

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrizione generale

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) è una terapia genica contenente una popolazione arricchita di cellule autologhe CD34<sup>+</sup> che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte *ex vivo* con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A (ARSA).

### 2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Il medicinale è composto da una o più sacche per infusione contenenti una dispersione di 2-10 x10<sup>6</sup> di cellule/mL sospese in una soluzione crioconservante. Ogni sacca per infusione contiene da 10 a 20 mL di Libmeldy.

Poiché il numero totale di cellule e la concentrazione di cellule CD34<sup>+</sup> varia tra i lotti dei singoli pazienti, le informazioni quantitative riguardanti il dosaggio (concentrazione totale di cellule vitali), il volume di dispersione e il numero totale di cellule CD34<sup>+</sup> per sacca, nonché la dose fornita del medicinale sono indicate nel foglio informativo del singolo lotto. Il foglio informativo del singolo lotto è incluso nel criocontenitore utilizzato per il trasporto di Libmeldy.

### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 3,5 mg di sodio per mL e 55 mg di dimetilsolfossido (DMSO) per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione da limpida a leggermente torbida, da incolore a giallastra o rosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Libmeldy è indicato per il trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:

- nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia,

- nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo (vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Libmeldy deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato con esperienza nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

I pazienti sono tenuti a iscriversi e a essere seguiti in uno studio di follow-up a lungo termine per comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Libmeldy.

### Posologia

La dose di Libmeldy da somministrare è definita in base al peso del paziente al momento dell'infusione.

La dose minima raccomandata di Libmeldy è di  $3 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg. Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a  $30 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg.

Il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 6.6).

Libmeldy è destinato all'uso autologo (vedere paragrafo 4.4) e deve essere somministrato una sola volta.

#### *Prelievo di midollo osseo o mobilizzazione nel sangue periferico e aferesi*

Le cellule autologhe CD34<sup>+</sup> sono isolate a partire dal prelievo di midollo osseo (MO) o sangue periferico (SP) mobilizzato. Nel caso in cui le cellule CD34<sup>+</sup> vengano isolate da SP mobilizzato, la procedura o le procedure di aferesi verranno eseguite dopo la mobilizzazione.

La decisione di utilizzare MO o SP mobilizzato come materia di base per l'isolamento delle cellule CD34<sup>+</sup> è a discrezione del medico, tenuto conto dell'età e del peso del paziente, delle sue condizioni cliniche e dell'idoneità dell'accesso venoso.

In generale, il SP mobilizzato è la fonte cellulare preferita per la produzione di Libmeldy in quanto meno invasiva per il paziente.

Il MO è comunque la fonte cellulare da preferire nei neonati e nei bambini con un peso corporeo inferiore a 7 kg, in caso di controindicazione all'uso di fattori di crescita/agenti mobilizzanti e qualora l'accesso venoso sia ritenuto inadatto al posizionamento del catetere per aferesi.

A seconda del materiale cellulare di partenza, il paziente deve poter donare un minimo di  $8-10 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg, necessarie per la produzione di Libmeldy (vedere tabella 1).

Se le cellule CD34<sup>+</sup> sono isolate da MO, quando possibile, la quantità minima di cellule CD34<sup>+</sup> deve essere raccolta in una singola procedura di prelievo di MO. Prima di questa procedura, viene generalmente utilizzato un aspirato di MO iniziale per eseguire un conteggio delle cellule di prova, che permette di stimare il volume totale di MO che sarà necessario per ottenere un numero di cellule sufficiente per la produzione del medicinale (vedere paragrafo 5.1).

Se le cellule CD34<sup>+</sup> sono isolate da SP mobilizzato, la quantità minima di cellule CD34<sup>+</sup> può essere ottenuta utilizzando uno o più cicli di aferesi.

**Tabella 1**      **Quantità di cellule CD34<sup>+</sup> necessarie per la produzione di Libmeldy in funzione della fonte cellulare (numero di cellule espresso in  $10^6$  di cellule CD34<sup>+</sup>/kg)**

Fonte cellulare	Numero minimo	Intervallo ottimale
MO	10	20-40
SP mobilizzato	8	20-30

Se, dopo la produzione del medicinale, non si raggiunge la dose minima di Libmeldy di  $3 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg, il paziente può sottoporsi a un ulteriore prelievo di MO o a un ulteriore protocollo di

mobilizzazione con uno o più cicli di aferesi, al fine di ottenere più cellule per un'ulteriore produzione (vedere *Mobilizzazione e aferesi* al paragrafo 5.1).

È inoltre necessaria una raccolta di riserva di HSPC contenente almeno  $2 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg per l'uso come trattamento di riserva nel caso in cui la qualità di Libmeldy sia compromessa dopo l'inizio del condizionamento mieloablativo e prima dell'infusione di Libmeldy, in caso di fallimento dell'attecchimento primario o di aplasia midollare prolungata dopo il trattamento con Libmeldy (vedere paragrafo 4.4).

Queste cellule devono essere raccolte dal paziente al momento del prelievo di MO o dell'aferesi di SP mobilizzato e devono essere crioconservate secondo le procedure istituzionali prima del condizionamento mieloablativo.

#### *Mobilizzazione nel sangue periferico*

Quando si decide di utilizzare SP mobilizzato come materia di base, i pazienti sono tenuti a sottoporsi alla mobilizzazione di HSPC con il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) con o senza plerixafor, seguita da aferesi per ottenere cellule staminali CD34<sup>+</sup> per la produzione di Libmeldy (vedere paragrafo 5.1 per una descrizione del regime di mobilizzazione utilizzato negli studi clinici).

#### *Condizionamento pre-trattamento raccomandato*

Il medico deve confermare che la somministrazione della terapia genica HSPC autologa è clinicamente appropriata per il paziente prima di iniziare il condizionamento mieloablativo (vedere paragrafo 4.4).

Il condizionamento mieloablativo è necessario prima dell'infusione di Libmeldy per promuovere l'attecchimento efficiente delle cellule autologhe CD34<sup>+</sup> geneticamente modificate (vedere paragrafo 5.1 per una descrizione del regime mieloablativo utilizzato negli studi clinici).

Busulfano è il medicinale per il condizionamento raccomandato.

Il condizionamento mieloablativo non deve essere iniziato fino a quando il set completo contenente la sacca o le sacche per infusione che costituiscono la dose di Libmeldy non sia stato ricevuto e conservato presso il centro di trattamento qualificato e fino a quando non venga confermata la disponibilità della raccolta di riserva.

In concomitanza con il regime di condizionamento e prima del trattamento con Libmeldy si raccomanda che i pazienti ricevano la profilassi per la malattia veno-occlusiva (VOD) e le relative complicanze endoteliali, cioè la microangiopatia trombotica associata al trapianto (TA-TMA) o la sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa), in linea con i protocolli clinici locali.

A seconda del regime di condizionamento mieloablativo somministrato, si deve considerare anche la profilassi per le crisi epilettiche. Fenitoina non è raccomandata in quanto può aumentare la clearance di busulfano.

L'uso profilattico ed empirico di anti-infettivi (batterici, micotici, virali) deve essere preso in considerazione per la prevenzione e la gestione delle infezioni, soprattutto durante il periodo di neutropenia successivo al condizionamento. Il monitoraggio di routine dei virus più comuni soggetti a riattivazione è raccomandato secondo i protocolli clinici locali. Misure di controllo delle infezioni e procedure di isolamento devono essere impiegate durante il ricovero secondo i protocolli clinici locali.

