

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Libmeldy 2–10 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Libmeldy (Atidarsagen autotemcel) ist eine genetisch veränderten autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population mit hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC), die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors mit Expression des Gens für humane Arylsulfatase A (ARSA) transduziert wurden.

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes patientenspezifische Infusionsbeutel von Libmeldy enthält Atidarsagene Autotemcel mit einer chargenabhängigen Konzentration einer mit genetisch veränderten autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherten Population. Das Arzneimittel ist in einem oder mehreren Infusionsbeuteln verpackt, die insgesamt eine Dispersion von 2-10 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml einer mit lebensfähigen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherten Population enthalten, die einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel suspendiert ist.

Jeder Infusionsbeutel enthält 10 bis 20 ml von Libmeldy.

Die quantitativen Angaben zum Arzneimittel, einschließlich der Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel (siehe Abschnitt 6), sind dem Chargeninformationsblatt (LIS) im Deckel des für den Transport verwendeten Kryoversandbehälters zu entnehmen.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml und 55 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Dispersion.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Libmeldy wird angewendet zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

- bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung,

- bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Libmeldy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

### Dosierung

Libmeldy ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4) und darf nur einmal verabreicht werden.

Die Dosis von Libmeldy muss auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Infusion festgelegt werden.

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis zur Infusion, die eine Dispersion von lebensfähigen CD34<sup>+</sup>-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln enthält.

Die empfohlene Mindestdosis von Libmeldy beträgt  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg Körpergewicht. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg verabreicht.

Das maximal zu verabreichende Volumen von Libmeldy sollte stets < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 6.6).

Weitere Informationen zur Dosis sind dem beigefügten Chargeninformationsblatt (LIS) zu entnehmen.

### *Mobilisation von peripheren Blutstammzellen und Apherese*

Die autologen CD34<sup>+</sup> Zellen werden aus mobilisierten Blutstammzellen (mPB) isoliert. Dies erfolgt mittels Aphereseverfahren im Anschluss an die Mobilisation aus dem peripheren Blut.

Für die Herstellung von Libmeldy müssen dem Patienten mindestens  $8 \times 10^6$  CD34 Zellen/kg entnommen werden, denn der optimale Bereich liegt bei  $20\text{--}30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg.

Die Mindestanzahl an CD34<sup>+</sup> Zellen kann im Rahmen von einem oder mehreren Apheresezyklen gewonnen werden.

Wenn nach der Herstellung des Arzneimittels die Libmeldy-Mindestdosis von  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg nicht erreicht wird, muss dem Patienten möglicherweise ein weiteres Mobilisationsprotokoll mit einem oder mehreren Apheresezyklen durchgeführt werden, um mehr Zellen für die zusätzliche Herstellung zu erhalten (siehe *Mobilisation und Apherese* in Abschnitt 5.1).

Es ist außerdem eine zusätzliche Gewinnung von HSPC mit mindestens  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg zur Anwendung als Backup erforderlich, falls die Qualität von Libmeldy nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Libmeldy-Infusion beeinträchtigt ist oder es zu einem Scheitern des primären Engraftments oder zu einer länger anhaltenden Knochenmarkaplasie nach der Behandlung mit Libmeldy kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Zellen müssen dem Patienten entnommen und im Einklang mit den in der jeweiligen Einrichtung üblichen Verfahren vor der myeloablativen Konditionierung kryokonserviert werden. Die Back-up-Zellen können entweder mittels mPB-Apherese oder Knochenmarkentnahme gewonnen werden.

### *Mobilisation von Stammzellen aus dem peripheren Blut*

Bei den Patienten ist eine HSPC-Mobilisation mit Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) mit oder ohne Plerixafor und anschließender Apherese durchzuführen, um CD34<sup>+</sup>-Stammzellen für die Herstellung des Arzneimittels zu erhalten (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Mobilisationsschemas).

## Konditionierung vor der Behandlung

Der behandelnde Arzt sollte bestätigen, dass die Verabreichung einer autologen HSPC-Gentherapie bei dem Patienten klinisch angemessen ist, bevor mit der myeloablativen Konditionierung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Infusion von Libmeldy ist eine myeloablative Konditionierung erforderlich, um ein effizientes Engraftment der genetisch veränderten autologen CD34<sup>+</sup> Zellen zu begünstigen (Abschnitt 5.1 enthält eine Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Myeloablationsregimes).

Als Arzneimittel zur Konditionierung wird Busulfan empfohlen.

Mit der myeloablativen Konditionierung sollte erst begonnen werden, wenn das vollständige Set an Infusionsbeuteln, aus denen sich die Libmeldy-Dosis zusammensetzt, bei dem qualifizierten Behandlungszentrum eingegangen ist und dort gelagert wurde und die Verfügbarkeit der zusätzlich entnommenen Backup Zellen bestätigt ist.

Es wird empfohlen, dass die Patienten gleichzeitig mit dem Konditionierungsschema und vor der Behandlung mit Libmeldy im Einklang mit den vor Ort geltenden Richtlinien eine Prophylaxe gegen Venenverschlusskrankheit (VOD) und damit verbundene Komplikationen aufgrund einer Endothelschädigung, d. h. transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) oder atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS), erhalten.

Abhängig von dem jeweils angewendeten myeloablativen Konditionierungsschema sollte auch eine Prophylaxe gegen Krampfgeschehen in Betracht gezogen werden. Phenytoin wird nicht empfohlen, da es die Clearance von Busulfan erhöhen könnte.

Zur Prävention und Behandlung von Infektionen, insbesondere in der neutropenischen Phase nach der Konditionierung, sollte die prophylaktische und empirische Anwendung von Arzneimitteln gegen Infektionen (bakteriell, mykotisch, viral) in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, im Einklang mit den vor Ort geltenden Richtlinien eine routinemäßige Überwachung gängiger Viren, bei denen einer Reaktivierung stattfinden kann, durchzuführen. Während des Krankenhausaufenthaltes sollten im Einklang mit den vor Ort geltenden Standards Infektionskontrollmaßnahmen und Isolierungsverfahren angewendet werden.

## Prämedikation

Es wird empfohlen, 15 bis 30 Minuten vor der Infusion von Libmeldy eine Prämedikation mit intravenösem Chlorpheniramin (0,25 mg/kg, maximale Dosis 10 mg) oder äquivalenten Arzneimitteln zu verabreichen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu verringern.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Libmeldy wurde bei Patienten > 65 Jahre nicht untersucht.

### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden für Libmeldy keine Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die Patienten sollten auf Nierenfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie vertretbar ist. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden für Libmeldy keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Patienten sollten auf Leberfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie angemessen ist. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy wurden bei Patienten mit der im späten Kindesalter auftretenden Form der Krankheit (d. h. mit typischem Beginn jenseits des Alters von 7 Jahren) noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Libmeldy ist nur für die intravenöse Infusion bestimmt.

*Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels*  
Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Zellen. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten beim Umgang mit dem Produkt zu vermeiden.

Anweisungen zur Vorbereitung, versehentlichen Exposition und Entsorgung von Libmeldy siehe Abschnitt 6.6.

#### *Vorbereitung der Infusion*

Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf den Libmeldy-Infusionsbeuteln und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4).

Der Zeitpunkt des Auftauens und der Infusion von Libmeldy sollte zeitlich entsprechend abgestimmt werden. Der Zeitpunkt des Beginns der Infusion sollte vorab bestätigt und auf das Auftauen abgestimmt werden, damit Libmeldy für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist. Zur Erhaltung der Viabilität des Produkts wird empfohlen, Libmeldy sofort nach dem Auftauen zu infundieren. Die Infusion muss innerhalb von 2 Stunden nach dem Zeitpunkt des Auftauens durchgeführt werden.

#### *Anwendung*

Das Produkt wird als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht. Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte pro Stunde nur ein Beutel Arzneimittel infundiert werden. Jeder Beutel sollte innerhalb von ca. 30 Minuten mit einer Infusionsrate von maximal 5 ml/kg/h infundiert werden. Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist (siehe Abschnitt 6.6).

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Libmeldy, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorhergehende Behandlung mit einer Gentherapie mit hämatopoetischen Stammzellen.

Es sind Gegenanzeigen gegen die Mobilisation und die Arzneimittel zur Myeloablation zu berücksichtigen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

### Autologe Anwendung

Libmeldy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Libmeldy darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und dem Chargeninformationsblatt (LIS) und die Identität des Patienten nicht übereinstimmen.

### Schnell fortschreitende Phase der Erkrankung

Die Behandlung mit Libmeldy sollte durchgeführt werden, bevor die Erkrankung in ihre schnell fortschreitende Phase gelangt.

Die Eignung für die Behandlung mit Libmeldy sollte zunächst vom behandelnden Arzt durch eine vollständige neurologische Untersuchung, eine Beurteilung der motorischen Funktion und eine auf das Alter des Patienten abgestimmte neurokognitive Untersuchung abgeklärt werden.

Vor Beginn der Zellenentnahme sollte sich der behandelnde Arzt vergewissern, dass sich der klinische Zustand des Patienten nicht verschlechtert hat. Danach sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Konditionierung überprüfen, ob die Gabe der autologen HSPC-Gentherapie nach wie vor bei dem Patienten klinisch angemessen und die Behandlung mit Libmeldy weiterhin indiziert ist.

### Mobilisation und myeloablative Konditionierung von Arzneimitteln

Es sind die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Mobilisation und myeloablativen Konditionierung von Arzneimitteln zu berücksichtigen.

### Komplikationen im Zusammenhang mit einem zentralen Venenkatheter (ZVK), einschließlich Infektionen und Thrombosen

In klinischen Studien wurde über Infektionen im Zusammenhang mit der Verwendung von ZVKs berichtet, und es besteht ein ZVK-assoziiertes Thromboserisiko. Die Patienten sollten engmaschig auf mögliche Infektionen und katheterbedingte Ereignisse überwacht werden.

### Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Libmeldy auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Libmeldy anwenden, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

### Interferenz mit virologischen Tests

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Libmeldy verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests (*Nucleic Acid Test*, NAT) falschpositiv ausfallen. Daher sollten Patienten, die Libmeldy erhalten haben, nicht mit einem PCR-basierten Assay hinsichtlich einer HIV-Infektion gescreent werden.

### Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Libmeldy behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden. Diese Informationen sind im Patientenpass enthalten, der den Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

### Überempfindlichkeit und infusionsbedingte Reaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid (DMSO) in Libmeldy zurückzuführen sein. Patienten, die bislang kein DMSO

erhalten haben, sollten unter genauer Beobachtung bleiben. Vor Beginn der Infusion, etwa alle zehn Minuten während der Infusion und stündlich während der 3 Stunden nach der Infusion sind die Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten von Symptomen zu überwachen.

Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte vor der Infusion sichergestellt werden, dass das zu infundierende Arzneimittelvolumen mit dem empfohlenen Grenzwert für DMSO vereinbar ist, d. h. das Gesamtvolumen des verabreichten DMSO sollte bei  $< 1\%$  des geschätzten Plasmavolumens des Patienten bleiben. Das maximal zu verabreichende Libmeldy-Volumen sollte daher  $< 20\%$  des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte außerdem pro Stunde nur ein Beutel Arzneimittel infundiert werden.

#### Scheitern der Rekonstitution nach der Transplantation (fehlendes Engraftment)

In klinischen Studien blieb die Rekonstitution des Knochenmarks nach der Transplantation (Engraftment) bei keinem Patienten aus, wie durch die Anzahl der Neutrophilen im peripheren Blut gemessen wurde. Das Scheitern des Neutrophilen-Engraftments ist ein kurzfristiges, aber potenziell bedeutendes Risiko. Es ist definiert als Nichterreichen einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC)  $> 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$  ohne Anzeichen für eine Rekonstitution des Knochenmarks (d. h. hypozelluläres Mark) an Tag 60 nach der Libmeldy-Infusion. Im Falle eines fehlenden Engraftments sollten die nicht transduzierten Backup-Stammzellen im Einklang mit den lokalen Standards infundiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Länger anhaltende Zytopenie

Die Patienten können nach der myeloablativen Konditionierung und der Libmeldy-Infusion mehrere Wochen lang schwere Zytopenien aufweisen, beispielsweise eine schwere Neutropenie [definiert als absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $< 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ] und eine länger anhaltende Thrombozytopenie. In klinischen Studien wurde eine hämatologische Regeneration nach Konditionierung mit Busulfan typischerweise vier bis fünf Wochen nach dem Tag der Infusion von Libmeldy festgestellt. In der klinischen Studie mit der kryokonservierten (kommerziellen) Formulierung trat ein Engraftment der Neutrophilen nach einem Median (min, max) von 36,5 (31–40) Tagen nach der Genterapie auf. Die Patienten sollten daher nach der Infusion mindestens 6 Wochen lang auf Anzeichen und Symptome einer Zytopenie überwacht werden.

Die Erythrozyten sind nach medizinischem Ermessen zu überwachen, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. Der medizinischen Einschätzung und den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung entsprechend sollte eine unterstützende Transfusion von Erythrozyten und Blutplättchen erfolgen. Beim Auftreten klinischer Symptome, die auf eine Anämie hinweisen, sollten unverzüglich die Bestimmung der Anzahl der Blutzellen und andere geeignete Tests in Betracht gezogen werden.

Wenn die Zytopenie trotz der Anwendung von Granulozyten-mobilisierenden Arzneimitteln länger als sechs bis sieben Wochen anhält, sollten die nicht-transduzierten Backup-Stammzellen infundiert werden. Wenn die Zytopenie trotz der Infusion der nicht-transduzierten Backup-Stammzellen persistiert, sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden.

#### Verzögertes Thrombozyten-Engraftment

Ein Thrombozyten-Engraftment ist definiert als der erste von drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Thrombozytenwerten  $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$ , die an verschiedenen Tagen nach der Libmeldy-Infusion erhalten wurden, wobei 7 Tage unmittelbar vor dem sowie während des Beurteilungszeitraums (bis zu 60 Tage nach der Genterapie) keine Thrombozytentransfusion stattgefunden haben darf.

