagene autotemcel
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Fornavn:
Efternavn:
Patientens fødselsdato:
DIN:
FORSIKRINGSATTESTNR.:
Batch:
Pose-ID:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10-20 ml celledispersion pr. pose.

Se batchinformationsarket for antal infusionsposer og CD34⁺-celler pr. pose for denne patient.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ BATCHINFORMATIONSKARTET INKLUDERET I HVER FORSENDELSE TIL ÉN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En autolog CD34⁺-celleberiget population, der indeholder hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduceret *ex vivo* ved hjælp af en lentiviral vektor, der udtrykker det humane arylsulfatase A (ARSA)-gen.

3. LÆGEMIDLETS INDHOLD EFTER VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHED OG DOSIS

INFORMATION OM LEVEREDE BATCH(ES)

Følgende batch(es) er inkluderet i forsendelsen:

Batchnummer	Pose-ID	Volumen af infusionsvæske, dispersion (ml)	Styrke (x 10 ⁶ celler/ml)	Samlet antal CD34 ⁺ -celler (x 10 ⁶)	Udløbsdato (DD-MMM-ÅÅÅÅ)

Samlet antal poser:

Samlet antal CD34⁺-celler (x 10⁶):

Den *leverede dosis* (beregnet ud fra patientens vægt på tidspunktet for cellehøst) er:
_____ × 10⁶ CD34⁺-celler/kg.

Den anbefalede minimumsdosis af Libmeldy, der skal administreres, er 3 × 10⁶ CD34⁺-celler/kg. I kliniske studier er der blevet administreret doser på op til 30 × 10⁶ CD34⁺-celler/kg.

Den dosis, der skal infunderes, skal defineres af den behandlende læge på baggrund af det samlede antal CD34⁺-celler, der er leveret, patientens vægt på tidspunktet for behandling og det faktum, at det fulde indhold af alle anvendte poser skal administreres.

Når der er brug for mere end én pose Libmeldy, skal det inden infusionen sikres, at volumen af lægemiddel, der skal infunderes, er overensstemmende med den anbefalede *grænse for DMSO*, dvs. at den samlede administrerede mængde DMSO skal forblive < 1 % af patientens beregnede plasmavolumen.

Det maksimale volumen Libmeldy, der skal administreres, skal derfor forblive < 20 % af patientens estimerede plasmavolumen.

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

GEM DETTE DOKUMENT OG SØRG FOR AT HAVE DET KLAR PÅ TIDSPUNKTET FOR INFUSION AF LIBMELDY

Læs indlægssedlen inden brug.

Udelukkende til autolog anvendelse.

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

INSTRUKTIONER VEDRØRENDE OPBEVARING OG ANVENDELSE

Opbevares og transporteres nedfrosset ($< -130\text{ °C}$). Opbevar infusionsposen i metalkassetten, indtil den er klar til optøning og administration. Bryd ikke omslagsposens forsegling før efter optøning. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

Opbevaringstid: 6 måneder ved $< -130\text{ °C}$. Opbevaringstid efter optøning: 2 timer ved stuetemperatur ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$).

7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCHSPECIFIKKE OPLYSNINGER

Oplysninger fremsættes i tabellen i pkt. 3 ovenfor.

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

9. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

SEC:

Fornavn

Efternavn:

Patientens fødselsdato:

Vægt ved første opsamling (kg):

DIN:

Identifikationsnummer for identitetskæde:

Oplysninger vedrørende batchnummer og pose-ID er fremsat i tabellen i pkt. 3 ovenfor.

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.

Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Nederlandene

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/01/20/1493/001

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten eller omsorgspersonen

Libmeldy 2-10 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion atidarsagene autotemcel

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge eller sygeplejerske, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Dit barns læge eller sygeplejerske giver dit et patientkort. Læs det grundigt og følg dets instruktioner.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, når barnet tilses af disse, eller hvis barnet kommer på hospitalet.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn får Libmeldy
3. Sådan gives Libmeldy
4. Bivirkninger
Bivirkninger ved lægemiddel til konditionering
Bivirkninger ved Libmeldy
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Libmeldy er en type medicin kaldet **genterapi**. Den er fremstillet særligt til dit barn fra barnets egen blodceller.