#### *Premedicazione*

Si raccomanda la premedicazione con clorfeniramina per via endovenosa (0,25 mg/kg, dose massima 10 mg), o con medicinale equivalente, da somministrare 15-30 minuti prima dell'infusione di Libmeldy per ridurre la possibilità di una reazione allergica all'infusione.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Libmeldy non è stato studiato in pazienti di età superiore ai 65 anni.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Libmeldy non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Deve essere valutata la compromissione renale dei pazienti per assicurarsi che la somministrazione di terapia genica HSPC autologa sia appropriata. Non è necessario alcun adeguamento della dose.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Libmeldy non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Deve essere valutata la compromissione epatica dei pazienti per assicurarsi che la somministrazione di terapia genica HSPC autologa sia appropriata. Non è necessario alcun adeguamento della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Libmeldy non sono ancora state stabilite nei pazienti con la forma giovanile tardiva della malattia (cioè con un esordio tipico dopo i 7 anni di età). Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Libmeldy è solo per infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6 per tutti i dettagli sulla procedura di somministrazione).

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Questo medicinale contiene cellule umane geneticamente modificate. Gli operatori sanitari devono quindi prendere le opportune precauzioni (indossare guanti e occhiali) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive durante la manipolazione del prodotto.

Per le istruzioni sulla preparazione, l'esposizione accidentale e lo smaltimento di Libmeldy, vedere paragrafo 6.6.

#### *Preparazione per l'infusione*

Prima dell'infusione di Libmeldy, è necessario confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni essenziali e uniche sul paziente riportate sulle etichette della/e sacca/sacche per infusione e sul foglio informativo del singolo lotto che le accompagna.

I tempi di scongelamento ed infusione di Libmeldy devono essere coordinati. L'ora di inizio dell'infusione deve essere confermata in anticipo e regolata sulla base dello scongelamento, in modo che Libmeldy sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto. Per mantenere la vitalità del prodotto, non appena lo scongelamento è completo, si raccomanda di somministrare Libmeldy immediatamente. La somministrazione deve essere terminata entro 2 ore dal momento dello scongelamento.

#### *Somministrazione*

Somministrare il prodotto come infusione endovenosa attraverso un catetere venoso centrale. Quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, va somministrata solo una sacca di medicinale all'ora. Ogni sacca deve essere infusa a una velocità di infusione non superiore a 5 mL/kg/h, nell'arco di circa 30 minuti. Il set di somministrazione consigliato consiste in un set per trasfusione di sangue dotato di un filtro da 200 µm (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedente trattamento con terapia genica con cellule staminali ematopoietiche.

Devono essere prese in considerazione le controindicazioni ai medicinali mieloablativi e alla mobilizzazione.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni.

##### Uso autologo

Libmeldy è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve in alcun caso essere somministrato ad altri pazienti. Non infondere Libmeldy se le informazioni riportate sulle etichette del prodotto e sul foglio informativo del singolo lotto non corrispondono all'identità del paziente.

##### Fase di rapida progressione della malattia

Il trattamento con Libmeldy deve essere eseguito prima che la malattia entri nella fase di rapida progressione.

L'idoneità al trattamento con Libmeldy deve essere inizialmente valutata dal medico attraverso l'esame neurologico completo, la valutazione della funzione motoria e la valutazione neurocognitiva, a seconda dell'età del paziente.

Prima dell'inizio del prelievo cellulare, il medico deve assicurarsi che il quadro clinico del paziente non abbia subito un deterioramento. Successivamente, prima dell'inizio del condizionamento, il medico deve assicurarsi che la somministrazione della terapia genica HSPC autologa sia ancora appropriata, da un punto di vista clinico, per il paziente e che il trattamento con Libmeldy sia ancora indicato.

##### Medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablativo

Devono essere prese in considerazione le avvertenze e le precauzioni relative ai medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablativo.

##### Complicazioni del catetere venoso centrale (CVC), comprese infezioni e trombosi

Infezioni legate all'uso di CVC sono state segnalate in studi clinici ed esiste un rischio di trombosi associato al CVC. I pazienti devono essere attentamente monitorati al fine di individuare potenziali infezioni ed eventi correlati al catetere.

##### Ipersensibilità e reazioni correlate all'infusione

Dimetilsolfossido (DMSO), uno degli eccipienti di Libmeldy, può causare possibili reazioni anafilattiche in seguito a somministrazione parenterale. I pazienti non precedentemente esposti a DMSO devono essere sottoposti ad attenta osservazione. I segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e saturazione dell'ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati prima dell'inizio dell'infusione, ogni dieci minuti circa durante l'infusione e ogni ora, per 3 ore, dopo l'infusione.

Quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, prima dell'infusione si deve garantire che il volume del medicinale da infondere sia compatibile con il limite raccomandato di DMSO, ovvero il volume totale di DMSO somministrato deve rimanere < 1 % del volume plasmatico stimato del paziente. Il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve dunque rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente (vedere paragrafo 6.6).

Inoltre, quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, va somministrata solo una sacca di medicinale all'ora.

### Mancato attecchimento

Negli studi clinici, in nessun paziente si è verificato il mancato attecchimento del midollo osseo, come da misurazione dalla conta dei neutrofili nel sangue periferico. Il mancato attecchimento di neutrofili è un rischio a breve termine ma potenzialmente importante, definito come il mancato raggiungimento di una conta assoluta dei neutrofili (ANC) > 500 cellule/ $\mu$ L associato all'assenza di prove del recupero di funzionalità del midollo osseo (cioè midollo ipocellulare) entro 60 giorni dopo l'infusione di Libmeldy. In caso di mancato attecchimento, le cellule staminali di riserva non trasdotte devono essere infuse secondo i protocolli clinici locali (vedere paragrafo 4.2).

### Citopenia prolungata

I pazienti possono presentare citopenie severe, tra cui una neutropenia severa [definita come conta assoluta dei neutrofili (ANC) < 500/ $\mu$ L] e una trombocitopenia prolungata, per diverse settimane dopo il condizionamento mieloablativo e l'infusione di Libmeldy. Negli studi clinici, il recupero ematologico dopo il condizionamento con busulfano è stato rilevato tipicamente dopo quattro o cinque settimane dal giorno dell'infusione di Libmeldy. Nello studio clinico con la formulazione crioconservata (commerciale), l'attecchimento dei neutrofili si è verificato dopo una mediana (min, max) di 36,5 (31-40) giorni dopo la terapia genica. I pazienti devono quindi essere monitorati per verificare la presenza di segni e sintomi di citopenia per almeno 6 settimane dopo l'infusione. Gli eritrociti devono essere monitorati secondo il giudizio medico fino all'attecchimento di tali cellule e al recupero. La trasfusione di supporto di eritrociti e piastrine deve essere effettuata secondo il giudizio medico e la prassi istituzionale. La determinazione dell'emocromo e altri esami appropriati devono essere prontamente considerati ogniqualvolta si manifestino sintomi clinici che suggeriscono anemia.

Se la citopenia persiste oltre 6-7 settimane, nonostante l'uso di medicinali che mobilizzano i granulociti, devono essere infuse le cellule staminali di riserva non trasdotte. Se la citopenia persiste nonostante l'infusione di cellule staminali di riserva non trasdotte, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi.