Im Rahmen der klinischen Entwicklung war das Thrombozyten-Engraftment bei 4/35 Patienten (11,4 %) verzögert (Median: 73,5 Tage, Bereich 65–109 Tage), jedoch nicht verbunden mit einer erhöhten Inzidenz von Blutungen. Alle Patienten im integrierten Sicherheitskollektiv (N = 29) erhielten im Rahmen der Standardbehandlung/Prophylaxe eine unterstützende Thrombozytentransfusion. Die Thrombozytenzahl sollte nach medizinischem Ermessen überwacht

werden, bis ein Engpfortment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. Eine unterstützende Thrombozytentransfusion sollte der medizinischen Einschätzung und den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung entsprechend erfolgen.

### Metabolische Azidose

Vor einer Behandlung mit Libmeldy sollten das Vorhandensein einer renalen tubulären Azidose sowie die Risiken in Verbindung mit dem Konditionierungsarzneimittel und die Risiken des Genterapieverfahrens, die zur Entwicklung einer metabolischen Azidose beitragen können, abgeklärt werden. Der Säure-Base-Status sollte während der gesamten Konditionierung überwacht werden, bis der Patient keinem metabolischen Stress mehr ausgesetzt ist. Der behandelnde Arzt sollte zusätzlich zu etwaigen anderen erforderlichen Behandlungen die Gabe von Natriumbicarbonat in Betracht ziehen und versuchen, alle gleichzeitig vorliegenden unerwünschten Wirkungen, die zu einer metabolischen Azidose beitragen könnten, zu korrigieren.

### Überwachung der Schilddrüsenfunktion

Bei manchen Patienten wurde in klinischen Studien ein vorübergehender Anstieg von Thyreotropin (TSH), freiem T4 (FT4; Thyroxin) und freiem T3 (FT3; Triiodthyronin) beobachtet. In Anbetracht der Tatsache, dass Schilddrüsenerkrankungen möglicherweise durch eine kritische Erkrankung überdeckt oder durch Begleitmedikamente hervorgerufen werden können, sollten Patienten vor der Behandlung mit Libmeldy, wie auch für kurze Zeit nach der Behandlung und danach bei Bedarf hinsichtlich der Funktion und Struktur ihrer Schilddrüse untersucht werden.

### Risiko einer Insertionsonkogenese

Nach der Behandlung mit Libmeldy besteht ein theoretisches Risiko zur Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms. Falls bei einem Patienten, der Libmeldy erhalten hat, eine Leukämie oder ein Lymphom festgestellt wird, sollten Blutproben für die Integrationsstellenanalyse entnommen werden.

### Anti-ARSA-Antikörper

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden bei 5 Patienten Anti-ARSA-Antikörper (AAA) berichtet. Die Titer waren im Allgemeinen niedrig und spontan oder nach Behandlung mit Rituximab reversibel (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden keine Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit oder die Sicherheitsergebnisse beobachtet.

Die Überwachung auf AAA wird vor der Behandlung sowie 1 bis 2 Monate lang nach der Genterapie und dann 6 Monate, 1 Jahr, 3 Jahre, 5 Jahre, 7 Jahre, 9 Jahre, 12 Jahre und 15 Jahre nach der Behandlung empfohlen.

Bei Krankheitsbeginn oder bedeutsamer Krankheitsprogression wird eine zusätzliche AAA-Überwachung empfohlen.

### Serologische Untersuchungen

Libmeldy wurde nicht bei Patienten mit HIV-1-, HIV-2-, HTLV-1-, HTLV-2-, HBV-, HCV- oder Mykoplasmainfektion untersucht.

Alle Patienten sollten vor der Mobilisation auf HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV und Mykoplasmen getestet werden, um die Annahme des zellulären Ausgangsmaterials für die Herstellung von Libmeldy zu gewährleisten.

### Anwendung von antiretroviralen Medikamenten

Patienten sollten ab mindestens einen Monat vor der Mobilisation bis mindestens 7 Tage nach der Libmeldy-Infusion keine antiretroviralen Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient nach Exposition gegenüber HIV/HTLV antiretrovirale Medikamente benötigt, sollte die Einleitung der Behandlung mit Libmeldy verschoben werden, bis 6 Monate nach der Exposition ein HIV/HTLV-Western-Blot und ein Test der Viruslast durchgeführt worden sind.



## Nach der Infusion von Libmeldy

Nach der Infusion sind die Standardverfahren für das Patientenmanagement nach HSPC-Transplantation zu befolgen.

Der Immunglobulin G-Spiegel sollte bei über 5 g/l gehalten werden, um mögliche Spätinfektionen (die später als 100 Tage nach der Therapie auftreten) in Verbindung mit einer schweren Hypogammaglobulinämie infolge der Apherese/Knochenmarkentnahme und Konditionierung zu verhindern.

Alle Blutprodukte, die innerhalb der ersten 3 Monate nach der Libmeldy-Infusion benötigt werden, müssen bestrahlt werden.

## Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich an einer Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy genauer zu beschreiben.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 35–560 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2 bis 28 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für Erwachsene.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei Libmeldy werden aufgrund der Art des Medikaments keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erwartet.

Patienten sollten ab mindestens einen Monat vor der Mobilisation bis mindestens 7 Tage nach der Libmeldy-Infusion keine antiretrovirale Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

## Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Libmeldy wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der myeloablativen Konditionierung, während der Behandlung mit Libmeldy und bis zur hämatologischen Regeneration nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Da Libmeldy nicht für die Anwendung bei Erwachsenen bestimmt ist, liegen keine Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit beim Menschen vor und es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt.

Was die Fertilität anbelangt, ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung zu konsultieren. Es ist zu beachten, dass der behandelnde Arzt die Eltern/Betreuer des Patienten über die Optionen zur Kryokonservierung von Spermatozoen oder Ovarialgewebe informieren sollte.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

### **4.8 Nebenwirkungen**

## Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Libmeldy wurde bei 35 Patienten mit MLD evaluiert.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung im integrierten Sicherheitsdatensatz, der 29 Patienten umfasste, die mit der frischen (Prüf-)Formulierung behandelt wurden, betrug 4,51 Jahre (Bereich: 0,64 bis 8,85 Jahre). Drei Patienten verstarben, und insgesamt 26 Patienten blieben in der Nachbeobachtungsphase.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung der 6 Patienten, die mit der kryokonservierten (kommerziellen) Formulierung behandelt wurden, betrug 0,87 Jahre (Bereich: 0,0 bis 1,47 Jahre). Alle diese Patienten nahmen kontinuierlich an der Nachbeobachtung teil (siehe Abschnitt 5.1).

In Anbetracht des kleinen Patientenkollektivs ermöglichen die unerwünschten Wirkungen in der folgenden Tabelle keinen vollständigen Überblick über Art und Häufigkeit dieser Ereignisse.

Der Behandlung mit Libmeldy gehen medizinische Eingriffe voraus, d. h. die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen durch Mobilisation des peripheren Blutes mit G-CSF mit oder ohne Plerixafor, gefolgt von Apherese und myeloablativer Konditionierung (vorzugsweise unter Verwendung von Busulfan), die jeweils mit eigenen Risiken einhergehen. Bei der Beurteilung der Sicherheit einer Behandlung mit Libmeldy sollten zusätzlich zu den mit der Genterapie verbundenen Risiken das Sicherheitsprofil und die Produktinformationen der Arzneimittel berücksichtigt werden, die zur Stammzellmobilisation aus dem peripheren Blut und zur myeloablativen Konditionierung verwendet werden.

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) und häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ ).

**Tabelle 1** Unerwünschte Wirkungen, die Libmeldy zugeschrieben werden.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Antikörpertest positiv (Anti-ARSA-Antikörper)	

**Tabelle 2** Unerwünschte Wirkungen, die möglicherweise der myeloablativen Konditionierung zuzuschreiben sind\*

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Zytomegalievirus-Virämie, Pneumonie, Staphylokokkeninfektion, Harnwegsinfekt, Virusinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie, Neutropenie	Anämie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Metabolische Azidose	Hypervolämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis, Schmerzen im Mund-Rachenraum
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Erbrechen	Aszites, Diarrhö, gastrointestinale Hämorrhagie, Übelkeit

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatomegalie, Lebervenen-Verschlusskrankheit	Hypertransaminasämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Exfoliation
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Oligurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ovarialinsuffizienz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie
Untersuchungen		Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Aspergillustest positiv

*\* Auf der Grundlage von 29 Patienten im integrierten Datensatz, bei denen eine myeloablative Konditionierung mit Busulfan durchgeführt wurde.*

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Vorhandensein von Anti-ARSA-Antikörpern*

Fünf von 35 Patienten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung positiv auf Anti-ARSA-Antikörper (AAA) getestet und hatten das vom Prüfarzt gemeldete Ereignis „Antikörpertest positiv/Vorhandensein von Antikörpern gegen Arylsulfatase A“.

Die Antikörpertiter waren im Allgemeinen niedrig und waren entweder spontan oder nach einer kurzen Behandlung mit Rituximab reversibel.

Bei keinem der Patienten mit positiven AAA-Testergebnissen wurden negative Auswirkungen auf die ARSA-Aktivität von Zelluntergruppen im peripheren Blut oder Knochenmark nach der Behandlung oder auf die ARSA-Aktivität in der Zerebrospinalflüssigkeit festgestellt.

Mit Libmeldy behandelte Patienten sollten regelmäßig auf AAA kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Mobilisation von peripheren Blutstammzellen und Apherese*

Während der klinischen Studien wurden hämatopoetische Stammzellen entweder mittels Knochenmark(KM)-Entnahme oder Mobilisation aus dem peripheren Blut gewonnen. Das Sicherheitsprofil der KM-Entnahme und der Mobilisation/Apherese korrelierten mit der bekannten Sicherheit und Verträglichkeit beider Verfahren und den Angaben in der SmPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) der Arzneimittel zur Mobilisation (G-CSF und Plerixafor). Im Bereich der entnommenen KM-Mengen wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet, die möglicherweise auf die KM-Entnahme zurückzuführen waren (das mediane Volumen betrug 35,5 ml/kg; Bereich: 15,1-56,4 ml/kg). Im integrierten Sicherheitskollektiv (n = 29) hatte ein Patient Knochenschmerzen, die als unerwünschtes Ereignis vom Grad 2 eingestuft und als mit der KM-Entnahme, jedoch nicht mit der Entnahmemenge, in Verbindung stehend betrachtet wurden. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet, die möglicherweise auf Mobilisation und Apherese zurückzuführen waren, und bei keinem der Patienten, bei denen eine Mobilisation durchgeführt wurde, traten in der Vorbehandlungsphase unerwünschte Ereignisse auf, die auf die Arzneimittel zur Mobilisation zurückzuführen sein könnten.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien in Bezug auf eine Überdosierung von Libmeldy vor.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere hämatologische Wirkstoffe, ATC-Code: A16AB21.

##### Wirkmechanismus

Bei Libmeldy handelt es sich um eine Gentherapie mit *ex vivo* genetisch veränderten autologen CD34<sup>+</sup> hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC). Autologe CD34<sup>+</sup>-HSPCs werden aus mobilisierten Blutstammzellen (mPB) gewonnen und mit einem lentiviralen Vektor (ARSA-LVV) transduziert. Dieser fügt eine oder mehrere Kopien der humanen ARSA-komplementären Desoxyribonukleinsäure (cDNA) in das Zellgenom ein, so dass genetisch veränderte Zellen in die Lage versetzt werden, das funktionelle ARSA-Enzym zu exprimieren. Bei Verabreichung an den Patienten nach einer Behandlung zur myeloablativen Konditionierung tritt eine Regeneration (Engraftment) der genetisch veränderten Zellen ein und es kommt zu einer Neubesiedelung des hämatopoetischen Kompartiments mit diesen Zellen. Eine Subpopulation der infundierten HSPCs und/oder der von ihnen abstammenden myeloischen Zellen kann durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn wandern und sich im Zentralnervensystem (ZNS) als Mikroglia oder perivaskuläre ZNS-Makrophagen und im peripheren Nervensystem (PNS) als endoneurale Makrophagen etablieren. Diese genetisch veränderten Zellen können das funktionelle ARSA-Enzym produzieren und sezernieren, das von umgebenden Zellen aufgenommen werden kann. Dieser Prozess wird als „Cross Correction“ bezeichnet und ermöglicht den Abbau oder die Verhinderung der Einlagerung schädlicher Sulfatide. Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment beim Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

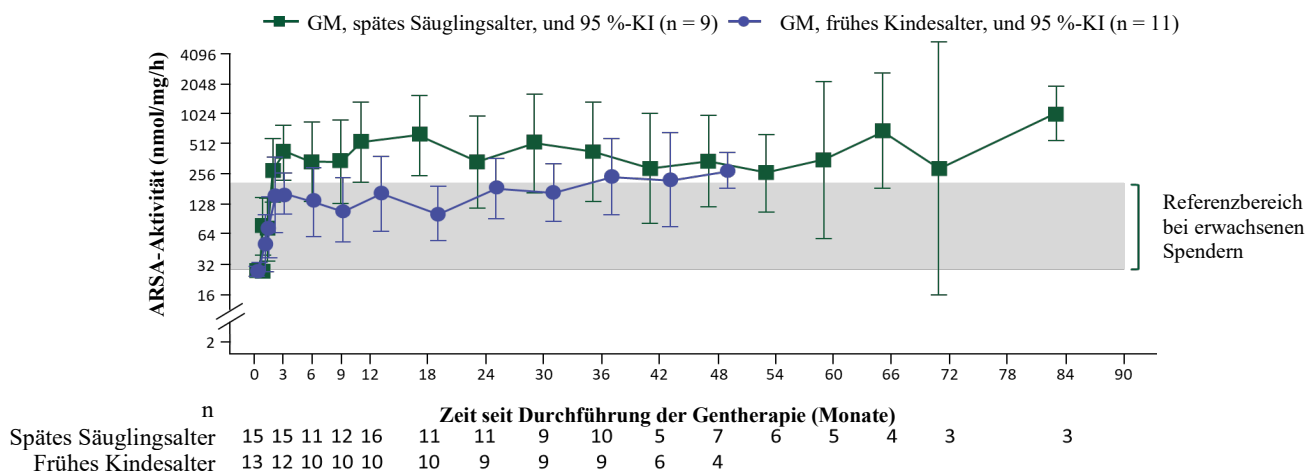
Bei allen auswertbaren Patienten wurde 1 Monat nach der Verabreichung von Libmeldy ein dauerhaftes und stabiles peripheres Engraftment genetisch veränderter Zellen festgestellt. Es wurde außerdem eine persistierende Vektorkopienzahl (VCN) in während der Nachbeobachtung aus dem Knochenmark isolierten CD34<sup>+</sup> Zellen beobachtet. Diese biologischen Befunde belegen ein anhaltendes Engraftment genkorrigierter Zellen mehrerer Abstammungslinien, was für die Unterstützung der langfristigen Bildung von ARSA und den daraus resultierenden langfristigen klinischen Nutzen wesentlich ist.