Anvendelse

Libmeldy bruges til at behandle en alvorlig lidelse kaldet metakromatisk leukodystrofi (MLD):

- hos børn med de "sen-infantile" eller "tidlig-juvenile" former af sygdommen, som endnu ikke har udviklet nogen tegn eller symptomer,
- hos børn med den "tidlig-juvenile" form af sygdommen, som er begyndt at udvikle symptomer, men hvis symptomer endnu ikke forværres hurtigt.

Personer med MLD har en fejl i det gen, der laver et enzym kaldet arylsulfatase A (ARSA). Dette medfører en ophobning af stoffer kaldet *sulfatider* i hjernen og nervesystemet, hvilket medfører skade på nervesystemet og fremadskridende tab af fysiske funktioner og, senere, mentale evner, hvilket i sidste ende medfører død.

Hvordan virker Libmeldy?

Celler kaldet *stamceller* opsamles fra barnets blod. Herefter modificeres de i et laboratorium med henblik på indsættelse af et fungerende gen til frembringelse af ARSA. Når dit barn får Libmeldy, som er fremstillet af disse modificerede celler, begynder cellerne at producere ARSA for at nedbryde

sulfatiderne i nervecellerne og andre celler i barnets krop. Dette forventes at sinke progressionen af sygdommen og forbedre barnets livskvalitet.

Libmeldy gives ved drop (*infusion*) i en vene (*intravenøst*). For mere information om hvad, der sker inden og under behandlingen, henvises til punkt 3, *Sådan gives Libmeldy*.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan Libmeldy virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dit barn, skal du spørge barnets læge.

2. Det skal du vide, før dit barn får Libmeldy

Dit barn må ikke få Libmeldy:

- hvis barnet er allergisk over for et eller flere af indholdsstofferne i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at barnet er allergisk, så spørg lægen til råds.
- hvis barnet tidligere har fået generapi fremstillet af barnets egne blodstamceller.
- hvis barnet er allergisk over for - eller hvis din læge tror, at barnet ville få uacceptable bivirkninger af - et eller flere af indholdsstofferne i de lægemidler, som barnet vil få inden behandling med Libmeldy (se punkt 3).

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge, inden dit barn får Libmeldy.

- Oplysninger om cellebaserede lægemidler som Libmeldy skal opbevares på hospitalet i 30 år. De oplysninger, der opbevares om dit barn, er barnets navn og batchnummeret på det indgivne Libmeldy.
- Libmeldy er fremstillet af dit barns egne stamceller og må kun gives til dit barn.

Inden behandling med Libmeldy

- Inden det besluttes at bruge Libmeldy, vil barnets læge vurdere barnet for at bekræfte, at barnet har MLD, og foretage en vurdering for sygdommens symptomer og virkninger. Dit barn viser ikke nødvendigvis nogen fysiske tegn på sygdommen på tidspunktet for den indledende vurdering. Hvis dit barns MLD har progredieret og er forværret inden påbegyndelse af behandling, kan lægen bestemme, at sygdommen har nået en "hurtigt progredierende fase". I så fald vil dit barn muligvis ikke få fordel af behandlingen, og lægen kan beslutte ikke at give Libmeldy.
- Dit barn kan få medicin kaldet **mobiliserende medicin** og **konditionerende medicin** (se punkt 3 og 4 for mere information om disse lægemidler, herunder mulige bivirkninger).
- Centrale venekatetre er tynde, fleksible slanger der indsættes af en læge i en stor vene for at skabe adgang til blodbanen hos barnet. Risiciene ved disse slanger omfatter infektioner og dannelse af blodpropper. Lægen og sygeplejerskerne vil overvåge dit barn for eventuelle komplikationer ved det centrale venekateter.
- Libmeldy testes for tilstedeværelse af infektiøse mikroorganismer, inden det gives til barnet. Der er en lille risiko for infektion. Barnets læge og sygeplejersker vil overvåge barnet under hele infusionen for tegn på infektion og om nødvendigt give behandling.
- Lægen vil tjekke barnets skjoldbruskkirtel. Skjoldbruskkirtlen er placeret i halsen, og den producerer hormoner, som er vigtige for, at kroppen kan fungere normalt. Den vil også blive overvåget efter behandlingen ved behov.