### Ritardo dell'attecchimento in piastrine

Si definisce attecchimento in piastrine il primo di tre giorni consecutivi con valori piastrinici  $\geq 20 \times 10^9/L$ , ottenuti in giorni diversi dopo l'infusione di Libmeldy, senza trasfusione di piastrine somministrate nei 7 giorni immediatamente precedenti e durante il periodo di valutazione (fino a 60 giorni dopo la terapia genica).

Durante lo sviluppo clinico, in 4 pazienti su 35 (11,4 %) si è registrato un ritardo dell'attecchimento in piastrine (mediana: 73,5 giorni, range 65-109 giorni) non correlato a un aumento di incidenza del sanguinamento. Come parte dello standard di cura/profilassi, tutti i pazienti del set di sicurezza integrato (N = 29) hanno ricevuto una trasfusione di piastrine. La conta delle piastrine deve essere monitorata secondo il giudizio medico fino all'attecchimento di tali cellule e al recupero. La trasfusione di supporto di piastrine deve essere effettuata secondo il giudizio medico e la prassi istituzionale.

### Acidosi metabolica

Prima di un trattamento con Libmeldy, la presenza di acidosi tubulare renale deve essere valutata unitamente ai rischi del medicinale per il condizionamento e ai rischi della procedura di terapia genica, che possono contribuire allo sviluppo dell'acidosi metabolica. L'equilibrio acido-base deve essere monitorato durante il condizionamento e fino a quando il paziente non si trova più in condizione di stress metabolico. Il medico deve prendere in considerazione la sostituzione del bicarbonato di sodio insieme a qualsiasi altro trattamento richiesto e deve mirare a correggere eventuali reazioni avverse concomitanti che potrebbero contribuire all'acidosi metabolica.

### Trasmissione di un agente infettivo

Sebbene la sterilità e la presenza di micoplasmi di Libmeldy siano testate al momento del rilascio, esiste un piccolo rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Libmeldy dovrebbero quindi monitorare i pazienti al fine di verificare l'insorgenza di segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

### Monitoraggio della funzionalità della tiroide

Aumenti transitori dell'ormone tireotropo (TSH), del T4 libero (FT4; tiroxina) e del T3 libero (FT3; triiodotironina) sono stati osservati in alcuni pazienti durante gli studi clinici. Considerando che i disturbi della tiroide potrebbero essere mascherati da una malattia critica o indotti da medicinali concomitanti, la funzionalità e la struttura della tiroide dei pazienti dovrebbero essere valutate prima del trattamento con Libmeldy. La funzionalità e la struttura della tiroide dovrebbero inoltre essere monitorate nel breve periodo dopo il trattamento e, se necessario, anche in seguito.

### Rischio di oncogenesi inserzionale

Esiste un rischio teorico di insorgenza di leucemia o linfoma dopo il trattamento con Libmeldy. Nel caso in cui vengano rilevati leucemia o linfoma in un paziente che ha ricevuto Libmeldy, è necessario raccogliere campioni di sangue per l'analisi della sede di integrazione.

### Anticorpi anti-ARSA

Durante lo sviluppo clinico, sono stati rilevati anticorpi anti-ARSA (AAA) in 5 pazienti. I titoli erano generalmente bassi e si sono risolti spontaneamente o dopo il trattamento con rituximab (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati osservati effetti sull'efficacia clinica o sulla sicurezza.

Il monitoraggio degli AAA è raccomandato prima del trattamento, tra 1 e 2 mesi dopo la terapia genica, e poi a 6 mesi, 1 anno, 3 anni, 5 anni, 7 anni, 9 anni, 12 anni, 15 anni dopo il trattamento. In caso di insorgenza di malattia o di progressione significativa della malattia, si raccomanda un ulteriore monitoraggio degli AAA.

### Esami sierologici

Libmeldy non è stato studiato in pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV-1, HIV-2), virus umano linfotropico delle cellule T (HTLV-1, HTLV-2), virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV) o micoplasmi.

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a test di HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV e micoplasmi prima della mobilizzazione o del prelievo di midollo osseo per assicurare che il materiale di origine cellulare possa essere accettato per la produzione di Libmeldy.

### Uso di antiretrovirali

I pazienti non devono assumere medicinali antiretrovirali da almeno un mese prima della mobilizzazione e/o del prelievo di midollo osseo fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Libmeldy (vedere paragrafo 4.5). Se un paziente necessita di antiretrovirali dopo l'esposizione a HIV/HTLV, l'inizio del trattamento con Libmeldy deve essere ritardato fino all'esecuzione di Western blot e dell'esame della carica virale di HIV/HTLV a 6 mesi dall'esposizione.

### Interferenza con il test per l'HIV

I pazienti cui è stato somministrato Libmeldy potrebbero risultare positivi ai test della reazione a catena della polimerasi (PCR) per l'HIV a causa dell'inserimento del provirus LVV, con conseguente falso positivo al test per l'HIV. Pertanto, i pazienti cui è stato somministrato Libmeldy non dovrebbero essere sottoposti a screening per l'infezione da HIV utilizzando un test basato sulla PCR.



## Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Libmeldy non dovranno mai donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto in futuro. Queste informazioni sono fornite nell'apposita scheda di allerta che deve essere consegnata al paziente dopo il trattamento.

## Dopo la somministrazione di Libmeldy

Dopo l'infusione, è necessario seguire le procedure standard per la gestione del paziente dopo il trapianto di HSPC.

L'immunoglobulina G deve essere mantenuta al di sopra dei 5 g/L per prevenire potenziali infezioni tardive (che si verificano dopo più di 100 giorni dalla terapia) associate a una ipogammaglobulinemia, severa risultante da aferesi/prelievo del midollo osseo e condizionamento.

Tutti i prodotti sanguigni necessari entro i primi 3 mesi dopo l'infusione di Libmeldy devono essere irradiati.

## Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 35-560 mg di sodio per dose, equivalente al 2-28 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La natura di Libmeldy è tale per cui non si prevedono interazioni farmacocinetiche con altri medicinali.

I pazienti non devono assumere medicinali antiretrovirali da almeno un mese prima della mobilizzazione e/o del prelievo di midollo osseo fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Libmeldy (vedere paragrafo 4.4).

## Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Libmeldy non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini virali vivi non è raccomandata durante le 6 settimane precedenti l'inizio del condizionamento mieloablativo e fino al recupero ematologico dopo il trattamento con Libmeldy.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Poiché Libmeldy non è destinato all'uso negli adulti, non sono disponibili dati clinici sull'uso durante la gravidanza o l'allattamento, né studi sulla riproduzione animale.

Per quanto riguarda la fertilità, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del medicinale per il condizionamento mieloablativo. Si noti che il medico deve informare i genitori/tutori del paziente sulle possibilità di crioconservazione delle cellule staminali spermatogoniche o del tessuto ovarico.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Libmeldy non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Va considerato l'effetto degli agenti di mobilizzazione e di condizionamento mieloablativo sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Libmeldy è stata valutata in 35 pazienti affetti da MLD.

La durata mediana del follow-up nel set di dati integrati sulla sicurezza, che comprendeva 29 pazienti trattati con la nuova formulazione (sperimentale), è stata di 4,51 anni (range: da 0,64 a 8,85 anni). Tre pazienti sono morti e un totale di 26 pazienti è rimasto nella fase di follow-up.

La durata mediana del follow-up nei 6 pazienti trattati con la formulazione crioconservata (commerciale) è stata di 0,87 anni (range: da 0,0 a 1,47 anni). Tutti i pazienti sono rimasti nella fase di follow-up (vedere paragrafo 5.1).