In Jahr 1 nach der Behandlung betrug der Anteil der aus KM stammenden Kolonien, die das LVV-Genom enthielten (% LV<sup>+</sup>), an der behandelten Gesamtpopulation 54,8 % (Bereich: 20,0 % bis 100 % [N=23]). Der Anteil der aus KM stammenden Kolonien mit dem LVV-Genom (% LV<sup>+</sup>) in Jahr 5 betrug 45,0 % (Bereich: 18,8 % bis 90,6 % [n = 6, 4 mit Erkrankung im späten Säuglingsalter (Late infantile, LI) und 2 mit Erkrankung im frühen Kindesalter (Early Juvenile, EJ)]), was auf ein stabiles Engraftment im Zeitverlauf in dem behandelten Kollektiv hindeutet.

Bei allen behandelten MLD-Patienten wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet, mit einer progressiven Rekonstitution der ARSA-Spiegel in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs), die 3 Monate nach der Behandlung Werte

innerhalb des normalen Referenzbereichs erreichten und während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber lagen (siehe Abbildung 1).

**Abbildung 1 ARSA-Aktivität in PBMCs im Zeitverlauf (geometrisches Mittel und 95 %-KI) nach Subtyp der Erkrankung (integriertes Wirksamkeitskollektiv; N = 29)**



Hinweis: Werte < LLQ werden dem LLQ-Wert zugerechnet. Der LLQ-Wert beträgt 25,79 nmol/mg/h. GM-Werte und 95 %-KIs werden präsentiert, wenn es mindestens 3 Patienten ohne fehlende Daten gibt. ARSA: Arylsulfatase A; KI: Konfidenzintervall; GM: geometrisches Mittel; LLQ: untere Quantifizierungsgrenze; PBMCs: mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut.

Die ARSA-Aktivität wurde auch in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) als Ersatzkompartiment für die metabolische Korrektur im Gehirn gemessen. Die ARSA-Aktivität in der Zerebrospinalflüssigkeit stieg bei allen auswertbaren Patienten bis Monat 6 nach der Behandlung von nicht nachweisbaren Mengen zum Studienbeginn auf nachweisbare Mengen und erreichte im ersten Jahr nach der Behandlung Werte im Referenzbereich. Danach blieb die zentrale Rekonstitution der enzymatischen Aktivität von ARSA innerhalb des Referenzbereichs stabil.

### Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit beruhte auf der integrierten Analyse von Ergebnissen von 29 Patienten mit früh aufgetretener MLD, die mit Libmeldy behandelt wurden, das als frische (nicht kryokonservierte) Formulierung hergestellt worden war. Diese Ergebnisse wurden bei zwanzig (20) Patienten erzielt, die in der Registrierungsstudie (Studie 201222 - eine offene, nicht randomisierte, einarmige klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie) behandelt worden waren, mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer nach der Behandlung von 4,0 Jahren (Bereich: 0,6 bis 7,5 Jahre), sowie bei neun (9) Patienten, die im Rahmen von 3 Programmen für erweiterten Zugang mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 1,5 Jahren (Bereich: 0,99 Jahre bis 2,72 Jahre) behandelt worden waren. Darüber hinaus sind nachstehend die ersten Ergebnisse von 9 Patienten zusammengefasst, die in einer weiteren Studie mit der kommerziellen (kryokonservierten) Formulierung von Libmeldy behandelt wurden (Studie 205756).

Das MLD-Krankheitsspektrum umfasst mehrere klinische Formen, welche sich hauptsächlich nach dem Alter, in dem die ersten Symptome der Krankheit auftreten, richten. In die klinische Entwicklung von Libmeldy wurden präsymptomatische Patienten mit im späten Säuglingsalter (LI) oder im frühen Kindesalter (EJ) auftretender MLD sowie frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD mit Mutationen in beiden Allelen des ARSA-Gens einbezogen, die zu einer Verringerung der ARSA-Enzymaktivität führten. „Mutationen in beiden Allelen des ARSA-Gens, die zu einer Verringerung der ARSA-Enzymaktivität führten“ bezieht sich auf Mutationen, die zu einer partiellen oder kompletten Störung der ARSA-Enzymaktivität und zu einer Einlagerung von Sulfatiden führen. Diese biallelischen Mutationen schließen häufige neutrale Mutationen aus, die in Verbindung mit ARSA-Pseudomangel-Allelen beschrieben wurden.

## *Patienten und Krankheitsmerkmale*

Die MLD-Formen (Varianten) wurden durch das Vorhandensein der folgenden Kriterien während der klinischen Entwicklung definiert:

- Spätes Säuglingsalter (LI): Alter bei Symptombeginn des/der älteren Geschwister(s)  $\leq 30$  Monate und/oder 2 mutierte Nullallele (0) der ARSA und/oder periphere Neuropathie in einer Elektroneurographie(ENG)-Untersuchung.
  - Frühes Kindesalter (EJ): Alter bei Symptombeginn (des Patienten oder des älteren Geschwisters) 30 Monate bis  $< 7$  Jahre und/oder 1 mutiertes Nullallel (0) und 1 mutiertes Allel mit Restfunktion (R) der ARSA und/oder periphere Neuropathie in einer ENG-Untersuchung.
- In der vorstehenden Definition bezieht sich Nullallel (0) bzw. Allel mit Restfunktion (R) auf bekannte oder neuartige Mutationen.

Der symptomatische Status der Patienten war folgenderweise definiert:

- Prä-symptomatisch: Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die klinischen Studien waren Patienten mit der LI- oder EJ-Form ohne neurologische Beeinträchtigung (krankheitsbedingte Symptome), mit oder ohne Anzeichen der Erkrankung bei der Untersuchung mit technischen Hilfsmitteln, d. h. Elektroneurographie (ENG) und Magnetresonanz-Computertomographie (MRT) des Gehirns.

Auf der Grundlage einer Analyse der Baseline-Charakteristika von präsymptomatischen LI- und EJ-Patienten, die im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms behandelt wurden, wurde die Definition des präsymptomatischen Status weiter präzisiert, um den Behandlungsnutzen zu maximieren.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Analyse sollte die Behandlung eines präsymptomatischen Patienten mit Libmeldy in Betracht gezogen werden:

- bei Patienten mit der LI-Form der Krankheit: es darf keine Verzögerung der Fähigkeit, unabhängig stehen zu können, und der Fähigkeit, ohne Hilfe gehen zu können, in Verbindung mit abnormalen Anzeichen bei der neurologischen Bewertung vorliegen.
- bei Patienten mit der EJ-Form der Krankheit: wenn keine neurologischen Anzeichen oder Symptome der Erkrankung vorliegen, die zu einer kognitiven, motorischen oder verhaltensbezogenen funktionellen Beeinträchtigung oder Verschlechterung führen (belegt durch eine neurologische Untersuchung, eine Einschätzung der grobmotorischen Funktion und/oder durch altersentsprechende neuropsychologische Untersuchungen).

- Frühsymptomatisch: Frühsymptomatische EJ-Patienten erfüllten die folgenden 2 Kriterien zum Zeitpunkt der Aufnahme in die klinischen Studien: Intelligenzquotient (IQ)  $\geq 70$  und die Fähigkeit,  $\geq 10$  Schritte ohne äußere Hilfe zu gehen.

Auf der Grundlage der Analyse klinisch relevanter Vorteile für die motorischen und kognitiven Funktionen wurde die Wirksamkeit nur bei Patienten aufgezeigt, die vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zu einem Zeitpunkt behandelt wurden, als sie noch in der Lage waren, ohne äußere Hilfe zu gehen.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sollte die Behandlung eines Patienten mit einer frühsymptomatischen EJ-Form der Erkrankung mit Libmeldy in Betracht gezogen werden:

- Wenn dieser Patient in der Lage ist, unabhängig zu gehen, was bedeutet, dass der GMFC-MLD-Score des Patienten  $\leq 1$  ist, und
- wenn die kognitive Funktion des Patienten sich noch nicht verschlechtert hat, was bedeutet, dass der IQ des Patienten bei  $\geq 85$  liegt.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die klinischen Studien waren von den 29 Patienten mit früh manifestierender MLD 20 präsymptomatisch und 9 frühsymptomatisch. Bei 16 Patienten war LI-MLD

und bei 13 EJ-MLD diagnostiziert worden. Alle LI-Patienten und einige EJ-Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden identifiziert, nachdem ein älteres Geschwister Symptome entwickelt und eine MLD-Diagnose erhalten hatte, was dazu geführt hatte, dass auch andere Familienmitglieder getestet wurden.

**Tabelle 3 Zusammenfassung der demografischen Merkmale nach Symptomstatus zum Zeitpunkt der Gentherapie und nach Subtyp der Erkrankung (integriertes Wirksamkeitskollektiv)**

	Präsymptomatische Patienten		Frühsymptomatische Patienten	
	Untergruppe mit im späten Säuglingsalter manifestierender Form (N = 15)	Untergruppe mit im frühen Kindesalter manifestierender Form (N = 5)	Untergruppe mit im späten Säuglingsalter manifestierender Form (N = 1)	Untergruppe mit im frühen Kindesalter manifestierender Form (N = 8)
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
Weiblich	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Männlich	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Alter zum Zeitpunkt der GT in Monaten</b>				
Median	13,1	48,9	23,3	77,9
Min	7,6	11,4	23,3	38,8
Max	17,8	66,8	23,3	139,9

### *Mobilisation und Apherese*

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurde allen (zehn) Patienten, bei denen die Entscheidung getroffen wurde, mPB als Ausgangsmaterial zu verwenden – und keine KM-Entnahme durchzuführen –, G-CSF (10–12,5 µg/kg/Tag) verabreicht, um CD34<sup>+</sup> Zellen vor dem Aphereseverfahren zu mobilisieren. Ab Tag 3 der G-CSF-Verabreichung wurde bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Indikation abhängig von den Leukozyten und der CD34<sup>+</sup> Zellzahl im peripheren Blut des Patienten einmal täglich ein zusätzliches Mobilisierungsmittel, Plerixafor (0,24 mg/kg, subkutan), verabreicht. Sobald die Anzahl der CD34<sup>+</sup> Zellen eine angemessene Höhe erreicht hatte, wurde eine Apherese nach Standardverfahrensweisen durchgeführt.

Wenn die gewünschte Anzahl der entnommenen CD34<sup>+</sup> Zellen zur Herstellung von Libmeldy und zur Bereitstellung des Backup-Transplantats nicht mit einer einzigen Apherese erreicht wurde, wurde ein zweites Verfahren durchgeführt. Allen Patienten wurde die Mindestanzahl von CD34<sup>+</sup> Zellen zur Herstellung von Libmeldy (8 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg) mit 1 Mobilisationszyklus und 1 oder 2 Apheresen entnommen.

### *Konditionierung vor der Behandlung*

Alle Patienten erhielten vor der Behandlung mit Libmeldy eine systemische Konditionierung mit Busulfan.

Dreizehn Patienten (45 %) erhielten eine sub-myeloablative Konditionierung (SMAC), definiert als kumulativer AUC-Zielwert von 67 200  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ . Sechzehn Patienten (55 %) erhielten eine myeloablative Konditionierung (MAC), definiert als kumulativer AUC-Zielwert von 85 000  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ .

Für die SMAC erhielten die Patienten insgesamt 14 Dosen Busulfan (je nach dem Körpergewicht des Patienten) als 2-stündige i.v. Infusion, die von Tag -4 bis Tag -1 alle 6 Stunden verabreicht wurde. Die Plasmakonzentration von Busulfan wurde durch serielle Entnahme von Proben zur Bestimmung der Pharmakokinetik überwacht und unter Heranziehung eines AUC-Zieldosiswerts von 4 800  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  (Bereich: 4 200 bis 5 600  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ), der einem erwarteten kumulativen AUC-Gesamtwert von 67 200  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  (Bereich 58 800 bis 78 400  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ) entspricht, angepasst. Die durchschnittliche kumulative AUC bei Patienten, die eine SMAC erhielten, war höher als erwartet, blieb aber im Zielbereich (geometrisches Mittel 71 923,53 [95 %-KI: 68 751,04; 75 242,41]).

Für die MAC-Behandlung erhielten die Patienten insgesamt 4 Dosen von Busulfan, wobei die Dosierung auf die Körperoberfläche und das Alter der Patienten abgestimmt war (80  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{Dosis}$ , wenn  $\leq 1$  Jahr alt; 120  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{Dosis}$ , wenn  $> 1$  Jahr alt). Die Gabe erfolgte als 3-stündige i.v. Infusion alle 20 bis 24 Stunden von Tag -4 bis Tag -1. Die Plasmakonzentration von Busulfan wurde durch serielle Entnahme von Proben zur Bestimmung der Pharmakokinetik überwacht und unter Heranziehung eines kumulativen AUC-Gesamtzielwerts von 85 000  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  (Bereich: 76 500 bis 93 500  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ) angepasst.

Teilgruppenanalysen nach Konditionierungsbehandlung, d. h. Vergleiche der Teilgruppen von Patienten mit MAC bzw. SMAC, ergaben keine feststellbaren Unterschiede hinsichtlich des Grades des Engraftments transduzierter Zellen oder der ARSA-Enzymaktivität (in Gesamt-PBMCs und aus dem KM stammenden mononukleären Zellen). Darüber hinaus erwiesen sich die Sicherheitsprofile der beiden Behandlungen als vergleichbar.

Daher liegt die Entscheidung, das MAC- oder SMAC-Regime für die Konditionierung vor der Behandlung zu verwenden, im Ermessen des behandelnden Arztes, wobei die klinischen Charakteristika des Patienten wie beispielsweise unter anderem das Alter, die Leberfunktion, die Frühreife und das Vorliegen einer Thrombophilie zu berücksichtigen sind.