Efter behandling med Libmeldy

- Efter behandlingen kan dit barn blive bedt om at indgå i **et opfølgningsstudie** i op til 15 år for at få en bedre forståelse af Libmeldys langtidsvirkninger.
- Hvis barnet har behov for en blodtransfusion inden for de første 3 måneder efter at have fået Libmeldy, skal blodprodukterne bestråles. Det betyder, at hvide blodlegemer, kaldet lymfocytter, er blevet reduceret for at minimere risikoen for en reaktion på transfusionen. Lægen vil overvåge dit barn for eventuelle reaktioner på blodtransfusionen.
- Dit barn vil have et lavt niveau af blodceller i et stykke tid efter behandling med Libmeldy. Dette påvirker de infektionsbekæmpende blodceller, der kaldes neutrofile granulocytter, og som kan måles ved en simpel blodprøve. Hvis dit barns neutrofile granulocytter stadig er på et lavt niveau efter 60 dage, kan det kaldes "mislykket engraftment". I så fald kan dit barns læge beslutte at indgive de tidligere udtagne redningsceller i barnet (se punkt 3). Redningscellerne har ikke fået tilføjet det fungerende ARSA-gen og vil ikke producere ARSA-enzymet.
- Efter at have fået det konditionerende lægemiddel kan barnet have et lavt antal blodplader i blodet. Det betyder, at barnets blod muligvis ikke er i stand til at størkne normalt, og barnet kan have tendens til blødning i noget tid efter behandlingen. Lægen vil overvåge barnets blodpladetal med simple blodanalyser og om nødvendigt give barnet behandling. Dette kan omfatte en transfusion af blodplader for at øge antallet af disse.
- Der kan forekomme metabolisk acidose. Det er en tilstand, hvor syreniveauet i blodet stiger. Der kan være forskellige årsager til dette, og tilstanden er mere almindelig hos patienter med MLD. Symptomer på metabolisk acidose omfatter følelse af åndenød, hurtig vejrtrækning, kvalme og opkastning. Lægen vil overvåge dit barn for tegn og symptomer på metabolisk acidose.
- Indsættelse af et nyt gen i stamcellerne kan teoretisk set forårsage blodkræft (leukæmi og lymfom). Efter behandlingen vil lægen overvåge dit barn for eventuelle tegn på leukæmi eller lymfom.
- Under de kliniske studier udviklede nogle patienter antistoffer over for ARSA-enzymet, kaldet anti-ARSA-antistoffer, (se bivirkninger ved Libmeldy i punkt 4). Disse forsvandt spontant eller efter behandling med tilpasset medicin. Barnets læge vil monitorere blodet for anti-ARSA-antistoffer og om nødvendigt give behandling.
- Når dit barn har fået Libmeldy, vil barnet blive overvåget med regelmæssige blodprøver. Dette omfatter måling af antistoffer, kaldet immunglobuliner, i blodet. Hvis niveauet er lavt, kan barnet have behov for substitutionsbehandling med immunglobulin. Dit barns læge vil om nødvendigt tale med dig om dette.
- Libmeldy klargøres ved hjælp af dele af det humane immundefekt virus (hiv), som er blevet ændret, så det ikke kan forårsage infektion. Det ændrede virus bruges til at indsætte ARSA-genet i dit barns stamceller. Selvom dit barn ikke vil få hiv-infektion af dette lægemiddel, kan tilstedeværelsen af Libmeldy i blodet medføre falsk positiv hiv-testresultat ved visse kommercielle test (såkaldte "PCR-baserede test"), der genkender et stykke hiv, der bruges til at fremstille Libmeldy. Hvis dit barn tester positiv for hiv efter behandling med Libmeldy, skal du kontakte barnets læge eller sygeplejerske.
- Efter en behandling med Libmeldy vil barnet ikke kunne donere blod, organer, væv eller celler. Grunden til dette er, at Libmeldy er et genterapiprodukt.

Inden dit barn får Libmeldy, vil lægen:

- Kontrollere barnets lunger, hjerte, nyrer, lever og blodtryk.