Data la ridotta popolazione di pazienti, le reazioni avverse riportate nella tabella sottostante non forniscono una panoramica completa sulla natura e sulla frequenza di tali eventi.

Il trattamento con Libmeldy è preceduto da trattamenti medici, ovvero la raccolta di cellule staminali ematopoietiche attraverso il prelievo di midollo osseo o la mobilizzazione nel sangue periferico tramite G-CSF con o senza plerixafor seguita da aferesi, e il condizionamento mieloablativo (preferibilmente con busulfano), che già di per sé comportano rischi. Nel valutare la sicurezza di un trattamento con Libmeldy, oltre ai rischi legati alla terapia genica occorre considerare anche il profilo di sicurezza e le informazioni sul prodotto dei medicinali utilizzati per la mobilizzazione nel sangue periferico e per il condizionamento mieloablativo.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Tabella 2 Reazioni avverse attribuite a Libmeldy**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>
Disturbi del sistema immunitario	Test anticorpale positivo (anticorpo anti-ARSA)	

**Tabella 3 Reazioni avverse potenzialmente attribuite al condizionamento mieloablativo\***

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>
Infezioni e infestazioni		Viremia da citomegalovirus, infezione polmonare, infezione da stafilococco, infezione delle vie urinarie, infezione virale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile, neutropenia	Anemia, trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Acidosi metabolica	Sovraccarico di liquidi
Disturbi psichiatrici		Insonnia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi, dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Stomatite, vomito	Ascite, diarrea, emorragia gastrointestinale, nausea
Patologie epatobiliari	Epatomegalia, malattia veno-occlusiva epatica	Ipertransaminasemia

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esfoliazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale, dolore osseo
Patologie renali e urinarie		Oliguria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Insufficienza ovarica	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia
Esami diagnostici		Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, test per Aspergillus positivo

\* Basate su 29 pazienti che hanno subito un condizionamento mieloablattivo con busulfano nel set di dati integrati.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Presenza di anticorpi anti-ARSA*

Cinque pazienti su 35 sono risultati positivi agli anticorpi anti-ARSA (AAA) in vari momenti successivi al trattamento, evento riportato dallo sperimentatore come "Esame anticorpale positivo / Presenza di anticorpi anti-arilsulfatasi A".

I titoli anticorpali erano generalmente bassi e si sono risolti spontaneamente o dopo un breve ciclo di rituximab.

In nessun paziente con risultati positivi all'esame AAA sono stati osservati effetti negativi nell'attività di ARSA successiva al trattamento delle sottopopolazioni cellulari del sangue periferico o del midollo osseo, né nell'attività di ARSA all'interno del liquido cerebrospinale.

La presenza di AAA deve essere monitorata regolarmente nei pazienti trattati con Libmeldy (vedere paragrafo 4.4).

##### *Prelievo di midollo osseo o mobilizzazione nel sangue periferico e aferesi*

Durante gli studi clinici, il profilo di sicurezza del prelievo di MO e della mobilizzazione/aferesi è stato coerente con la sicurezza e la tollerabilità note di entrambe le procedure e con il RCP degli agenti di mobilizzazione (G-CSF e plerixafor).

Non sono stati segnalati eventi avversi gravi potenzialmente attribuibili al prelievo di MO all'interno del range dei volumi di MO prelevati (il volume mediano è stato di 35,5 mL/kg; range: 15,1-56,4 mL/kg). Nell'analisi dei dati integrati di sicurezza (n = 29), un paziente ha sofferto di dolore osseo, che è stato qualificato come evento avverso di grado 2 e ritenuto correlato alla procedura di prelievo di MO, ma non correlato al volume prelevato.

Non sono stati segnalati eventi avversi gravi potenzialmente attribuibili alla mobilizzazione e all'aferesi e nessuno dei pazienti che si sono sottoposti a mobilizzazione ha riportato eventi avversi nella fase di pretrattamento che potessero essere attribuiti agli agenti mobilizzanti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati da studi clinici relativamente al sovradosaggio di Libmeldy.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, codice ATC: A16AB21.

#### Meccanismo d'azione

Libmeldy è una terapia genica di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) autologhe CD34<sup>+</sup> geneticamente modificate *ex vivo*. Le HSPC autologhe CD34<sup>+</sup> vengono raccolte dal prelievo di midollo osseo (MO) o dopo mobilizzazione nel sangue periferico (SP) del paziente e trasdotte con un vettore lentivirale (ARSA LVV), che inserisce una o più copie dell'acido desossiribonucleico complementare (cDNA) dell'ARSA umano nel genoma della cellula, in modo che le cellule geneticamente modificate diventino in grado di esprimere l'enzima funzionale ARSA. Quando vengono somministrate al paziente dopo la somministrazione di un regime di condizionamento mieloablativo, le cellule geneticamente modificate attecchiscono e sono in grado di ripopolare il comparto emopoietico. Una sottopopolazione delle HSPC infuse e/o della loro progenie mieloide è in grado di migrare attraverso la barriera emato-encefalica verso il cervello e di attecchire come microglia residente del sistema nervoso centrale (SNC) e macrofagi perivascolari del SNC, nonché come macrofagi endoneurali nel sistema nervoso periferico (SNP). Queste cellule geneticamente modificate possono produrre e secernere l'enzima funzionale ARSA, che può essere assunto dalle cellule circostanti, un processo noto come correzione incrociata, e utilizzato per scomporre, o prevenire l'accumulo, di sulfatidi nocivi.

A seguito di un attecchimento riuscito e stabile nel paziente, si prevede che gli effetti del prodotto siano persistenti.

#### Effetti farmacodinamici

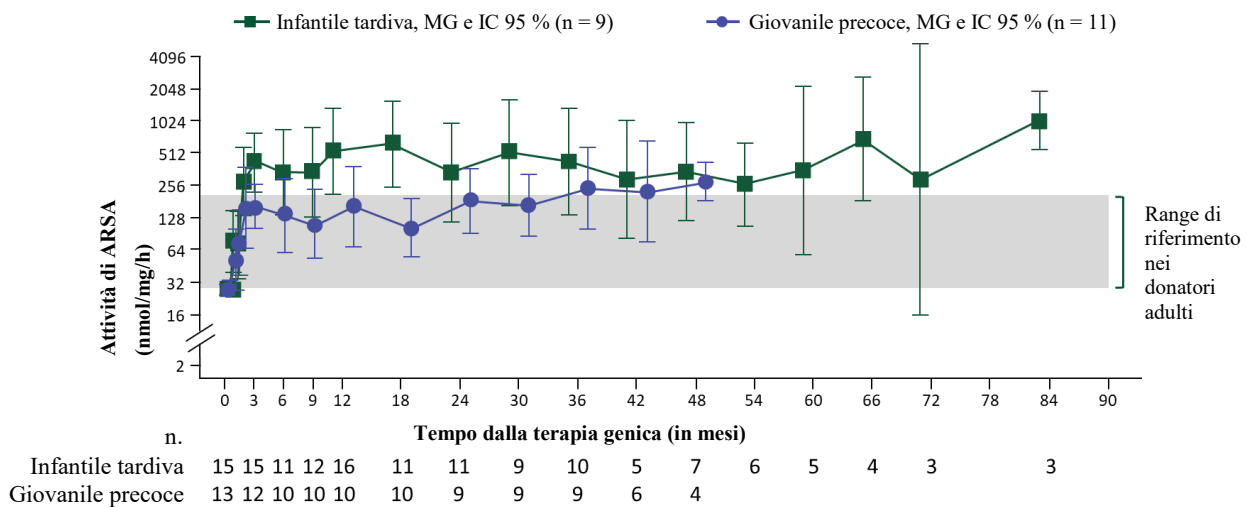
In tutti i pazienti valutabili è stato osservato un attecchimento periferico stabile e duraturo di cellule geneticamente modificate a partire da un mese dopo la somministrazione di Libmeldy. Un numero di copie del vettore (VCN) persistente è stato osservato anche in cellule CD34<sup>+</sup> isolate dal midollo osseo per tutto il periodo di follow-up. Questi risultati biologici dimostrano un attecchimento multilineare sostenuto delle cellule con gene corretto, essenziale per sostenere la produzione a lungo termine di ARSA e il conseguente beneficio clinico a lungo termine.