Während der klinischen Entwicklung war entsprechend den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung eine Prophylaxe gegen Venenverschlusskrankheit (VOD) und damit verbundene Komplikationen aufgrund einer Endothelverletzung mit Ursodesoxycholsäure oder Defibrotid erforderlich.

#### *Infusion von Libmeldy*

Alle Patienten (N = 29) erhielten das Arzneimittel mit einer mittleren (min, max) Zelldosis von  $10,81 \times 10^6$  (4,2; 25,9)  $\text{CD}34^+$  Zellen/kg als intravenöse Infusion.

#### *Integrierte Wirksamkeitsergebnisse (N=29)*

Die primären Wirksamkeitseindpunkte waren:

- Index der grobmotorischen Funktion (GMFM): Verbesserung des GMFM-Gesamtscores bei behandelten Patienten um  $> 10\%$  verglichen mit den GMFM-Scores im altersgematchten, unbehandelten, historischen MLD-Kontrollkollektiv (d. h. TIGET-Studie des natürlichen Verlaufs [NHx]) bei Beurteilung in Jahr 2 nach der Behandlung (siehe Tabelle 4), und
- ARSA-Aktivität: Eine signifikante ( $\geq 2$  Std.-Abw.) Steigerung der ARSA-Restaktivität verglichen mit den Werten vor der Behandlung, gemessen in mononukleären Zellen im peripheren Blut (P BMC) in Jahr 2 nach der Behandlung (siehe „Pharmakodynamische Wirkungen“, Abbildung 1 und Tabelle 5).



Patienten mit früh manifestierender MLD, die vor dem Einsetzen eindeutiger Symptome behandelt wurden, zeigten eine normale motorische Entwicklung, eine Stabilisation oder einen Aufschub der Geschwindigkeit des Fortschreitens der motorischen Funktionsstörung bei Messung anhand des GMFM-Gesamtscores (%) (siehe Tabelle 4).

Unter Heranziehung eines ANCOVA-Modells mit Berichtigung nach Alter bei der GMFM-Untersuchung und bei der Behandlung ergab sich ein mittlerer Unterschied zwischen behandelten, präsymptomatischen LI-Patienten und altersgematchten unbehandelten LI-Patienten aus der NHx-Studie von 71,0 % in Jahr 2 und von 79,8 % in Jahr 3. Entsprechend betrug der mittlere Unterschied zwischen behandelten, präsymptomatischen EJ-Patienten und altersgematchten unbehandelten EJ-Patienten 52,4 % in Jahr 2 und 74,9 % in Jahr 3. Diese Behandlungsunterschiede waren zugunsten von Libmeldy statistisch signifikant ( $p \leq 0,008$ ).

Es wurde ein klarer, jedoch statistisch nicht signifikanter, Unterschied in Bezug auf den GMFM-Score zwischen behandelten, frühsymptomatischen EJ-Patienten und altersgematchten unbehandelten EJ-Patienten festgestellt (28,7 % in Jahr 2;  $p = 0,350$  und 43,9 % in Jahr 3;  $p = 0,054$ ).

**Tabelle 4** GMFM-Gesamtscore (%) in Jahr 2 und Jahr 3 bei präsymptomatischen und frühsymptomatischen Patienten (Untergruppen mit der im späten Säuglingsalter auftretenden Form bzw. der im frühen Kindesalter auftretenden Form) im Vergleich zu altersgematchten Daten aus einer Studie zum natürlichen Verlauf (integriertes Wirksamkeitskollektiv).

	Angepasster mittlerer GMFM-Gesamtscore		Mittlerer Behandlungsunterschied in Bezug auf den GMFM-Score zwischen behandelten Patienten und altersgematchten unbehandelten Patienten aus einer Studie zum natürlichen Verlauf	
	Behandelte Patienten	Unbehandelte Patienten mit natürlichem Verlauf		
<b>Präsymptomatische Patienten</b>	<b>Spätes Säuglingsalter</b>			
	<b>Jahr 2*</b>	79,5 % (n=10)	8,4 % (n=8)	71,0 % (95 %-KI: 60,4 – 81,7); $p < 0,001$
	<b>Jahr 3</b>	82,6 % (n=9)	2,8 % (n=9)	79,8 % (95 %-KI: 66,2 – 93,3); $p < 0,001$
	<b>Frühes Kindesalter</b>			
	<b>Jahr 2*</b>	96,7 % (n=4)	44,3 % (n=8)	52,4 % (95 %-KI: 25,1 – 79,6); $p = 0,008$
	<b>Jahr 3</b>	93,2 % (n=4)	18,2 % (n=9)	74,9 % (95 %-KI: 50,8 – 99,1); $p < 0,001$
<b>Frühsymptomatische Patienten</b>	<b>Frühes Kindesalter</b>			
	<b>Jahr 2*</b>	60,7 % (n=6)	31,9 % (n=10)	28,7 % (95 %-KI: -14,1 – 71,5); $p=0,350$
	<b>Jahr 3</b>	59,8 % (n=6)	15,9 % (n=10)	43,9 % (95 %-KI: 9,2 – 78,5); $p = 0,054$

\* Der Index der grobmotorischen Funktion zwei Jahre nach der Behandlung war einer der primären Endpunkte der klinischen Zulassungsstudie. Hinweis: Kovarianzanalyse unter Berichtigung nach Behandlung und Alter. Die p-Werte stammen aus einem zweiseitigen Test der Hypothese eines Unterschieds von 5 %, wobei ein Unterschied von 10 % die Nullhypothese darstellte. KI: Konfidenzintervall; EJ: Early Juvenile (im frühen Kindesalter auftretend); GMFM: Index der grobmotorischen Funktion; LI: Late Infantile (im späten Säuglingsalter auftretend); MLD: metachromatische Leukodystrophie.

Die Verschlechterung der grobmotorischen Funktion wurde ab der Manifestation der Erkrankung bei EJ-Patienten beurteilt, die zum Zeitpunkt der Gentherapie frühsymptomatisch waren. Vier Jahre nach der Manifestation der Erkrankung betrug der geschätzte Anteil der Patienten, die noch am Leben und in der Lage waren, sich fortzubewegen und ohne Unterstützung zu sitzen (GMFC-MLD Level 5 oder

höher), in der behandelten Gruppe 62,5 % gegenüber 26,3 % in der unbehandelten Gruppe, was einen Aufschub des Fortschreitens der Erkrankung nach Behandlung mit Libmeldy darstellt.

In Jahr 2 nach der Behandlung wurde außerdem im Vergleich zur Baseline vor der Behandlung sowohl bei präsymptomatischen als auch bei frühsymptomatischen Patienten ein statistisch signifikanter Anstieg der ARSA-Aktivität in PBMCs festgestellt (20,0-facher Anstieg;  $p < 0,001$ , bzw. 4,2-facher Anstieg;  $p = 0,004$ ) (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5 In PBMCs gemessene ARSA-Aktivität (geometrisches Mittel) zur Baseline und in Jahr 2 nach der Behandlung bei präsymptomatischen und frühsymptomatischen Patienten (integriertes Wirksamkeitskollektiv).**

	Geometrisches Mittel (% interindividueller VK) der ARSA-Aktivität in PBMCs		Anstieg von der Baseline bis Jahr 2 *
	Baseline	Jahr 2	
<b>Präsymptomatisch</b>	26,923 (16,72) (n = 19)	339,736 (270,85) (n = 14)	20,0 (95 %-KI: 9,0; 44,0) $p < 0,001$
<b>Frühsymptomatisch</b>	26,025 (2,72) (n = 9)	134,056 (55,94) (n = 6)	4,2 (95 %-KI: 1,6; 11,2) $p = 0,004$

\* Verhältnis der berichtigten Mittelwerte der Daten auf einer Logarithmusskala aus einem Mischmodell für Wiederholungsmessungen, Berichtigung nach Besuch, Baseline, Baseline nach Besuchsinteraktion, Subtyp der Erkrankung und Subtyp der Erkrankung nach Besuchsinteraktion.

Ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der integrierten Wirksamkeitsanalyse war die Messung des IQ über 55 nach der Behandlung mit Libmeldy, dem Schwellenwert für mittelschwere geistige Behinderung (DSM-IV), mithilfe neuropsychologischer Tests. Messungen des Intelligenzquotienten/Entwicklungsquotienten (IQ/DQ), d. h. der kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten, ergänzen die GMFM-Ergebnisse und bestätigen, dass das hochgradige Engraftment und die enzymatische Rekonstitution zu relevanten Behandlungseffekten in Bezug auf wichtige Symptomdomänen bei MLD-Patienten führen.

In der LI-Untergruppe (alle bis auf eine Ausnahme waren zum Zeitpunkt der Behandlung präsymptomatisch) hatten 12 von 15 beurteilten Patienten während der gesamten Nachbeobachtung einen relativ konstanten IQ/DQ im normalen Bereich (IQ/DQ-Wert von 100 +/- St.-Abw. von 15). Alle bis auf 2 dieser Patienten (einer präsymptomatisch, einer frühsymptomatisch) lagen kontinuierlich über dem Schwellenwert für schwere geistige Behinderung (IQ/DQ > 55) in einem chronologischen Alter, in dem alle 14 unbehandelten NHx-Patienten mit neuropsychologischer Beurteilung Anzeichen einer schweren kognitiven Beeinträchtigung (d. h. IQ/DQ unter 55 und nahe 0) aufwiesen.

Von den 10 überlebenden EJ-Patienten wiesen alle 4 präsymptomatischen Patienten und 4 der 6 frühsymptomatischen Patienten während der gesamten Nachbeobachtung einen normalen IQ/DQ auf. Im Gegensatz dazu lagen bei 11 von 12 NHx-Patienten mit neuropsychologischer Beurteilung im Rahmen der Nachbeobachtung Zeichen für eine schwere kognitive Beeinträchtigung vor.

Zum Zeitpunkt der integrierten Datenanalyse, d. h. nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,035 Jahren nach der Behandlung (Bereich 0,99 bis 7,51), war keiner der 16 Patienten in der Untergruppe der behandelten LI-Patienten, von denen alle außer einem zum Zeitpunkt der Behandlung präsymptomatisch gewesen waren, verstorben (Gesamtüberleben 100 %). Vier präsymptomatische LI-Patienten waren 6 oder mehr Jahre nach der Behandlung noch am Leben, und 2 präsymptomatische LI-Patienten waren 7 oder mehr Jahre nach der Behandlung noch am Leben. Im Vergleich dazu waren zum Zeitpunkt der Analyse 12 von 19 (63,2 %) unbehandelten LI-Patienten in der NHx-Studie verstorben.

In den Gruppen der behandelten und unbehandelten EJ-Patienten wurde im Rahmen einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,49 Jahren nach der Behandlung (Bereich 0,64 bis 6,55) ein vergleichbares Gesamtüberleben festgestellt. Einer von 5 (20 %) EJ-Patienten, die im präsymptomatischen Stadium behandelt wurden, starb infolge eines zerebralen ischämischen Infarkts, der als nicht mit Libmeldy in Zusammenhang stehend erachtet wurde. Bei den 8 (25,0 %) EJ-

Patienten, die im frühsymptomatischen Stadium behandelt wurden, gab es 2 Todesfälle, beide infolge des Fortschreitens der Erkrankung, die ebenfalls als nicht als mit der Libmeldy-Behandlung in Zusammenhang stehend erachtet wurden. In der NHx-Studie waren zum Zeitpunkt der Analyse 3 von 12 (25 %) unbehandelten EJ-Patienten verstorben.

Eine Sensitivitätsanalyse zur Identifizierung klinischer Faktoren, die den Grad des Nutzens der Behandlung mit Libmeldy beeinflusst haben könnten und die empfohlene Anwendung der Behandlung optimieren könnten, ergab 4 Fälle von Behandlungsversagen:

- Ein LI-Patient entwickelte zwischen dem Screening und der Verabreichung von Libmeldy erkrankungsbedingte Symptome und wurde als zum Zeitpunkt der Behandlung symptomatisch betrachtet. Das Fortschreiten der Erkrankung bei diesem Patienten nach der Behandlung war sowohl hinsichtlich der kognitiven Funktion als auch der motorischen Entwicklung mit der Situation bei unbehandelten NHx-Patienten vergleichbar.
- Drei frühsymptomatische EJ-Patienten, die mit Libmeldy behandelt wurden, wiesen eine Verschlechterung der motorischen und kognitiven Funktionen auf, die mit der bei unbehandelten NHx-Patienten vergleichbar war. Zwei dieser Patienten verstarben infolge des Fortschreitens der Erkrankung. Zwei der drei Patienten hatten zum Behandlungszeitpunkt einen IQ < 85 (82 und 58). Bei zwei der drei Patienten trat zwischen dem Screening und den Baseline-Burteilungen (Beginn der Konditionierungsbehandlung) eine Verschlechterung ein.

#### *Studie 205756 (kryokonservierte, kommerzielle Formulierung)*

Studie 205756 ist eine offene einarmige Studie zur Untersuchung der kryokonservierten, kommerziellen Formulierung von Libmeldy bei der Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI-MLD und prä- und frühsymptomatischer Patienten mit EJ-MLD. Der bei den ersten 9 Patienten in Studie 205756 verwendete Zelldosisbereich ( $10,45\text{--}30,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg) liegt in der Nähe des bei den mit der frischen (Prüf-)Formulierung des Medikaments behandelten Patienten verwendeten Bereichs ( $4,2\text{--}25,9 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg).

Zum Zeitpunkt des Datenstichtags waren 6 Patienten (3 mit LI, 3 mit EJ) behandelt worden, die zum Behandlungszeitpunkt alle präsymptomatisch waren, bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 0,87 Jahren (Bereich: 0,0 bis 1,47 Jahre). Vorläufige Wirksamkeitsdaten zeigen, dass der Grad des Engraftments, die Vektorkopienzahl, die ARSA-Aktivität in PBMCs und in der Zerebrospinalflüssigkeit zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Genterapie innerhalb des Bereichs lagen, der in der integrierten Datenanalyse der mit der frischen Formulierung von Libmeldy behandelten Patienten ermittelt wurde.