- Kigge efter tegn på infektion. En infektion vil blive behandlet, inden barnet får Libmeldy.
- Kontrollere for hepatitis B, hepatitis C, human T-celle-lymfotrofisk virus (HTLV), hiv eller mycoplasmainfektion.
- Kontrollere, om barnet har fået en vaccination inden for de sidste 6 uger, eller om der er planlagt en vaccination inden for de næste par måneder.

Når behandling med Libmeldy ikke kan gennemføres

Inden dit barn får Libmeldy, får barnet et konditionerende lægemiddel for at fjerne celler fra knoglemarven.

Hvis Libmeldy ikke kan gives, når dit barn har fået den konditionerende medicin, eller hvis de modificerede stamceller ikke har sat sig fast (*engraftment*) i barnets krop, kan lægen beslutte at genindsætte tidligere udtagne redningsceller i barnet ved infusion (se også punkt 3, *Sådan gives Libmeldy*). Redningscellerne har ikke fået tilføjet det fungerende ARSA-gen og vil ikke producere ARSA-enzymet. Kontakt barnets læge for at få mere information.

Brug af anden medicin sammen med Libmeldy

Fortæl det altid til lægen, hvis dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

- Dit barn må ikke tage **medicin for HIV-infektion** fra mindst én måned inden, at dit barn får mobiliseringslægemidlerne, indtil mindst 7 dage efter infusion af Libmeldy (se også punkt 3, *Sådan fremstilles og gives Libmeldy*).
- Dit barn må ikke få vacciner kaldet **levende vacciner** i 6 uger inden, at barnet får konditionerende medicin for at gøre klar til behandling med Libmeldy, eller efter behandling, mens barnets immunsystem (kroppens forsvarssystem) genoprettes.

Libmeldy indeholder natrium og dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder 35-560 mg natrium (hovedkomponenten i madlavnings-/bordsalt) i hver dosis. Det svarer til 2-28 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

Hvis dit barn ikke tidligere har været i kontakt med DMSO (et stof der anvendes til at konservere frosne celler), skal lægen eller sygeplejersken overvåge barnet grundigt for eventuelle reaktioner under infusionen og hver time i 3 timer efter denne.

3. Sådan gives Libmeldy

Da Libmeldy er fremstillet af barnets egne stamceller, vil barnets blod blive udtaget fra en vene for at klargøre lægemidlet ca. 2 måneder inden behandlingen. Kontakt lægen for at få mere information.

- Dit barn vil først få et mobiliseringslægemiddel, der flytter blodstamcellerne fra barnets knoglemarv over i blodbanen.
- Blodstamcellerne kan herefter opsamles af en maskine, der sorterer blodkomponenterne fra (*aferesemaskine*). Det kan tage mere end 1 dag at opsamle nok blodstamceller til at fremstille Libmeldy.

De opsamlede stamceller fra blodet opdeles i:

- **Behandlingsprøven**, som vil blive sendt afsted med henblik på fremstilling af Libmeldy ved indsættelse af en fungerende kopi af ARSA-genet i stamcellerne i prøven.
- **Backup-prøven**, som nedfryses og gemmes, så den kan gives til barnet som erstatningsstamceller, hvis Libmeldy ikke kan gives eller ikke virker (se "*Når behandling med Libmeldy ikke kan gennemføres*" i punkt 2). Vigtigt. Backup-cellerne kan alternativt indsamles fra dit

barns knoglemarv. I et sådant tilfælde får dit barn et lægemiddel for at slappe af og forhindre smerte eller for at bedøve det før proceduren. Lægen vil indsamle knoglemarv fra dit barn med en speciel sprøjte.

Sådan vil dit barn få Libmeldy

- Barnet vil få Libmeldy i en specialklinik og af læger, der er uddannet i brug af denne type medicin.
- Lægerne vil kontrollere, at infusionsposerne med Libmeldy alle er identificeret som værende fremstillet ud fra barnets egen prøve.
- Libmeldy er en engangsbehandling. Dit barn vil ikke få det igen.