A 1 anno dal trattamento, la percentuale di colonie derivate dal MO che ospitano il genoma LVV (% di LV<sup>+</sup>) nella popolazione trattata complessiva era del 54,8 % (range: dal 20,0 % al 100 % [N = 23]). A 5 anni dal trattamento, la percentuale di colonie derivate dal MO che ospitano il genoma LVV (% di LV<sup>+</sup>) era del 45,0 % (range: dal 18,8 % al 90,6 % [n = 6; 4 infantili tardive (IT) e 2 giovanili precoci (GP)]), indicativo di un attecchimento stabile nel tempo nella popolazione trattata.

La ricostituzione dell'attività di ARSA nel sistema emopoietico è stata osservata in tutti i pazienti affetti da MLD trattati, con una progressiva ricostituzione dei livelli di ARSA nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), che hanno raggiunto valori nel normale range di riferimento entro 3 mesi dal trattamento e sono rimasti stabili entro o sopra il range normale per tutta la durata del follow-up (vedere figura 1).

**Figura 1**

**Attività di ARSA nelle PBMC nel tempo (media geometrica e IC 95 %), per sottotipo di malattia (set di dati integrati sull'efficacia; N = 29)**



Nota: I valori < LLQ sono assegnati al LLQ. LLQ equivale a 25,79 nmol/mg/h. Le MG e gli IC 95 % sono presentati quando ci sono almeno 3 pazienti con dati non mancanti. ARSA: arilsulfatasi A; IC: intervallo di confidenza; MG: media geometrica; LLQ: limite inferiore di quantificazione; PBMC: cellule mononucleate del sangue periferico.

L'attività di ARSA è stata misurata anche nel liquido cerebrospinale come comparto surrogato della correzione metabolica nel cervello. L'attività di ARSA nel liquido cerebrospinale è passata da non rilevabile al basale a rilevabile in tutti i pazienti valutabili entro 6 mesi dopo il trattamento e ha raggiunto i livelli del range di riferimento 1 anno dopo il trattamento. Successivamente, la ricostituzione centrale dell'attività enzimatica di ARSA è rimasta stabile all'interno del range di riferimento.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica si è basata sull'analisi integrata dei risultati di 29 pazienti affetti da MLD a esordio precoce trattati con Libmeldy preparato come nuova formulazione (non crioconservata). Questi risultati sono stati generati in 20 pazienti trattati nello studio per la registrazione (studio 201222, una sperimentazione clinica sull'efficacia e la sicurezza in aperto, non randomizzata, a singolo braccio), con una durata mediana del follow-up post-trattamento di 4,0 anni (range: da 0,6 a 7,5 anni), e 9 pazienti trattati nel contesto di 3 programmi di accesso allargato con una durata mediana del follow-up di 1,5 anni (range: da 0,99 a 2,72 anni).

Inoltre, i risultati iniziali di 9 pazienti trattati in un ulteriore studio con la formulazione commerciale (crioconservata) di Libmeldy (studio 205756) sono riassunti di seguito.

Lo spettro della malattia MLD può presentarsi in una varietà di forme cliniche, principalmente in base all'età dell'insorgenza dei primi sintomi. Nello sviluppo clinico di Libmeldy sono stati inclusi pazienti pre-sintomatici affetti da MLD infantile tardiva (IT) o giovanile precoce (GP) e pazienti affetti da MLD GP e precocemente sintomatici con mutazioni bialleliche del gene ARSA che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA. Le "mutazioni bialleliche che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA" si riferiscono a mutazioni che comportano un'interruzione parziale o totale dell'attività enzimatica di ARSA con conseguente accumulo di solfatidi. Tali mutazioni bialleliche escludono le mutazioni neutre comuni descritte in associazione con gli alleli correlati alla pseudodeficienza di ARSA.

*Pazienti e caratteristiche della malattia*

Le forme (varianti) di MLD sono state definite in base alla presenza dei criteri che seguono durante lo sviluppo clinico:

- infantile tardiva (IT): età alla comparsa dei sintomi nel fratello maggiore (o nei fratelli maggiori)  $\leq 30$  mesi e/o 2 alleli ARSA mutanti nulli (0) e/o neuropatia periferica all'elettroencefalografia (ENG);
- giovanile precoce (GP): età alla comparsa dei sintomi (nel paziente o nel fratello maggiore) tra 30 mesi e meno di 7 anni, e/o 1 allele ARSA mutante nullo (0) e 1 allele ARSA mutante residuo (R) e/o neuropatia periferica all'esame ENG.

Nella definizione di cui sopra, gli alleli nulli (0) o residui (R) si riferiscono a mutazioni note o nuove.

Lo stato sintomatico dei pazienti è stato definito come segue:

- pre-sintomatico: al momento dell'inclusione negli studi clinici, i pazienti IT o GP non presentavano compromissione neurologica (sintomi correlati alla malattia), in presenza o assenza di segni della malattia rivelati da valutazioni strumentali, ossia dall'esame elettroencefalografico (ENG) e dalla risonanza magnetica (RM) cerebrale.

Sulla base di un'analisi delle caratteristiche al basale dei pazienti IT e GP pre-sintomatici trattati durante il programma di sviluppo clinico, la definizione dello stato pre-sintomatico è stata ulteriormente affinata per massimizzare il beneficio del trattamento.

Tenendo conto dei risultati di questa analisi, il trattamento di un paziente pre-sintomatico con Libmeldy andrebbe considerato:

- per pazienti con la forma IT della malattia, in assenza di un ritardo nel raggiungimento della posizione eretta autonoma o di un ritardo nel conseguimento della capacità di camminare in modo indipendente, associati a segnali anomali alla valutazione neurologica;
- per pazienti con la forma GP della malattia, in assenza di segni o sintomi neurologici della malattia con conseguente limitazione funzionale o regressione sul piano cognitivo, motorio o comportamentale (comprovati da esame neurologico, valutazione delle funzioni grosso motorie e/o esami neuropsicologici adeguati all'età).

- Precocemente sintomatico: al momento dell'inclusione negli studi clinici, i pazienti GP precocemente sintomatici soddisfacevano i 2 criteri seguenti: quoziente intellettivo (QI)  $\geq 70$  e capacità di camminare in modo indipendente per  $\geq 10$  passi.

Sulla base dell'analisi dei benefici clinicamente rilevanti sulle funzioni motorie e cognitive, l'efficacia è stata dimostrata solo in pazienti trattati prima dell'inizio del deterioramento cognitivo in un momento in cui erano ancora in grado di camminare in modo indipendente.