Vorläufige Sicherheitsdaten zeigen, dass Libmeldy gut vertragen wurde. Das in dieser Studie mit der kryokonservierten Formulierung beobachtete Sicherheitsprofil stimmt hinsichtlich der Art, des Zeitpunkts des Auftretens und der Häufigkeit der berichteten unerwünschten Ereignisse mit dem bei Patienten überein, die mit der frischen Formulierung behandelt wurden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Libmeldy wurde bei Säuglingen und Kindern in einem Altersbereich zwischen 7,6 Monaten und 11,6 Jahren untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Libmeldy in der Untergruppe der pädiatrischen Patienten mit der im späten Kindesalter auftretenden Form der metachromatischen Leukodystrophie (d. h. MLD-Patienten im Alter zwischen 7 und unter 17 Jahren zum Zeitpunkt der Manifestation der Krankheit) zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Angaben zur pädiatrischen Anwendung).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Libmeldy ist ein genterapeutisches Arzneimittel, das aus autologen, *ex vivo* genetisch veränderten Zellen besteht. Aufgrund der Art von Libmeldy sind konventionelle Untersuchungen zu Pharmakokinetik, Resorption, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar. Die Biodistribution

von Libmeldy wurde hingegen untersucht, und die Verteilung in hämatopoetische Gewebe und Zielorgane der Erkrankung (einschließlich des Gehirns) wurde nachgewiesen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Aufgrund der Art von Libmeldy war eine standardmäßige toxikologische Beurteilung nicht durchführbar, und es wurden keine konventionellen Studien zu Mutagenität, Karzinogenität sowie Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität durchgeführt.

Die Pharmakologie, Toxikologie und Genotoxizität von Libmeldy wurden *in vitro* und *in vivo* untersucht. Vor und nach der Transplantation wurden Integrationsstellenanalysen (ISA) von Maus-Knochenmarkzellen ohne Expression von Zellabstammungslinienmarkern („Lineage negative“ bzw. Lin<sup>-</sup>) und humanen CD34<sup>+</sup> Zellen, die mit ARSA-LVV transduziert waren, durchgeführt und ließen keine gehäufte Insertion in Gene, die mit Krebs im Zusammenhang stehen, oder in deren Nähe und keine klonale Dominanz erkennen. Ein mit ARSA-LVV verwandter Prototyp eines lentiviralen Vektors induzierte keine *In-vitro*-Transformation und kein anhaltendes Wachstum von transduzierten Lin<sup>-</sup>-Knochenmarkzellen von Wildtyp-Mäusen aufgrund einer Insertionstransformation. Lin<sup>-</sup>-Knochenmarkzellen von Cdkn2a<sup>-/-</sup>-Mäusen, eines Stamms mit Anfälligkeit für durch Insertionsmutagenese durch Gamma-Retroviren ausgelösten Krebs, die mit demselben lentiviralen Prototypvektor transduziert waren, zeigten nach Transplantation in Wildtyp-Mäuse kein genotoxisches Potential.

Studien zur Toxizität und Onkogenese (Tumorigenität) wurden in einem Mausmodell für MLD durchgeführt. Es ergaben sich keine Hinweise auf Toxizität aufgrund einer ARSA-Überexpression und kein abnormales oder malignes Wachstum von transplantierten Zellen oder hämatopoetischen Tumoren im Zusammenhang mit der Integration von ARSA-LVV. Die Überexpression von ARSA in humanen HSPCs und in ARSA-Tg-Mäusen hatte keine Auswirkungen auf die Aktivierung anderer vom Sulfatase-Aktivator SUMF-1 abhängiger Sulfatasen und auf die Proliferations- und Differenzierungskapazität transduzierter Zellen und induzierte keine Toxizität oder Funktionsstörung bei den ARSA-Tg-Mäusen.

In zusätzlichen Studien mit humanen CD34<sup>+</sup> Zellen, die mit ARSA-LVV transduziert und immundefizienten Mäusen nach Myeloablation verabreicht wurde, waren keine Toxizität, keine Vektormobilisierung und keine Bystander-Transduktion männlicher Gonaden zu erkennen. In molekularen Tests wurde kein replikationsfähiges Lentivirus (RCL) nachgewiesen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Sonstige Bestandteile**

Dimethylsulfoxid  
Natriumchlorid  
Humanalbumin

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

6 Monate.

Nach dem Auftauen: maximal 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C).

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Der/die Infusionsbeutel ist/sind in der Metallkassette/den Metallkassetten aufzubewahren.

Libmeldy ist in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei  $< -130\text{ °C}$  zu lagern und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Bezüglich der Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

50-ml-Infusionsbeutel aus Ethylvinylacetat (EVA) mit zwei verfügbaren Stechdorn-Ports in einem EVA-Außenbeutel in einer Metallkassette.

Libmeldy wird in einem Kryoversandbehälter, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für jeweils einen Patienten bestimmt sind, vom Herstellungsort zum Lager des Behandlungszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel Libmeldy.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

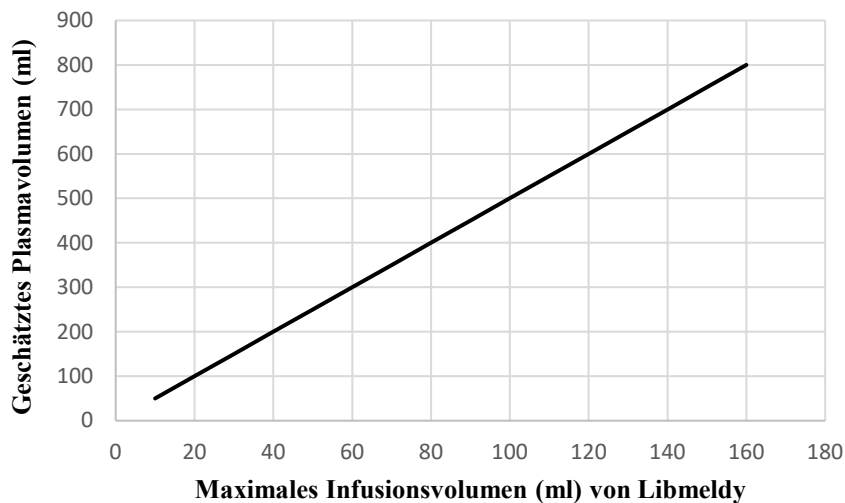
### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

- Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen müssen daher bei der Handhabung von Libmeldy angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.
- Libmeldy muss durchgehend bei  $< -130\text{ °C}$  aufbewahrt werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

### Definition der anzuwendenden Dosis

- Unter Berücksichtigung der Angaben zur Dosierung in Abschnitt 4.2 sollten die zu infundierende Dosis und die Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel (d. h. die „zugeführte Dosis“, berechnet auf Basis des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Zellentnahme) auf der Grundlage der Gesamtzahl der bereitgestellten CD34<sup>+</sup> Zellen, die auf dem Chargeninformationsblatt angegeben ist, festgelegt werden. Im Zusammenhang mit der zu verabreichenden Libmeldy-Dosis sollten auch das Gewicht des Patienten zum Behandlungszeitpunkt und die Tatsache berücksichtigt werden, dass jeder verwendete Beutel vollständig infundiert werden sollte.
- Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen. Wenn für die zu infundierende Dosis mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte vor der Infusion sichergestellt werden, dass das zu infundierende Arzneimittelvolumen mit dem empfohlenen Grenzwert für DMSO vereinbar ist, d. h. das Gesamtvolumen des verabreichten DMSO sollte bei  $< 1\%$  des geschätzten Plasmavolumens des Patienten bleiben. Daher sollte das maximal zu verabreichende Libmeldy-Volumen  $< 20\%$  des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.
- Das folgende Diagramm dient als Referenz, um das maximale Volumen von Libmeldy zu bestimmen, das einem Patienten auf der Grundlage seines geschätzten Plasmavolumens infundiert werden kann.

**Abbildung 2 Richtlinie bezüglich des DMSO-Sicherheitsgrenzwerts: Die maximale zu infundierende Menge von Libmeldy sollte < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.**



#### Vorbereitung vor der Anwendung

- Ein Patient kann mehrere Infusionsbeutel erhalten. Jeder Infusionsbeutel befindet sich in einem Außenbeutel, der sich wiederum in einer Metallkassette befindet.
- Die Infusionsbeutel sind in der Metallkassette/den Metallkassetten in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei < -130 °C aufzubewahren, bis sie aufgetaut und für die Infusion verwendet werden.
- Es sind alle Infusionsbeutel zu dokumentieren, und anhand des beiliegenden Chargeninformationsblatts ist zu bestätigen, dass das Verfallsdatum der Infusionsbeutel nicht abgelaufen ist.
- Zum Spülen des Schlauchs vor der Infusion und zum Spülen des Infusionsbeutels und des Schlauchs nach der Infusion sollte eine sterile Lösung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid für Injektionszwecke bereitstehen.

#### Vor dem Auftauen durchzuführende Überprüfungen

- Die Metallkassette erst dann aus der kryogenen Aufbewahrung nehmen bzw. Libmeldy erst dann auftauen, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Der Zeitpunkt des Auftauens des/der Infusionsbeutel mit Libmeldy und der Zeitpunkt der Infusion sind entsprechend aufeinander abzustimmen. Der Zeitpunkt der Infusion ist vorab zu bestätigen. Die Startzeit für das Auftauen ist so abzustimmen, dass die Behandlung für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist.
- Die Metallkassette öffnen und den Außenbeutel und den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Anzeichen von Beschädigungen überprüfen. Wenn ein Infusionsbeutel beschädigt ist, sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfällen von Humanmaterial zu befolgen, und Orchard Therapeutics ist unverzüglich zu benachrichtigen.
- Vor dem Auftauen von Libmeldy ist zu prüfen, ob die Identität des Patienten mit den individuellen Patienteninformationen übereinstimmt, die auf den Verpackungsetiketten und auf dem zugehörigen Chargeninformationsblatt angegeben sind. Libmeldy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Libmeldy darf nicht aufgetaut bzw. infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel und die Identität des zu behandelnden Patienten nicht übereinstimmen.

## Auftauen

- Nach vorsichtiger Entnahme aus der Metallkassette wird der Infusionsbeutel in seinem versiegelten Außenbeutel bei 37 °C in einer kontrollierten Auftauvorrichtung aufgetaut, bis sich kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel befindet.
- Sobald der Auftauvorgang abgeschlossen ist, ist der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung zu nehmen.
- Den Außenbeutel vorsichtig öffnen, um den Infusionsbeutel zu entnehmen. Diesen bis zur Infusion bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) aufbewahren.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig massieren, um die Zellen zu resuspendieren. Der Inhalt des Infusionsbeutels sollte auf Vorhandensein etwaiger verbliebener sichtbarer Zellklumpen geprüft werden. Kleine Klumpen von zellulärem Material sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen dispergiert werden. Den Beutel nicht schütteln.
- Der Infusionsbeutel darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem anderen Medium resuspendiert werden, und es darf auch nichts aus dem Infusionsbeutel entnommen werden.
- Libmeldy darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung zu einer Inaktivierung des Produkts führen könnte.
- Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis des Patienten vorgesehen ist, sollte der nächste Beutel erst dann aufgetaut werden, wenn der Inhalt des vorhergehenden Beutels vollständig infundiert worden ist.

## Anwendung

- Libmeldy sollte nach den in der die Behandlung durchführenden Einrichtung üblichen Vorgehensweisen für Zelltherapieprodukte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.
- Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist.
- Jeder Beutel sollte innerhalb von 2 Stunden nach dem Auftauen, einschließlich etwaiger Unterbrechungen der Infusion, durch Einwirkung der Schwerkraft infundiert werden, um eine maximale Viabilität des Produkts zu gewährleisten.
- Die Infusionsrate beträgt maximal 5 ml/kg/h, und der Inhalt jedes Beutels sollte innerhalb von ungefähr 30 Minuten infundiert werden.
- Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte pro Stunde nur ein Beutel infundiert werden.
- Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter genauer Beobachtung bleiben. Nach der Infusion sollte bis zu 3 Stunden lang eine Überwachung der Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) stattfinden und der Patient sollte hinsichtlich des Auftretens von Symptomen unter Beobachtung gehalten werden.
- Am Ende der Infusion sind alle im Infusionsbeutel und in daran angeschlossenen Schläuchen verbliebenen Restmengen von Libmeldy mit 9 mg/ml Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke herauszuspülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden. Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen.

## Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

- Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Libmeldy in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

## Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

- Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Libmeldy in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sollte nach den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Humanmaterial als potenziell infektiöser Abfall behandelt und entsorgt werden.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/20/1493/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 17. Dezember 2020

#### **10. STAND DER INFORMATION**



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Libmeldy in jedem Mitgliedstaat stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Informationsprogramms und Programms zur kontrollierten Abgabe mit der nationalen zuständigen Behörde ab.

Das Informationsprogramm und Programm zur kontrollierten Abgabe zielt darauf ab, Auskünfte über die sichere Anwendung von Libmeldy bereitzustellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in sämtlichen Mitgliedstaaten, in denen Libmeldy in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und alle Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie Libmeldy verschreiben, abgeben und/oder anwenden, Zugang zu den folgenden Informationspaketen haben oder diese bereitgestellt bekommen:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterialien für Patienten

Das **Schulungsmaterial für Ärzte** muss Folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Leitfaden zur Handhabung und Art der Anwendung.