Hvornår	Hvad sker der	Hvorfor
Ca. 2 måneder inden infusion af Libmeldy	Mobiliseringsmedicin gives	For at flytte blodstamcellerne fra barnets knoglemarv til blodbanen.
Ca. 2 måneder inden infusion af Libmeldy	Blod udtages	For at fremstille Libmeldy og fungere som erstatningsceller ved behov.
5 dage inden infusion af Libmeldy	Der gives et konditionerende lægemiddel i 3-4 dage på et hospital	For at forberede barnets knoglemarv på behandling ved at ødelægge celler i knoglemarven, så de kan erstattes af de modificerede celler i Libmeldy.
15-30 minutter inden infusion af Libmeldy	Der kan gives et lægemiddel kaldet et antihistamin	For at forhindre en allergisk reaktion over for infusionen.
Start på behandling med Libmeldy	Libmeldy gives ved drop (infusion) i en vene. Dette foregår på et hospital og vil tage ca. 30 minutter for hver infusionspose. Antallet af poser varierer fra patient til patient.	For at indsætte stamceller indeholdende ARSA-genet i barnets knoglemarv.
Efter behandling med Libmeldy	Dit barn skal blive på hospitalet i ca. 4-12 uger	For at komme sig og blive overvåget for at kontrollere, om behandlingen virker og hjælpe i tilfælde af bivirkninger, indtil lægen er sikker på, at det er sikkert for barnet at forlade hospitalet.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger er forbundet med det konditionerende lægemiddel, der bruges til at klargøre barnets knoglemarv til behandling med Libmeldy.

Tal med dit barns læge om bivirkninger ved det konditionerende lægemiddel. Du kan også læse indlægssedlerne for dette lægemiddel.

Bivirkninger ved det konditionerende lægemiddel

→ **Fortæl straks lægen eller sygeplejersken**, hvis dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger efter at have fået det konditionerende lægemiddel. De opstår som regel mellem de første par dage og flere uger efter barnet har fået det konditionerende lægemiddel men kan også forekomme meget senere.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- blodprøver viser lavt niveau af hvide blodlegemer med eller uden feber
- metabolisk acidose, en tilstand hvor syreniveauet i blodet er forhøjet
- inflammation og sår i munden og på læberne
- opkastning
- forstørret lever
- smerter i øverste højre side af abdomen (maven) under ribbenene, gulfarvning af øjne og hud, hurtig vægtstigning, hævelse af arme, ben og mave samt vejrtrækningsbesvær. Disse kan være tegn på en alvorlig leversygdom kaldet *veno-okklusiv sygdom*
- tab af funktion eller nedsat funktion af æggestokke

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- unormal blødning eller blå mærker - kan være forårsaget af et lavt antal blodplader, der nedsætter blodets evne til at størkne
- infektioner, som kan få barnet til at føle sig varm (feberagtig), kold eller svedende
- lungebetændelse (*pneumoni*)
- infektion i de organer, der er involveret i udskillelse af urin (f.eks. blære og urinveje)
- nedsat antal røde blodlegemer (*blodmangel*)
- væskeophobning i kroppen
- væskeansamling i maven
- søvnbesvær
- hovedpine
- næseblod
- smerter i munden og halsen
- diarré
- blødning i mave-tarm-kanalen
- kvalme
- forhøjede leverenzymmer (transaminaser og aminotransferaser) observeret i blodprøver
- kløende hud
- rygsmerter
- knoglesmerter
- nedsat urinproduktion
- feber
- positiv test for Aspergillus (lungesygdom forårsaget af svamp)

Bivirkninger ved Libmeldy

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Libmeldy.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- positiv test for antistoffer over for ARSA. Antistoffer er kroppens naturlige forsvar mod alt, som kroppen finder fremmed.

Indberetning af bivirkninger

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks

V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Følgende information er alene til læger.

Da dette lægemiddel vil blive administreret på et hospital, er hospitalet ansvarlig for korrekt opbevaring af lægemidlet inden og under brug og for korrekt bortskaffelse.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den yderste beholder og etiketterne på infusionsposer.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at infusionsposen er beskadiget eller lækker.

Opbevares ved $< -130\text{ °C}$ i op til 6 måneder. Produktet må ikke tøs op, før det er klar til brug. Når produktet er tøet op, skal det opbevares ved stuetemperatur ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$) og bruges inden for 2 timer. Må ikke nedfryses igen.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede humane celler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Libmeldy indeholder:

- Det aktive stof i Libmeldy består af dit barns egne stamceller, der indeholder fungerende kopier af ARSA-genet. Koncentrationen pr. pose er $2-10 \times 10^6$ celler pr. milliliter.
- De andre indholdsstoffer er en opløsning, der anvendes til at konservere frosne celler og natriumchlorid (se punkt 2, *Libmeldy indeholder natrium*).