Tenendo conto di tali risultati, il trattamento con Libmeldy di un paziente con una forma GP precocemente sintomatica della malattia andrebbe considerato:

- qualora tale paziente sia in grado di camminare in modo indipendente, il che significa che il punteggio nella scala di valutazione della funzione grosso motoria (GMFC MLD del paziente è  $\leq 1$ , e
- qualora la funzione cognitiva del paziente non abbia iniziato a diminuire, il che significa che il QI del paziente è  $\geq 85$ .

Al momento dell'inclusione negli studi clinici, dei 29 pazienti affetti da MLD a esordio precoce, 20 erano pre-sintomatici e 9 erano precocemente sintomatici; 16 avevano una diagnosi di MLD IT e 13 una diagnosi di MLD GP. Tutti i pazienti IT dello studio e alcuni pazienti GP sono stati individuati dopo che un fratello maggiore aveva sviluppato i sintomi e aveva ricevuto una diagnosi di MLD, con conseguente richiesta di sottoporsi a esami diagnostici ad altri membri della famiglia.

**Tabella 4 Sintesi delle caratteristiche demografiche per stato sintomatico al momento della terapia genica e per sottotipo di malattia (analisi di dati integrati di efficacia)**

	Pazienti pre-sintomatici		Pazienti precocemente sintomatici	
	Sottogruppo Infantile tardiva (N = 15)	Sottogruppo Giovanile precoce (N = 5)	Sottogruppo Infantile tardiva (N = 1)	Sottogruppo Giovanile precoce (N = 8)
<b>Sesso, n. (%)</b>				
Femmine	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Maschi	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Età al momento della terapia genica, in mesi</b>				
Mediana	13,1	48,9	23,3	77,9
Minima	7,6	11,4	23,3	38,8
Massima	17,8	66,8	23,3	139,9

#### *Prelievo di midollo osseo*

Durante lo sviluppo clinico, il volume di MO raccolto è stato adeguato per ogni paziente. Il volume mediano di MO raccolto è stato di 35 mL/kg (range 15 - 56 mL/kg), senza eventi di sicurezza correlati.

#### *Mobilizzazione e aferesi*

Durante lo sviluppo clinico, a tutti i 10 pazienti per i quali era stata presa la decisione di utilizzare SP mobilizzato come materia di base è stato somministrato G-CSF (10-12,5 µg/kg/giorno) per mobilizzare le cellule CD34<sup>+</sup> prima della procedura di aferesi. A partire dal terzo giorno di somministrazione di G-CSF, un agente mobilizzante aggiuntivo, il plerixafor, è stato somministrato una volta al giorno (0,24 mg/kg, sottocutaneo) se clinicamente indicato, a seconda del numero di leucociti e cellule CD34<sup>+</sup> presenti nel sangue periferico del paziente. L'aferesi è stata eseguita non appena la conta di cellule CD34<sup>+</sup> ha raggiunto un livello adeguato, secondo le procedure standard.

Se il numero di cellule CD34<sup>+</sup> raccolte per la produzione di Libmeldy e per il trapianto di riserva non è stato raggiunto con una sola aferesi, è stata eseguita una seconda procedura. Per tutti i pazienti, il numero minimo di cellule CD34<sup>+</sup> per produrre Libmeldy (8 x 10<sup>6</sup> cellule CD34<sup>+</sup>/kg) è stato raccolto con 1 ciclo di mobilizzazione e 1 o 2 aferesi.

#### *Condizionamento pre-trattamento*

Tutti i pazienti hanno ricevuto un condizionamento sistemico con busulfano prima del trattamento con Libmeldy.

Tredici pazienti (45 %) sono stati trattati con un regime di condizionamento sub-mieloablativo (SMAC), definito come AUC cumulativa target di 67 200 µg\*h/L. Sedici pazienti (55 %) sono stati trattati con un regime di condizionamento mieloablativo (MAC), definito come AUC cumulativa target di 85 000 µg\*h/L.

Per il regime di condizionamento SMAC, i pazienti hanno ricevuto un totale di 14 dosi di busulfano (in base al peso del paziente), sotto forma di infusione endovenosa di 2 ore somministrata ogni 6 ore dal giorno -4 al giorno -1. I livelli plasmatici di busulfano sono stati monitorati mediante

campionamento farmacocinetico seriale e regolati utilizzando una AUC della dose target di 4 800  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$  (range: da 4 200 a 5 600  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ), che corrisponde a una AUC totale cumulativa prevista di 67 200  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$  (range da 58 800 a 78 400  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ). L'AUC media cumulativa nei pazienti sottoposti a un regime SMAC è stata superiore al previsto, ma è rimasta all'interno del range target (media geometrica 71 923,53 [IC 95 %: 68 751,04; 75 242,41]).

Per il regime di condizionamento MAC, i pazienti hanno ricevuto un dosaggio di busulfano basato sulla superficie corporea in base all'età (80  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$  se  $\leq 1$  anno; 120  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$  se  $> 1$  anno) per un totale di 4 dosi, somministrate come infusione endovenosa di 3 ore ogni 20-24 ore dal giorno -4 al giorno -1. I livelli plasmatici di busulfano sono stati monitorati mediante campionamento farmacocinetico seriale e regolati utilizzando una AUC totale cumulativa target di 85 000  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$  (range: da 76 500 a 93 500  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ).

Le analisi dei sottogruppi per regime di condizionamento, ovvero il confronto dei sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto il regime MAC rispetto al regime SMAC, non hanno mostrato differenze rilevanti nel livello di attecchimento delle cellule trasdotte né nell'attività enzimatica di ARSA (in tutte le PBMC e le cellule mononucleate derivate da MO). Inoltre, i profili di sicurezza di entrambi i regimi si sono dimostrati paragonabili.

Pertanto, la decisione di utilizzare il regime MAC o SMAC per il condizionamento pre-trattamento è a discrezione del medico curante, tenuto conto delle caratteristiche cliniche del paziente quali, ma non limitate a, età, funzione epatica, prematurità e trombofilia.

Durante lo sviluppo clinico, è stata necessaria la profilassi per le malattie veno-occlusive (VOD) e le relative complicanze endoteliali come da prassi istituzionale con acido ursodesossicolico o defibrotide.

#### *Somministrazione di Libmeldy*

A tutti i pazienti (N = 29) è stato somministrato il medicinale con una dose media (min; max) di 10,81 x 10<sup>6</sup> (4,2; 25,9) di cellule CD34<sup>+</sup>/kg sotto forma di infusione endovenosa.

#### *Risultati di efficacia integrata (N = 29)*

I parametri di efficacia co-primaria erano:

- scala di valutazione della funzione grosso motoria (GMFM): un miglioramento di  $> 10\%$  del punteggio totale GMFM dei pazienti trattati osservato a 2 anni dal trattamento (vedere tabella 5), quando confrontato con i punteggi GMFM nei pazienti MLD di controllo storico non trattati di pari età [ossia dello studio sulla storia naturale (NHx) condotto dal centro San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy [SR-TIGET], e
- attività di ARSA: un aumento significativo (deviazione standard  $\geq 2$ ) dell'attività residua di ARSA rispetto ai valori precedenti al trattamento, misurata in cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) a 2 anni dal trattamento (vedere Effetti farmacodinamici, figura 1 e tabella 6).

I pazienti affetti da MLD a esordio precoce trattati prima della comparsa di sintomi evidenti hanno mostrato uno sviluppo motorio normale, una stabilizzazione o un ritardo del tasso di progressione delle disfunzioni motorie, come misurato dal punteggio totale GMFM (%) (vedere tabella 5).