**• Der Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen** muss folgende wesentlichen Elemente enthalten:

- Warnung, dass theoretisch die Möglichkeit besteht, dass die Behandlung mit Libmeldy mit dem Risiko einer Insertionsmutagenese verbunden ist, die möglicherweise zur Entwicklung eines Malignoms führt. Alle Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer onkogenen Transformation, Leukämie oder eines Lymphoms überwacht werden. Sie über die Symptome und Anzeichen von Leukämie oder Lymphom zu informieren und anzuweisen, sofort einen Arzt aufsuchen, wenn eines der Symptome auftritt.
- Warnung vor einer verzögerten Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten und Richtlinien zu deren Management.
- Warnung vor dem Auftreten von Anti-ARSA-Antikörpern und Richtlinien zu deren Management.
- Warnung vor dem potenziellen Risiko eines Scheiterns des Engraftment und der Notwendigkeit einer Überwachung der Patienten.
- Informationen über die Studie LongTERM-MLD und deren Zweck und Ablauf

- Empfehlungen zu den wichtigsten Gesichtspunkten, die mit den Patienten und/oder Betreuern im Zusammenhang mit Libmeldy zu besprechen sind:
  - Mögliche Risiken einer Behandlung mit Libmeldy
  - Anzeichen eines Malignoms, z. B. Leukämie/Lymphom, und welche Maßnahmen zu ergreifen sind
  - Inhalt des Leitfadens für Patienten und Eltern/Betreuer
  - Hinweis darauf, dass der Patientenpass stets mitzuführen und jedem Angehörigem eines Gesundheitsberufs vorzuzeigen ist
  - Die Bedeutung einer regelmäßigen Überwachung und Langzeitnachbeobachtung.
- Bereitstellung von Kontaktdaten zur Meldung aller vermuteten Nebenwirkungen und zur Angabe der individuellen Chargennummer des Arzneimittels, die auf dem Patientenpass vermerkt ist.

• **Der Leitfaden zur Handhabung und zur Art der Anwendung des Arzneimittels für Angehörige von Gesundheitsberufen** muss folgende wichtigen Informationen enthalten:

- Hinweis darauf, dass Libmeldy in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) verabreicht werden muss.
- Anweisungen in Bezug auf die zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung von Libmeldy.
- Anweisungen zur Entgegennahme und Aufbewahrung von Libmeldy.
- Anweisungen zur Überprüfung von Libmeldy vor der Verabreichung.
- Anweisungen zum Auftauen von Libmeldy.
- Bereitstellung von Kontaktdaten zur Meldung aller vermuteten Nebenwirkungen und zur Angabe der individuellen Chargennummer des Arzneimittels, die auf dem Patientenpass vermerkt ist.

Die **Informationsmaterialien für Patienten** müssen Folgendes enthalten:

- Die Packungsbeilage
- Den Leitfaden für Patienten und Eltern/Betreuer
- Der Patientenpass

• **Der Behandlungsleitfaden für Patienten und Eltern/Betreuer** muss die folgenden wichtigen Informationen enthalten:

- Warnung, dass der Patient auf Symptome einer Leukämie oder eines Lymphoms überwacht werden und sich bei Symptomen sofort an den Facharzt wenden muss, da ein geringes Risiko besteht, dass ein Patient Leukämie oder Lymphom entwickelt. Der Facharzt wird während der jährlichen Routineuntersuchungen, die auch nach der Behandlung fortgesetzt werden, das Blut des Patienten auf Anzeichen von Leukämie oder Lymphom untersuchen.
- Hinweise auf die Notwendigkeit, dass der Patient oder seine Eltern/Betreuer den Patientenpass mit sich führen muss/müssen, um alle behandelnden Angehörigen der Gesundheitsberufe darüber zu informieren, dass das Kind mit Libmeldy behandelt wurde.
- Hinweise auf die Wichtigkeit einer regelmäßigen Überwachung und der Benachrichtigung des Facharztes, der das Kind behandelt, über Symptome und im Fall von Bedenken.
- Informationen über die Studie LongTERM-MLD und ihren Zweck.
- Angabe von Kontaktdaten zur Meldung von Nebenwirkungen oder Symptomen des Patienten und Erläuterung dessen, was es bedeutet, wenn ein Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterliegt (▼).
- **Der Patientenpass** muss die folgenden wichtigen Informationen enthalten:
  - Erklärung, dass der Patient mit Libmeldy behandelt wurde, inkl. Chargennummer des Arzneimittels und des Behandlungsdatums, um die Rückverfolgbarkeit gemäß der Richtlinie zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von Arzneimitteln für neuartige Therapien (EMA/149995/2008) sicherzustellen.

- Kontaktdaten des behandelnden Arztes.
- Informationen zur Möglichkeit einer falschen Positivität bestimmter kommerzieller HIV-Tests aufgrund von Libmeldy.
- Erklärung, dass der Patient mit einer Gentherapie behandelt wurde und kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen spenden sollte.
- Einzelheiten zur Meldung von Nebenwirkungen und zur zusätzlichen Überwachung von Libmeldy▼.
- Kontaktdaten, unter denen ein Angehöriger eines Gesundheitsberufs weitere Informationen erhalten kann.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Libmeldy in den Verkehr gebracht wird, ein System vorhanden ist, das darauf abzielt, die Abgabe des Arzneimittels über das normale Kontrollmaß hinaus, das durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gewährleistet ist, zu kontrollieren. Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt sein, bevor das Produkt verschrieben, hergestellt, abgegeben und angewendet wird:

Libmeldy wird nur über vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen qualifizierte Behandlungszentren erhältlich sein, um die Rückverfolgbarkeit der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und dem Herstellungsstandort sicherzustellen. Die Auswahl der Behandlungszentren erfolgt gegebenenfalls in Absprache mit den nationalen Gesundheitsbehörden. Die Angehörigen der Gesundheitsberufe werden im Rahmen des Qualifizierungsprozesses des Zentrums in den Schulungsmaterialien für Ärzte geschult.

**•Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
<p>Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Libmeldy bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen von MLD führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Register gemäß einem vereinbarten Prüfplan durch und legt deren Ergebnisse vor.</p>	<p>Gemäß dem RMP sind Zwischenberichte vorzulegen.</p> <p>Studienabschlussbericht: März 2046</p>

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### METALLKASSETTE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Libmeldy 2–10 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
Atidarsagen autotemcel

#### 2. WIRKSTOFF

Eine mit autologen CD34<sup>+</sup> Zellen angereicherte Population mit hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC), die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für humane Arylsulfatase A (ARSA) exprimiert, transduziert wurden. Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Dimethylsulfoxid, Humanalbumin und Natriumchlorid.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

10–20 ml

Siehe das Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl der Infusionsbeutel und CD34<sup>+</sup> Zellen pro Beutel für den betreffenden Patienten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

#### 8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C)



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Gefroren (< -130 °C) lagern und transportieren. Den Infusionsbeutel bis zum Auftauen und zur Infusion in der Metallkassette lassen. Den Außenbeutel erst nach dem Auftauen öffnen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/20/1493/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Vorname:  
Nachname:  
Geburtsdatum des Patienten/der Patientin:  
DIN:  
COI ID:  
Ch.-B.:  
Beutel-ID:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

Nicht zutreffend.

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### AUSSENBEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Libmeldy 2–10 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
Atidarsagen autotemcel

#### 2. WIRKSTOFF

Eine mit autologen CD34<sup>+</sup> Zellen angereicherte Population mit hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC), die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für humane Arylsulfatase A (ARSA) exprimiert, transduziert wurden. Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Dimethylsulfoxid, Humanalbumin und Natriumchlorid.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

10–20 ml

Siehe das Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl der Infusionsbeutel und CD34<sup>+</sup> Zellen pro Beutel für den betreffenden Patienten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

#### 8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C)

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Gefroren (< -130 °C) lagern und transportieren. Den Infusionsbeutel bis zum Auftauen und zur Infusion in der Metallkassette lassen. Den Außenbeutel erst nach dem Auftauen öffnen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/20/1493/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Vorname:  
Nachname:  
Geburtsdatum des Patienten/der Patientin:  
DIN:  
COI ID:  
Ch.-B.:  
Beutel-ID:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

Nicht zutreffend.

## **MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

### **INFUSIONSBEUTEL**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Libmeldy 2–10 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion  
Atidarsagen autotemcel  
Zur intravenösen Anwendung

#### **2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

#### **3. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis:

#### **4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Vorname:  
Nachname:  
Geburtsdatum des Patienten/der Patientin:  
DIN:  
COI ID:  
Ch.-B.:  
Beutel-ID:

#### **5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10–20 ml Zelldispersion pro Beutel.

Siehe das Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl der Infusionsbeutel und CD34<sup>+</sup> Zellen pro Beutel für den betreffenden Patienten.

#### **6. WEITERE ANGABEN**

Nur zur autologen Anwendung.

**ANGABEN AUF DEM CHARGENINFORMATIONSBLETT, DAS JEDER LIEFERUNG FÜR EINEN PATIENTEN BEILIEGT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Libmeldy 2–10 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion

**2. WIRKSTOFF**

Eine mit autologen CD34<sup>+</sup> Zellen angereicherte Population mit hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC), die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für humane Arylsulfatase A (ARSA) exprimiert, transduziert wurden.

**3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT UND DOSIS DES ARZNEIMITTELS**

INFORMATIONEN ÜBER GELIEFERTE CHARGE(N)

Die Lieferung enthält die folgende(n) Charge(n):

Chargenbezeichnung	Beutel-ID	Volumen der Infusionsdispersion (ml)	Konzentration (x 10 <sup>6</sup> Zellen/ml)	CD34 <sup>+</sup> Zellen gesamt (x 10 <sup>6</sup> )	Verfalldatum (TT.MMM.JJJJ)

Gesamtanzahl der Beutel:

Gesamtanzahl der CD34<sup>+</sup> Zellen (x 10<sup>6</sup>):

Die **bereitgestellte Dosis** (auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Zellentnahme berechnet) ist:

\_\_\_\_\_ × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg.

Die empfohlene zu verabreichende Mindestdosis von Libmeldy beträgt 3 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 30 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg verabreicht.

Die **zu infundierende Dosis** sollte vom behandelnden Arzt auf der Grundlage der Gesamtzahl der bereitgestellten CD34<sup>+</sup> Zellen, des Gewichts des Patienten zum Behandlungszeitpunkt und der Tatsache berücksichtigt werden, dass jeder verwendete Beutel vollständig infundiert werden sollte.

Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte vor der Infusion sichergestellt werden, dass das zu infundierende Arzneimittelvolumen mit dem empfohlenen **Grenzwert für DMSO** vereinbar ist, d. h. das Gesamtvolumen des verabreichten DMSO sollte bei < 1 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten bleiben.

Das maximal zu verabreichende Libmeldy-Volumen sollte < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.

#### **4. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

#### **5. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

BEWAHREN SIE DIESES DOKUMENT AUF UND HALTEN SIE ES BEI DER VOERBEREITUNG DER ANWENDUNG VON LIBMELDY ZUR VERFÜGUNG.

Nur zur autologen Anwendung.

#### **6. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

HINWEISE ZUR AUFBEWAHRUNG UND ANWENDUNG

Gefroren (< -130 °C) lagern und transportieren. Den Infusionsbeutel bis zum Auftauen und zur Infusion in der Metallkassette lassen. Den Außenbeutel erst nach dem Auftauen öffnen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Dauer der Haltbarkeit: 6 Monate bei < -130 °C. Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C).

#### **7. VERFALLDATUM UND ANDERE CHARGENSPEZIFISCHE ANGABEN**

Die Angaben entnehmen Sie der Tabelle in Abschnitt 3 oben.

#### **8. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

#### **9. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

SEC:

Vorname:

Nachname:

Geburtsdatum des Patienten/der Patientin:

Gewicht bei der ersten Entnahme (kg):

DIN:

COI-ID:

Die Angaben zur Chargennummer und Beutel-ID entnehmen Sie der Tabelle in Abschnitt 3 oben.



**10. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**11. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/20/1493/001

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Packungsbeilage: Information für Patienten oder Betreuer

### Libmeldy 2–10 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion Atidarsagen autotemcel

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede Nebenwirkung melden, die bei Ihrem Kind möglicherweise auftritt. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihrem Kind dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich den Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes oder an das medizinische Fachpersonal.
- Der Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen. Lesen Sie diesen Patientenpass sorgfältig durch und befolgen Sie die Instruktionen darauf.
- Zeigen Sie den Patientenpass bei jedem Arztbesuch und bei jeder Krankenhauseinweisung Ihres Kindes dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes oder an das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Libmeldy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Libmeldy erhält?
3. Wie wird Libmeldy angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?  
Nebenwirkungen des Arzneimittels zur Konditionierung  
Nebenwirkungen von Libmeldy
5. Wie ist Libmeldy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Libmeldy und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Libmeldy?

Libmeldy ist eine Art von Arzneimittel, die als **Gentherapie** bezeichnet wird. Es wird speziell für Ihr Kind aus den eigenen Blutzellen Ihres Kindes hergestellt.

##### Wofür wird Libmeldy angewendet?

Libmeldy wird zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung mit der Bezeichnung metachromatische Leukodystrophie (MLD) angewendet:

- bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen der Erkrankung, die noch keine Anzeichen oder Symptome entwickelt haben,
- bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form der Erkrankung, die bereits Symptome entwickelt haben, welche sich aber noch nicht rapide verschlechtern.

Personen mit MLD weisen einen Fehler in dem Gen zur Bildung eines als Arylsulfatase A (ARSA) bezeichneten Enzyms auf. Dies führt zu einer Ansammlung von Substanzen, die als *Sulfatide* bezeichnet werden, im Gehirn und im Nervensystem, was zu einer Schädigung des Nervensystems und

einem fortschreitenden Verlust der körperlichen Fähigkeiten und später der geistigen Fähigkeiten und schlussendlich zum Tod führt.

### **Wie wirkt Libmeldy?**

Ihrem Kind werden aus dem Blut *Stammzellen* entnommen und anschließend im Labor verändert, um ihnen ein funktionierendes Gen zur Herstellung von ARSA einzusetzen. Wenn Ihr Kind Libmeldy erhält, das aus diesen veränderten Zellen besteht, beginnen die Zellen mit der Herstellung von ARSA, um die Sulfatide in den Nervenzellen und anderen Zellen des Körpers Ihres Kindes abzubauen. Dadurch soll sich das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen und die Lebensqualität Ihres Kindes verbessern.

Libmeldy wird durch einen Tropf (*Infusion*) in eine Vene (*intravenös*) verabreicht. Weitere Informationen darüber, was vor und während der Behandlung passiert, finden Sie in Abschnitt 3, *Wie wird Libmeldy angewendet?*

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Libmeldy haben oder dazu, warum Ihrem Kind dieses Arzneimittels verordnet worden ist, wenden Sie sich bitte an den Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes.