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede humane blodceller.

Udseende og pakningsstørrelser

Libmeldy er en klar til let uklar, farveløs til gul eller lyserød dispersion af celler, der leveres i en eller flere klare infusionsposer, som hver er pakket i en pose inde i en lukket metalbeholder.

Dit barns navn og fødselsdato samt kodede oplysninger, der identificerer barnet som patienten, er trykt på hver infusionspose og hver metalbeholder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam,
Nederlandene

Fremstiller

AGC Biologics S.p.A.
Zambon Scientific Park

Via Meucci 3
200091 Bresso (MI)
Italien

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

<----->

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Det er vigtigt, at du læser hele indholdet af denne procedure inden administration af Libmeldy.

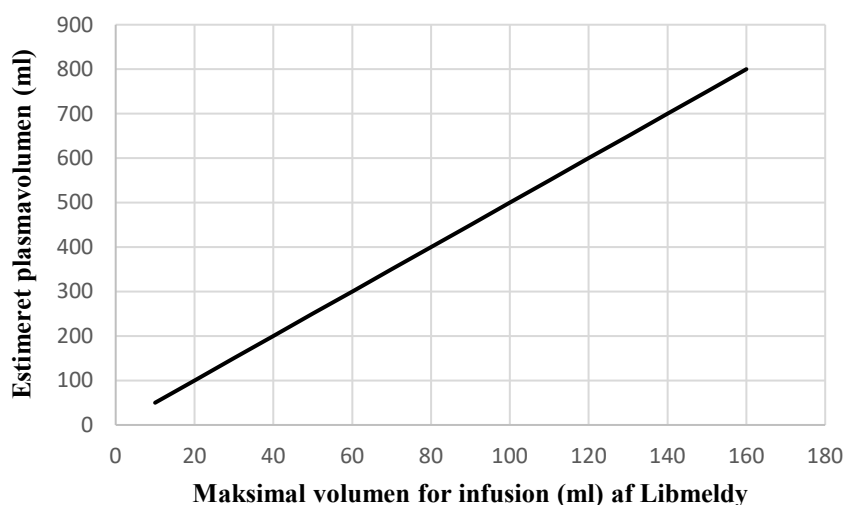
Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

- Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Libmeldy, skal tage passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsestøj og øjeværn) for at undgå potentiel overførsel af infektiøse sygdomme.
- Libmeldy skal altid opbevares ved $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, indtil indholdet af posen er tøet op og klar til infusion.

Definition af den dosis der skal administreres

- Den dosis, der skal infunderes, og antallet af anvendte infusionsposer med Libmeldy skal defineres på baggrund af det samlede antal CD34⁺-celler, der leveres, og som er anført på batchinformationsarket (dvs. den "leverede dosis", beregnet på baggrund af patientens vægt på tidspunktet for cellehøst). Den dosis Libmeldy, der skal administreres, skal også tage højde for patientens vægt på behandlingstidspunktet og det faktum, at det fulde indhold af alle anvendte poser skal administreres.
- Infusionsvoluminet skal overvejes nøje i forhold til patientens alder og vægt. Når den dosis Libmeldy, der skal infunderes, fylder mere end én pose, skal det inden infusionen sikres, at mængden af lægemiddel, der skal infunderes, er overensstemmende med den anbefalede grænse for DMSO, dvs. at den samlede administrerede mængde DMSO skal forblive $< 1\%$ af patientens estimerede plasmavolumen. Den maksimale mængde Libmeldy, der skal administreres, skal derfor forblive $< 20\%$ af patientens estimerede plasmavolumen.
- Følgende graf tjener som reference for at bestemme den maksimale volumen af Libmeldy, som kan infunderes hos en patient ud fra dennes estimerede plasmavolumen.

Vejledning vedrørende DMSO-sikkerhedsgrænse: det maksimale volumen Libmeldy, der skal administreres, skal forblive < 20 % af patientens estimerede plasmavolumen.