Utilizzando un modello ANCOVA adattato all'età nella valutazione GMFM e nel trattamento, la differenza media tra i pazienti IT pre-sintomatici trattati e i pazienti IT non trattati di pari età dello studio NHx era del 71,0 % dopo 2 anni e del 79,8 % dopo 3 anni. Analogamente, la differenza media tra i pazienti GP pre-sintomatici trattati e i pazienti GP non trattati di pari età era del 52,4 % dopo 2 anni e del 74,9 % dopo 3 anni. Tali differenze di trattamento erano statisticamente significative ( $p \leq 0,008$ ) a favore di Libmeldy.

Anche se non statisticamente significativa, è stata anche osservata una chiara differenza nel punteggio totale GMFM tra pazienti GP precocemente sintomatici trattati e pazienti GP non trattati di pari età (28,7 % dopo 2 anni; valore  $p = 0,350$  e 43,9 % dopo 3 anni; valore  $p = 0,054$ ).



**Tabella 5** **Punteggio totale (%) GMFM nel 2° anno e nel 3° anno in pazienti pre-sintomatici e precocemente sintomatici (sottogruppi infantile tardiva e giovanile precoce) rispetto ai dati di pazienti di pari età dello studio sulla storia naturale (analisi di dati integrati di efficacia).**

	Punteggio totale medio rettificato GMFM		Differenza media di trattamento nel punteggio totale GMFM tra pazienti trattati e pazienti di pari età non trattati dello studio sulla storia naturale	
	Pazienti trattati	Pazienti non trattati dello studio sulla storia naturale		
<b>Pazienti pre-sintomatici</b>	<b>Infantile tardiva</b>			
	<b>2° anno *</b>	79,5 % (n = 10)	8,4 % (n = 8)	71,0 % (IC 95 %: 60,4 – 81,7); valore p < 0,001
	<b>3° anno</b>	82,6 % (n = 9)	2,8 % (n = 9)	79,8 % (IC 95 %: 66,2 – 93,3); valore p < 0,001
	<b>Giovanile precoce</b>			
	<b>2° anno *</b>	96,7 % (n = 4)	44,3 % (n = 8)	52,4 % (IC 95 %: 25,1 – 79,6); valore p = 0,008
	<b>3° anno</b>	93,2 % (n = 4)	18,2 % (n = 9)	74,9 % (IC 95 %: 50,8 – 99,1); valore p < 0,001
<b>Pazienti precocemente sintomatici</b>	<b>Giovanile precoce</b>			
	<b>2° anno *</b>	60,7 % (n = 6)	31,9 % (n = 10)	28,7 % (IC 95 %: -14,1 – 71,5); valore p = 0,350
	<b>3° anno</b>	59,8 % (n = 6)	15,9 % (n = 10)	43,9 % (IC 95 %: 9,2 – 78,5); valore p = 0,054

\* La scala di valutazione della funzione grosso motoria a due anni dal trattamento è stato un endpoint co-primario dello studio clinico per la registrazione. Nota: Analisi della covarianza regolata per il trattamento e l'età. I valori p derivano da un test di verifica d'ipotesi del 5 % a due code con ipotesi nulla di differenza del 10 %. IC: intervallo di confidenza; GP: giovanile precoce; GMFM: scala di valutazione della funzione grosso motoria; IT: infantile tardiva; MLD: leucodistrofia metacromatica.

Il deterioramento della funzione grosso motoria è stato valutato dall'esordio della malattia in pazienti GP precocemente sintomatici al momento della terapia genica. A quattro anni dall'esordio della malattia, la percentuale stimata di pazienti che sono sopravvissuti e hanno mantenuto la locomozione e la capacità di stare seduti senza supporto (livello 5 o superiore della scala GMFC-MLD) era del 62,5 % nel gruppo trattato rispetto al 26,3 % nel gruppo non trattato, che rappresenta un ritardo nella progressione della malattia dopo il trattamento con Libmeldy.

È stato inoltre osservato un aumento statisticamente significativo dell'attività di ARSA nelle PBMC a 2 anni dal trattamento rispetto al basale pre-trattamento sia nei pazienti pre-sintomatici (aumento di 20,0 volte; valore p < 0,001) sia nei pazienti precocemente sintomatici (aumento di 4,2 volte; valore p = 0,004) (vedere tabella 6).

**Tabella 6**      **Attività di ARSA misurata nelle PBMC (media geometrica) al basale e a 2 anni dal trattamento in pazienti pre-sintomatici e precocemente sintomatici (set di dati integrati sull'efficacia).**

	<b>Media geometrica (% di CVb) Attività di ARSA nelle PBMC</b>		<b>Aumento in numero di volte dal basale al 2° anno *</b>
	<b>Basale</b>	<b>2° anno</b>	
<b>Pre-sintomatici</b>	26,923 (6,72) (n = 19)	339,736 (270,85) (n = 14)	20,0 (IC 95 %: 9,0; 44,0); valore p < 0,001
<b>Precocemente sintomatici</b>	26,025 (2,72) (n = 9)	134,056 (55,94) (n = 6)	4,2 (IC 95 %: 1,6; 11,2); valore p = 0,004

\* Rapporto fra medie corrette a partire da misurazioni ripetute a modello misto di dati su scala logaritmica, con aggiustamento per visita, basale, basale\*visita, sottotipo di malattia e sottotipo di malattia\*visita.

Un endpoint di efficacia secondario dell'analisi integrata dell'efficacia è stato la misurazione del QI superiore a 55, ossia la soglia per il ritardo mentale moderato (DSM-IV), dopo il trattamento con Libmeldy utilizzando test neuropsicologici. Le misure del quoziente intellettivo/quoziente di sviluppo (QI/QS), ossia delle capacità cognitive e linguistiche, completano i risultati del GMFM e forniscono ulteriori prove del fatto che gli elevati livelli di attecchimento e ricostituzione enzimatica si traducono in effetti terapeutici rilevanti sui principali domini sintomatici nei pazienti affetti da MLD.

Nel sottogruppo IT (tutti pre-sintomatici al momento del trattamento tranne uno), 12 dei 15 pazienti valutati presentavano un QI/QS abbastanza costante, all'interno del range normale (punteggio QI/QS di 100 +/- deviazione standard di 15) durante il follow-up. Tutti i suddetti pazienti, tranne 2 (uno pre-sintomatico, uno precocemente sintomatico), sono rimasti al di sopra della soglia di grave disabilità mentale (QI/QS > 55) in età cronologiche alle quali tutti i 14 pazienti non trattati dello studio NHx con valutazioni neuropsicologiche hanno mostrato segni di grave deterioramento cognitivo (cioè QI/QS inferiore a 55 e vicino a 0).

Dei 10 pazienti GP sopravvissuti, tutti i 4 pazienti pre-sintomatici e 4 pazienti precocemente sintomatici su 6 hanno mostrato un QI/QS normale durante il follow-up. Al contrario, 11 su 12 pazienti dello studio NHx con valutazioni neuropsicologiche hanno mostrato segni di grave deterioramento cognitivo durante il follow-up.