## **2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Libmeldy erhält?**

### **Ihr Kind darf Libmeldy nicht erhalten,**

- wenn Ihr Kind allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist. Wenn Sie denken, dass Ihr Kind möglicherweise allergisch sein könnte, fragen Sie Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin um Rat.
- wenn Ihr Kind bereits zuvor eine Gentherapie erhalten hat, die aus seinen eigenen Blutstammzellen hergestellt wurde.
- wenn Ihr Kind gegen einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel, die Ihr Kind vor der Behandlung mit Libmeldy erhält, allergisch ist oder der wenn Ihr Arzt bzw. Ihre Ärztin der Ansicht ist, dass diese Arzneimittel bei Ihrem Kind inakzeptable Nebenwirkungen haben würden (siehe Abschnitt 3).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihr Kind Libmeldy erhält.

- Informationen über zellbasierte Arzneimittel wie Libmeldy müssen 30 Jahre im Krankenhaus aufbewahrt werden. Was Ihr Kind angeht, so werden der Name Ihres Kindes und die Chargennummer des bei ihm angewendeten Libmeldy-Präparats aufbewahrt.
- Libmeldy wird aus den Stammzellen Ihres Kindes hergestellt und darf nur Ihrem Kind verabreicht werden.

### *Vor der Behandlung mit Libmeldy*

- Bevor eine Entscheidung zur Anwendung von Libmeldy getroffen wird, findet eine ärztliche Beurteilung Ihres Kindes statt, um zu bestätigen, dass es an MLD leidet, und um es auf Symptome und Auswirkungen seiner Erkrankung zu untersuchen. Möglicherweise weist Ihr Kind zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung keine körperlichen Anzeichen der Krankheit auf. Wenn die MLD Ihres Kindes vor Beginn der Behandlung fortgeschritten ist und sich verschlechtert hat, stellt der Arzt bzw. die Ärztin unter Umständen fest, dass die Erkrankung eine „schnell fortschreitende Phase“ erreicht hat. In diesem Fall kann es sein, dass Ihr Kind keinen Nutzen aus der Behandlung zieht und der Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes eventuell beschließt, Libmeldy nicht zu geben.

- Ihr Kind wird möglicherweise Arzneimittel erhalten, die als **Mobilisierungs- und Konditionierungsmittel** bezeichnet werden (weitere Informationen zu diesen Arzneimitteln, einschließlich ihrer möglichen Nebenwirkungen, finden Sie in den Abschnitten 3 und 4).
- Zentrale Venenkatheter sind dünne, biegsame Schläuche, die vom Arzt in eine große Vene eingeführt werden, um Zugang zum Blutstrom Ihres Kindes zu erhalten. Die Risiken solcher Katheter sind Infektionen und die Bildung von Blutgerinnseln. Das ärztliche und medizinische Fachpersonal wird Ihr Kind im Hinblick auf Komplikationen mit dem zentralen Venenkatheter überwachen.
- Libmeldy wird auf das Vorhandensein infektiöser Mikroorganismen getestet, bevor es Ihrem Kind verabreicht wird. Es besteht ein geringes Infektionsrisiko. Ihr Kind wird vom ärztlichen und medizinischen Fachpersonal während der gesamten Infusion auf Anzeichen einer Infektion überwacht und erhält im Bedarfsfall eine Behandlung.
- Der Arzt bzw. die Ärztin wird die Schilddrüse Ihres Kindes untersuchen. Die Schilddrüse befindet sich im Hals und bildet Hormone, die wichtig sind, damit der Körper normal funktioniert. Bei Bedarf wird sie auch nach der Behandlung überwacht.

#### *Nach der Behandlung mit Libmeldy*

- Nach der Behandlung wird Ihr Kind eventuell gebeten, an einer **Studie zur Nachbeobachtung** über eine Dauer von bis zu 15 Jahren teilzunehmen, um die Langzeitauswirkungen von Libmeldy besser zu verstehen.
- Wenn Ihr Kind innerhalb der ersten 3 Monate nach Erhalt von Libmeldy eine Bluttransfusion benötigt, sollten die Blutprodukte bestrahlt sein. Das bedeutet, dass die weißen Blutkörperchen, Lymphozyten genannt, reduziert sind, um das Risiko einer Reaktion auf die Transfusion zu minimieren. Der Arzt bzw. die Ärztin wird Ihr Kind auf Bluttransfusionsreaktionen überwachen.
- Nach der Behandlung mit Libmeldy weist Ihr Kind eine Zeit lang eine niedrige Anzahl an Blutzellen auf. Dies betrifft infektionsbekämpfende Blutzellen, sogenannte Neutrophile, die mit einem einfachen Bluttest gemessen werden können. Wenn die Anzahl der Neutrophilen Ihres Kindes nach 60 Tagen immer noch niedrig ist, wird dies eventuell als „Scheitern der Regeneration nach der Transplantation“ oder „fehlendes Engraftment“ bezeichnet. In diesem Fall beschließt der Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes möglicherweise, Ihrem Kind die zuvor entnommenen Zellen für die Reservetherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 3). Den Zellen für die Reservetherapie wird das funktionierende ARSA-Gen nicht hinzugefügt und sie produzieren daher kein ARSA-Enzym.
- Nach Erhalt des Konditionierungsmittels hat Ihr Kind möglicherweise eine geringe Anzahl von Blutplättchen im Blut. Das bedeutet, dass das Blut Ihres Kindes möglicherweise nicht normal gerinnen kann und Ihr Kind nach der Behandlung einige Zeit lang zu Blutungen neigt. Der Arzt bzw. die Ärztin wird die Anzahl der Blutplättchen bei Ihrem Kind mit einfachen Blutuntersuchungen überwachen und Ihr Kind bei Bedarf entsprechend behandeln, eventuell mit einer Transfusion von Blutplättchen, um deren Anzahl zu erhöhen.
- Es kann eine metabolische Azidose auftreten, bei welcher der Säuregehalt im Blut steigt. Dafür kann es viele verschiedene Gründe geben, und die Erkrankung tritt bei Patienten mit MLD häufiger auf. Zu den Symptomen einer metabolischen Azidose gehören Atemnot, schnelles Atmen, Übelkeit und Erbrechen. Der Arzt bzw. die Ärztin wird Ihr Kind auf Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose überwachen.
- Das Einfügen eines neuen Gens in die Stammzellen könnte theoretisch zu Blutkrebs (Leukämie und Lymphom) führen. Nach der Behandlung wird Ihr Arzt bzw. Ihre Ärztin Ihr Kind auf Anzeichen einer Leukämie oder eines Lymphoms überwachen.

- In den klinischen Studien entwickelten einige Patienten Antikörper gegen das ARSA-Enzym, sogenannte Anti-ARSA-Antikörper (siehe Nebenwirkungen von Libmeldy in Abschnitt 4). Diese verschwanden von selbst oder nach der Behandlung mit entsprechenden Arzneimitteln. Der Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes wird dessen Blut auf Anti-ARSA-Antikörper überwachen und Ihr Kind bei Bedarf behandeln.
- Nachdem Ihr Kind Libmeldy erhalten hat, finden bei ihm zur Kontrolle regelmäßige Blutuntersuchungen statt, beispielsweise mit einer Messung von Blut-Antikörpern, die als Immunglobuline bekannt sind. Wenn der Immunglobulinspiegel niedrig ist, benötigt Ihr Kind möglicherweise eine Immunglobulinersatztherapie. Der Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes wird dies mit Ihnen besprechen, falls eine solche Therapie erforderlich sein sollte.
- Libmeldy wird unter Verwendung von Teilen des humanen Immundefizienzvirus (HIV) hergestellt. Diese wurden so verändert, dass sie keine Infektion verursachen können. Das veränderte Virus wird verwendet, um das ARSA-Gen in die Stammzellen Ihres Kindes einzusetzen. Libmeldy kann bei Ihrem Kind keine HIV-Infektion hervorrufen. Die Tatsache, dass es sich im Blut befindet, kann aber bei einigen kommerziellen Tests (sogenannten „PCR-basierten Tests“), die ein Stück HIV erkennen, das zur Herstellung von Libmeldy verwendet wird, zu einem falsch positiven HIV-Testergebnis führen. Wenn Ihr Kind nach der Libmeldy-Behandlung positiv auf HIV getestet wird, wenden Sie sich bitte an das für Kind zuständige ärztliche oder medizinische Fachpersonal.
- Nach einer Behandlung mit Libmeldy kann Ihr Kind kein Blut, keine Organe, Gewebe oder Zellen mehr spenden. Dies liegt daran, dass Libmeldy ein Gentherapieprodukt ist.

#### **Bevor Ihr Kind Libmeldy erhält, wird der Arzt bzw. die Ärztin Folgendes überprüfen:**

- Lunge, Herz, Nieren, Leber und Blutdruck Ihres Kindes.
- Vorliegen von Anzeichen einer Infektion. Jede Infektion wird behandelt, bevor Ihrem Kind Libmeldy verabreicht wird.
- Vorhandensein von Hepatitis B, Hepatitis C, des humanen lymphotropen T-Zell-Virus (HTLV), HIV oder Mykoplasmen.
- Ob Ihr Kind in den letzten 6 Wochen geimpft wurde oder ob in den nächsten Monaten eine Impfung geplant ist.

#### **Wenn die Behandlung mit Libmeldy nicht bis zum Ende durchgeführt werden kann**

Bevor Libmeldy verabreicht wird, erhält Ihr Kind ein Konditionierungsmittel, um Zellen aus dem Knochenmark zu entfernen.

Wenn Libmeldy nicht verabreicht werden kann, nachdem Ihr Kind das Konditionierungsmittel erhalten hat, oder wenn die veränderten Stammzellen im Körper Ihres Kindes nicht einwachsen („*Engraftment*“), beschließt der Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes möglicherweise, Ihrem Kind die zuvor entnommenen Zellen für die Reservetherapie zu verabreichen (siehe auch Abschnitt 3 *Wie wird Libmeldy angewendet?*). Den Zellen für die Reservetherapie wird das funktionierende ARSA-Gen nicht hinzugefügt und sie produzieren daher kein ARSA-Enzym. Wenn Sie weitere Einzelheiten erfahren möchten, wenden Sie sich bitte an den Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes.

#### **Anwendung von Libmeldy zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Informieren Sie Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin**, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder einnehmen könnte.

- Ihr Kind sollte ab mindestens einen Monat vor Erhalt der Mobilisationsmedikamente bis mindestens 7 Tage nach der Libmeldy-Infusion keine **Medikamente gegen eine HIV-Infektion** einnehmen (siehe auch Abschnitt 3, *Wie wird Libmeldy hergestellt und angewendet?*)

- Ihr Kind darf in den 6 Wochen vor dem Erhalt des Konditionierungsmittels zur Vorbereitung auf die Behandlung mit Libmeldy sowie nach der Behandlung, solange sich sein Immunsystem (das Abwehrsystem des Körpers) regeneriert, keine so genannten **Lebendimpfstoffe** erhalten.

### **Libmeldy enthält Natrium und Dimethylsulfoxid (DMSO)**

Jede Dosis dieses Arzneimittels enthält 35–560 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Tafelsalz). Dies entspricht 2 bis 28 % der empfohlenen maximalen über die Nahrung aufgenommenen Tagesdosis an Natrium für einen Erwachsenen.

Wenn Ihr Kind zuvor nicht mit DMSO (einer Substanz zur Konservierung gefrorener Zellen) in Kontakt gekommen ist, sollte das ärztliche oder medizinische Fachpersonal Ihr Kind während der Infusion und in den 3 Stunden nach der Infusion einmal pro Stunde genau auf Reaktionen beobachten.

### **3. Wie wird Libmeldy angewendet?**

Libmeldy wird aus den Stammzellen Ihres Kindes hergestellt. Daher wird Blut Ihres Kindes etwa 2 Monate vor der Behandlung aus einer Vene entnommen, um das Arzneimittel herzustellen.

- Ihr Kind erhält zunächst ein Mobilisierungsmittel, um zu erreichen, dass die Blutstammzellen aus dem Knochenmark Ihres Kindes in den Blutkreislauf wandern.
- Die Blutstammzellen können dann mithilfe einer Maschine gewonnen werden, die Blutbestandteile trennt (*Apheresegerät*). Es kann länger als einen Tag dauern, bis genügend Blutstammzellen zusammenkommen, um Libmeldy herzustellen.

#### **Die aus dem Blut gewonnenen Stammzellen werden auf folgende Proben aufgeteilt:**

- Die **Behandlungsprobe** – diese wird versendet, um Libmeldy herzustellen, indem eine funktionierende Kopie des ARSA-Gens in die Stammzellen der Probe eingesetzt wird.
- Die **Reserveprobe** – diese wird eingefroren und gelagert und enthält die Reservestammzellen für Ihr Kind, die gegeben werden, wenn Libmeldy nicht verabreicht werden kann oder nicht funktioniert (siehe „*Wenn die Behandlung mit Libmeldy nicht bis zum Ende durchgeführt werden kann*“ in Abschnitt 2). Bitte beachten Sie, dass die Reservezellen alternativ aus dem Knochenmark Ihres Kindes entnommen werden können. In einem solchen Fall werden Ihrem Kind vor dem Eingriff Arzneimittel zur Entspannung und Ausschaltung des Schmerzempfindes oder Ausschaltung des Bewusstseins verabreicht. Der Arzt entnimmt Ihrem Kind Knochenmark mit einer speziellen Spritze.

#### **Wie wird Libmeldy Ihrem Kind verabreicht?**

- Libmeldy wird Ihrem Kind in einem qualifizierten Behandlungszentrum und von Ärzten verabreicht, die in der Anwendung dieser Art von Medikamenten geschult sind.
- Die Ärzte werden anhand der Beschriftung der Infusionsbeutel überprüfen, ob das Libmeldy darin tatsächlich aus der Probe Ihres Kindes stammt.
- Libmeldy ist eine einmalige Behandlung. Sie wird Ihrem Kind nicht noch einmal gegeben.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Vorgang</b>	<b>Begründung</b>
Etwa 2 Monate vor der Libmeldy-Infusion	Mobilisierungsmedikamente werden verabreicht	Um zu bewirken, dass die Blutstammzellen aus dem Knochenmark Ihres Kindes in den Blutkreislauf wandern.
Etwa 2 Monate vor der Libmeldy-Infusion	Entnahme von Blut	Zur Herstellung von Libmeldy, und um Reservezellen für den Bedarfsfall zu erhalten.