Klargøring inden administration

- En patient skal måske have flere infusionsposer. Hver infusionspose leveres i en omslagspose, der er indeholdt i en metalkassette.
- Infusionsposen/-poserne i omslagspose skal opbevares i metalkassetten i dampfasen af flydende nitrogen ved < -130 °C, indtil den er klar til optøning og infusion.
- Redegør for alle infusionsposer, og bekræft, at udløbsdatoen for hver enkelt infusionspose ikke er overskredet ved at bruge det medfølgende batchinformationsark.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, skal være tilgængelig for at kunne klargøre slangen inden infusion og skylle infusionsposen og slangen efter infusionen.

Kontrol inden optøning

- Fjern ikke metalkassetten fra det kryogene opbevaringssted, og tøm ikke Libmeldy op, før patienten er klar til infusion. Tidspunktet for optøning af infusionsposen med Libmeldy og for infusionen skal koordineres. Bekræft infusionstidspunktet på forhånd og juster starttidspunktet for optøning, så Libmeldy er tilgængelig for infusion, når modtageren er klar.
- Åbn metalkassetten, og inspicer omslagsposen og infusionsposen inden optøning for at tjekke, at de er ubrudte. Hvis en infusionspose er beskadiget, skal de lokale retningslinjer for håndtering af affald af humant materiale følges, og Orchard Therapeutics skal kontaktes øjeblikkeligt.
- Inden optøning af Libmeldy skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med de entydige patientoplysninger, der er anført på emballageetiketterne og på det medfølgende batchinformationsark. Libmeldy er alene beregnet til autolog brug. Libmeldy må ikke tøs op eller infunderes, hvis oplysninger på den patientspecifikke etiket på infusionsposen ikke stemmer overens med den pågældende patient.

Optøning

- Efter forsigtig fjernelse fra metalkassetten skal infusionsposen tøs op i den forseglede omslagspose ved 37 °C i en kontrolleret optøningsanordning, indtil der ikke er nogen synlig is i infusionsposen.
- Efter optøning skal posen straks fjernes fra optøningsanordningen.
- Omslagsposen skal åbnes forsigtigt for at fjerne infusionsposen, som skal opbevares ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C) indtil infusion.

- Gnid forsigtigt på infusionsposen for at resuspendere cellerne. Indholdet af infusionsposen skal inspiceres for eventuelle tilbageværende synlige celleaggregater. Små klumper af cellemateriale skal disperseres ved forsigtig manuel blanding. Posen må ikke rystes.
- Infusionsposen må ikke vaskes, centrifugeres, benyttes til prøveudtagning og/eller resuspension i nye medier inden infusionen.
- Libmeldy må ikke bestråles, idet stråling kan medføre inaktivering af produktet.
- Hvis der leveres mere end én infusionspose til patientens behandlingsdosis, må den næste pose først tøs op, når indholdet af den foregående pose er fuldt infunderet.

Administration

- Libmeldy skal administreres som en intravenøs infusion via et centralt venekateter i henhold til specialklinikens standardprocedurer for celleterapiprodukter.
- Det anbefalede administrationssæt består af et blodtransfusionssæt med et 200 µm filter.
- Hver pose skal infunderes ved hjælp af tyngdekraft inden for 2 timer efter optøning, herunder eventuel afbrydelse under infusionen, for at opretholde den maksimale levedygtighed af produktet.
- Den maksimale infusionshastighed er 5 ml/kg/t, og indholdet af hver pose skal infunderes inden for ca. 30 minutter.
- Når der er behov for mere end én pose Libmeldy, må der kun infunderes én pose med lægemiddel i timen.
- Patienter, der ikke tidligere har fået DMSO, skal overvåges nøje. Vitale tegn (blodtryk, hjertefrekvens og iltmætnign) og forekomst af eventuelle symptomer skal monitoreres i op til 3 timer efter infusion.
- Ved afslutningen af infusionen skal al resterende Libmeldy i infusionsposen og eventuel forbundet slange skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes i patienten. Infusionsvoluminet skal overvejes nøje i forhold til patientens alder og vægt.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

- Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Libmeldy, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal tages i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

- Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Libmeldy (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.