5 Tage vor der Infusion von Libmeldy	Im Krankenhaus wird 3–4 Tage lang ein Konditionierungsmedikament verabreicht	Zur Vorbereitung des Knochenmarks Ihres Kindes auf die Behandlung, indem Zellen im Knochenmark zerstört werden, damit die veränderten Zellen in Libmeldy ihren Platz einnehmen können.
15 bis 30 Minuten vor der Libmeldy-Infusion	Eventuell wird ein so genanntes Antihistaminikum gegeben	Zur Verhinderung einer allergischen Reaktion auf die Infusion.
Start der Libmeldy-Behandlung	Libmeldy wird durch einen Tropf (Infusion) in eine Vene gegeben. Dieser Vorgang wird in einem Krankenhaus stattfinden und je Infusionsbeutel etwa 30 Minuten dauern. Die Anzahl der Beutel ist je nach Patient verschieden.	Um das Knochenmark Ihres Kindes mit Stammzellen zu ergänzen, die das ARSA-Gen enthalten.
Nach der Libmeldy-Behandlung	Ihr Kind wird etwa 4 bis 12 Wochen im Krankenhaus bleiben	Zur Genesung und Überwachung, um überprüfen zu können, ob die Behandlung Ihres Kindes funktioniert, und um zu helfen, wenn Nebenwirkungen auftreten, bis der Arzt bzw. die Ärztin überzeugt ist, dass Ihr Kind ohne Risiko wieder nach Hause kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen hängen mit dem Konditionierungsmedikament zusammen, das gegeben wird, um das Knochenmark Ihres Kindes auf die Behandlung mit Libmeldy vorzubereiten.

Sprechen Sie mit dem Arzt bzw. der Ärztin Ihres Kindes über die Nebenwirkungen des Konditionierungsmedikaments. Sie können auch die Packungsbeilage des betreffenden Medikaments lesen.

#### **Nebenwirkungen des Konditionierungsmedikaments**

➔ **Informieren Sie unverzüglich den Arzt bzw. die Ärztin oder das medizinische Fachpersonal,** wenn bei Ihrem Kind nach Erhalt des Konditionierungsmedikaments eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt. Dies ist meist in einem Zeitraum zwischen den ersten Tagen und mehreren Wochen nach Erhalt des Konditionierungsmedikaments der Fall, mitunter aber auch erst viel später.

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)**

- Niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen in Blutuntersuchungen mit oder ohne Fieber



- metabolische Azidose, ein Zustand, bei dem die Säurekonzentration im Blut erhöht ist
- Entzündung im Mund und an den Lippen
- Erbrechen
- Vergrößerung der Leber
- Schmerzen im rechten Oberbauch unter den Rippen, Gelbfärbung der Augen oder Haut, schnelle Gewichtszunahme, Schwellung von Armen, Beinen und Abdomen (Bauch) und Atmungsbeschwerden. Dies können Anzeichen für eine schwerwiegende Lebererkrankung mit der Bezeichnung *Venenverschlusskrankheit* sein
- Verlust der Funktion oder Verringerung der Funktion der Eierstöcke

#### **Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)**

- abnormale Blutung oder Bluterguss – kann durch eine niedrige Anzahl an Blutplättchen und eine dadurch bedingte reduzierte Gerinnungsfähigkeit des Blutes verursacht werden
- Infektionen, die bei Ihrem Kind Fieber, Schüttelfrost oder Schwitzen hervorrufen können
- Infektion im Brustkorb (*Pneumonie*)
- Infektion der an der Urinausscheidung beteiligten Organe (zum Beispiel der Blase und Harnwege)
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (*Anämie*)
- Wasseransammlung im Körper
- Wasseransammlung im Bauchraum
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Nasenbluten
- Schmerzen in Mund und Rachen
- Durchfall
- Blutung im Verdauungstrakt
- Übelkeit
- erhöhte Leberenzyme (Transaminasen und Aminotransferasen) in Blutuntersuchungen
- juckende Haut
- Rückenschmerzen
- Knochenschmerzen
- verringerte Urinproduktion
- Fieber
- positiver Test auf Aspergillus (eine Pilzkrankung der Lunge)

#### **Nebenwirkungen von Libmeldy**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Libmeldy berichtet:

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)**

- positiver Test auf Antikörper gegen ARSA. Antikörper sind eine natürliche Abwehrreaktion des Körpers auf alles, was vom Körper als fremd betrachtet wird.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt bzw. die Ärztin Ihres Kindes oder an das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem\* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Libmeldy aufzubewahren?**

Die folgenden Hinweise sind nur für Ärzte bestimmt.

Da dieses Arzneimittel in einem Krankenhaus verabreicht wird, ist das Krankenhaus für die korrekte Lagerung des Arzneimittels vor und während seiner Anwendung sowie für die ordnungsgemäße Entsorgung verantwortlich.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett auf der Umverpackung und auf den Infusionsbeuteln nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht ist.

Bei  $< -130\text{ °C}$  für bis zu 6 Monate lagern. Das Produkt erst unmittelbar vor der Verwendung auftauen. Das aufgetaute Produkt bei Raumtemperatur ( $20\text{ °C}$ – $25\text{ °C}$ ) aufbewahren und innerhalb von 2 Stunden verwenden. Nicht einfrieren.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit menschlichem Material entsorgt werden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Libmeldy enthält**

- Der Wirkstoff in Libmeldy besteht aus den Stammzellen Ihres Kindes, die funktionierende Kopien des ARSA-Gens enthalten. Die Konzentration je Beutel beträgt  $2\text{--}10 \times 10^6$  Zellen pro Milliliter.
- Die sonstigen Bestandteile sind eine Lösung zur Konservierung eingefrorener Zellen und Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2, *Libmeldy enthält Natriumchlorid*).

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen.

### **Wie Libmeldy aussieht und Inhalt der Packung**

Libmeldy ist eine klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Dispersion von Zellen, die in einem oder mehreren transparenten Infusionsbeuteln geliefert wird, welche sich jeweils in einem Beutel in einem geschlossenen Metallbehälter befinden.

Auf jedem Infusionsbeutel und jedem Metallbehälter sind der Name und das Geburtsdatum Ihres Kindes sowie verschlüsselte Angaben, die Ihr Kind als Patienten identifizieren, aufgedruckt.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

AGC Biologics S.p.A.  
Zambon Scientific Park  
Via Meucci 3  
200091 Bresso (MI)

Italien

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

<----->

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Es ist wichtig, dass Sie diese Vorgehensweise vollständig durchlesen, bevor Sie Libmeldy verabreichen.

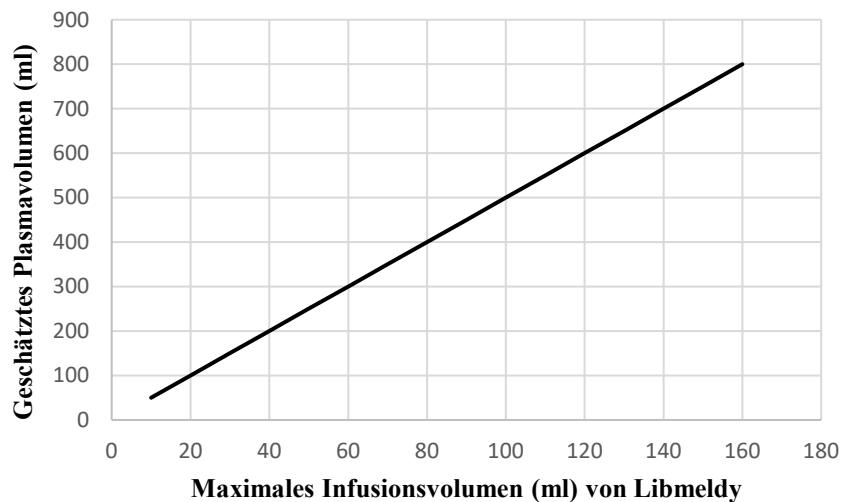
#### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

- Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen müssen daher bei der Handhabung von Libmeldy angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.
- Libmeldy muss durchgehend bei  $< -130\text{ °C}$  aufbewahrt werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

#### Definition der anzuwendenden Dosis

- Die zu infundierende Dosis und die Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel mit Libmeldy (d. h. die „zugeführte Dosis“, berechnet auf Basis des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Zellentnahme) ist auf der Grundlage der Gesamtzahl der bereitgestellten CD34<sup>+</sup> Zellen, die auf dem Chargeninformationsblatt angegeben ist, festzulegen. Im Zusammenhang mit der zu verabreichenden Libmeldy-Dosis sollten auch das Gewicht des Patienten zum Behandlungszeitpunkt und die Tatsache berücksichtigt werden, dass jeder verwendete Beutel vollständig infundiert werden sollte.
- Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen. Wenn für die zu infundierende Dosis mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte vor der Infusion sichergestellt werden, dass das zu infundierende Arzneimittelvolumen mit dem empfohlenen Grenzwert für DMSO vereinbar ist, d. h. das Gesamtvolumen des verabreichten DMSO sollte bei  $< 1\%$  des geschätzten Plasmavolumens des Patienten bleiben. Daher sollte das maximal zu verabreichende Libmeldy-Volumen  $< 20\%$  des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.
- Das folgende Diagramm dient als Referenz, um das maximale Volumen von Libmeldy zu bestimmen, das einem Patienten auf der Grundlage seines geschätzten Plasmavolumens infundiert werden kann.

**Richtlinie bezüglich des DMSO-Sicherheitsgrenzwerts: Die maximale zu infundierende Menge von Libmeldy sollte < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.**



#### Vorbereitung vor der Anwendung

- Ein Patient kann mehrere Infusionsbeutel erhalten. Jeder Infusionsbeutel befindet sich in einem Außenbeutel, der sich wiederum in einer Metallkassette befindet.
- Die Infusionsbeutel sind in der Metallkassette/den Metallkassetten in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei < -130 °C aufzubewahren, bis sie aufgetaut und für die Infusion verwendet werden.
- Es sind alle Infusionsbeutel zu dokumentieren, und anhand des beiliegenden Chargeninformationsblatts ist zu bestätigen, dass das Verfallsdatum der Infusionsbeutel nicht abgelaufen ist.
- Zum Spülen des Schlauchs vor der Infusion und zum Spülen des Infusionsbeutels und des Schlauchs nach der Infusion sollte eine sterile Lösung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid für Injektionszwecke bereitstehen.

#### Vor dem Auftauen durchzuführende Überprüfungen

- Die Metallkassette erst dann aus der kryogenen Aufbewahrung nehmen bzw. Libmeldy erst dann auftauen, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Der Zeitpunkt des Auftauens des/der Infusionsbeutel mit Libmeldy und der Zeitpunkt der Infusion sind entsprechend aufeinander abzustimmen. Der Zeitpunkt der Infusion ist vorab zu bestätigen. Die Startzeit für das Auftauen ist so abzustimmen, dass Libmeldy für die Infusion verfügbar ist, wenn der Empfänger bereit ist.
- Die Metallkassette öffnen und den Außenbeutel und den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Anzeichen von Beschädigungen überprüfen. Wenn ein Infusionsbeutel beschädigt ist, sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfällen von Humanmaterial zu befolgen, und Orchard Therapeutics ist unverzüglich zu benachrichtigen.
- Vor dem Auftauen von Libmeldy ist zu prüfen, ob die Identität des Patienten mit den individuellen Patienteninformationen übereinstimmt, die auf den Verpackungsetiketten und auf dem zugehörigen Chargeninformationsblatt angegeben sind. Libmeldy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Libmeldy darf nicht aufgetaut bzw. infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel und die Identität des zu behandelnden Patienten nicht übereinstimmen.

#### Auftauen

- Nach vorsichtiger Entnahme aus der Metallkassette wird der Infusionsbeutel in seinem versiegelten Außenbeutel bei 37 °C in einer kontrollierten Auftauvorrichtung aufgetaut, bis sich kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel befindet.

- Sobald der Auftauvorgang abgeschlossen ist, ist der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung zu nehmen.
- Den Außenbeutel vorsichtig öffnen, um den Infusionsbeutel zu entnehmen. Diesen bis zur Infusion bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) aufbewahren.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig massieren, um die Zellen zu resuspendieren. Der Inhalt des Infusionsbeutels sollte auf Vorhandensein etwaiger verbliebener sichtbarer Zellklumpen geprüft werden. Kleine Klumpen von zellulärem Material sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen dispergiert werden. Den Beutel nicht schütteln.
- Der Infusionsbeutel darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem anderen Medium resuspendiert werden, und es darf auch nichts aus dem Infusionsbeutel entnommen werden.
- Libmeldy darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung zu einer Inaktivierung des Produkts führen könnte.
- Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis des Patienten vorgesehen ist, sollte der nächste Beutel erst dann aufgetaut werden, wenn der Inhalt des vorhergehenden Beutels vollständig infundiert worden ist.

### Anwendung

- Libmeldy sollte nach den in dem qualifizierten Behandlungszentrum üblichen Standardverfahren für Zelltherapieprodukte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.
- Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist.
- Jeder Beutel sollte innerhalb von 2 Stunden nach dem Auftauen, einschließlich etwaiger Unterbrechungen der Infusion, durch Einwirkung der Schwerkraft infundiert werden, um eine maximale Viabilität des Produkts zu gewährleisten.
- Die Infusionsrate beträgt maximal 5 ml/kg/h, und der Inhalt jedes Beutels sollte innerhalb von ungefähr 30 Minuten infundiert werden.
- Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte pro Stunde nur ein Beutel infundiert werden.
- Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter genauer Beobachtung bleiben. Nach der Infusion sollte bis zu 3 Stunden lang eine Überwachung der Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) stattfinden und der Patient sollte hinsichtlich des Auftretens von Symptomen unter Beobachtung gehalten werden.
- Am Ende der Infusion sind alle im Infusionsbeutel und in daran angeschlossenen Schläuchen verbliebenen Restmengen von Libmeldy mit 9 mg/ml Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke herauszuspülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden. Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen.

### Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

- Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Libmeldy in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

### Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

- Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Libmeldy in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sollte nach den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Humanmaterial als potenziell infektiöser Abfall behandelt und entsorgt werden.