Al momento dell'analisi integrata dei dati, cioè a un tempo mediano di follow-up di 3,035 anni dopo il trattamento (range da 0,99 a 7,51), nessuno dei 16 pazienti del sottogruppo IT trattato, tutti pre-sintomatici al momento del trattamento tranne uno, era morto (100 % di sopravvivenza complessiva). Quattro pazienti IT pre-sintomatici erano vivi 6 anni o più dopo il trattamento e 2 pazienti IT pre-sintomatici erano vivi 7 o più anni dopo il trattamento. In confronto, 12 pazienti IT non trattati su 19 (63,2 %) dello studio NHx erano morti al momento dell'analisi.

Una sopravvivenza complessiva paragonabile è stata osservata nei gruppi GP trattati e non trattati con un tempo mediano di follow-up di 3,49 anni dopo il trattamento (range da 0,64 a 6,55). Un paziente GP trattato in fase pre-sintomatica su 5 (20 %) è morto, a causa di un ictus ischemico, non ritenuto correlato a Libmeldy. Si sono verificati 2 decessi tra gli 8 (25,0 %) pazienti GP trattati in fase precocemente sintomatica, entrambi dovuti alla progressione della malattia, anch'essi non ritenuti correlati al trattamento con Libmeldy. Analogamente, 3 pazienti GP non trattati su 12 (25%) dello studio NHx erano morti al momento dell'analisi.

Un'analisi di sensibilità, condotta per individuare i fattori clinici che avrebbero potuto influenzare il livello di beneficio del trattamento con Libmeldy e ottimizzare l'uso raccomandato del trattamento, ha identificato 4 fallimenti del trattamento:

- in uno dei pazienti IT sono insorti sintomi correlati alla malattia tra lo screening e la somministrazione di Libmeldy ed è stato considerato sintomatico al momento del trattamento. La progressione di questo paziente dopo il trattamento è stata paragonabile a quella dei pazienti non trattati dello studio NHx per quanto riguarda sia le funzioni cognitive, sia lo sviluppo motorio;
- tre pazienti GP precocemente sintomatici trattati con Libmeldy hanno mostrato un deterioramento delle funzioni motorie e cognitive paragonabile a quello osservato in pazienti non trattati dello studio

NHx e la progressione della malattia ha portato alla morte in due di essi; due dei tre pazienti mostravano un QI < 85 (82 e 58) al momento del trattamento; due dei tre pazienti hanno mostrato un deterioramento tra lo screening e le valutazioni al basale (inizio del regime di condizionamento).

#### *Studio 205756 (formulazione commerciale crioconservata)*

Lo studio 205756 è uno studio in aperto, a singolo braccio, per valutare la formulazione crioconservata (commerciale) di Libmeldy nel trattamento di pazienti affetti da MLD IT pre-sintomatici e MLD GP pre-sintomatici o precocemente sintomatici. L'intervallo di dose di cellule utilizzato nei primi 9 pazienti dello studio 205756 ( $10,45-30,0 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg) è simile all'intervallo utilizzato nei pazienti trattati con la nuova formulazione (sperimentale) del medicinale ( $4,2-25,9 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg).

Al momento del rilevamento dei dati, 6 pazienti (3 IT, 3 GP), tutti pre-sintomatici al momento del trattamento, sono stati trattati, con un follow-up mediano post-trattamento di 0,87 anni (range: da 0,0 a 1,47 anni). I dati preliminari sull'efficacia mostrano livelli di attecchimento, numero di copie del vettore, attività di ARSA nelle PBMC e nel CSF in diversi momenti successivi alla terapia genica all'interno del range osservato nell'analisi integrata dei dati dei pazienti trattati con la nuova formulazione di Libmeldy.

I dati preliminari sulla sicurezza indicano che Libmeldy è stato ben tollerato. Il profilo di sicurezza osservato in questo studio con la formulazione crioconservata è coerente con il profilo stabilito nei pazienti trattati con la formulazione fresca in termini di natura, tempo di insorgenza e frequenza degli eventi avversi segnalati.

#### *Popolazione pediatrica*

Libmeldy è stato studiato in neonati e bambini di età compresa tra 7,6 mesi e 11,6 anni. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Libmeldy nel sottogruppo tardo-giovanile della popolazione pediatrica con leucodistrofia metacromatica (cioè pazienti affetti da MLD di età compresa tra 7 e meno di 17 anni al momento dell'insorgenza della malattia) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Libmeldy è un medicinale di terapia genica costituito da cellule autologhe geneticamente modificate *ex vivo*. La natura di Libmeldy è tale per cui non sono applicabili gli studi convenzionali sulla farmacocinetica, l'assorbimento, il metabolismo e l'eliminazione. La biodistribuzione di Libmeldy è stata comunque studiata ed è stata dimostrata la distribuzione ai tessuti ematopoietici e agli organi bersaglio della malattia (compreso il cervello).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

A causa della natura di Libmeldy, una valutazione tossicologica standard non era applicabile e non sono stati condotti studi convenzionali di mutagenicità, cancerogenicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

La farmacologia, la tossicologia e la genotossicità di Libmeldy sono state valutate *in vitro* e *in vivo*. L'analisi della sede di integrazione (ISA) delle cellule del midollo osseo Lin- del topo e delle cellule umane CD34<sup>+</sup> trasdotte con ARSA LVV è stata condotta prima e dopo il trapianto nei topi e non ha mostrato maggiore propensione all'inserimento all'interno o in prossimità dei geni cancro-correlati, né dominanza clonale. Un prototipo di vettore lentivirale correlato all'ARSA LVV non ha indotto trasformazioni *in vitro* né una crescita sostenuta di cellule del midollo osseo Lin- del topo selvatico trasdotte a causa della trasformazione inserzionale. Le cellule del midollo osseo Lin- di topi Cdkn2a<sup>-/-</sup>, un ceppo incline al cancro innescato dalla mutagenesi inserzionale gamma-retrovirale, trasdotte con lo stesso prototipo di vettore lentivirale, non hanno mostrato potenziale genotossico quando trapiantate in topi di tipo selvatico.

Sono stati effettuati studi di tossicità e oncogenesi (tumorigenicità) nel modello murino di MLD. Non sono state osservate prove di tossicità dovute alla sovraespressione di ARSA e non è stata osservata alcuna crescita anomala o maligna di cellule trapiantate né di tumori ematopoietici legata all'integrazione di ARSA LVV. La sovraespressione di ARSA nelle HSPC umane e nei topi ARSA Tg non ha compromesso l'attivazione di altre solfatasi dipendenti dall'attivatore di solfatasi SUMF-1, non ha influito sulle capacità di proliferazione e differenziazione delle cellule trasdotte e non ha indotto tossicità o compromissione funzionale nei topi ARSA Tg.

Ulteriori studi con cellule umane CD34<sup>+</sup> trasdotte con ARSA LVV somministrate a topi immunodeficienti mieloablati non hanno dimostrato alcuna tossicità, alcuna mobilitazione del vettore né trasduzione di gonadi maschili in tali topi.

Il monitoraggio molecolare non ha rilevato lentivirus competente per la replicazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Dimetilsolfossido

Sodio cloruro

Albumina umana

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

6 mesi.

Una volta scongelato: massimo 2 ore a temperatura ambiente (20-25 °C).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Le sacche per infusione di Libmeldy devono essere conservate in vapori di azoto liquido (< -130 °C) fino a quando non sono pronte per lo scongelamento e la somministrazione.

Conservare la/e sacca/sacche per infusione in cassette metalliche. Non congelare nuovamente dopo lo scongelamento.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Sacca/sacche per infusione da 50 mL di etilene vinil acetato (EVA) con due connettori spike disponibili, confezionata/e in un involucro in EVA e posta/e all'interno di una cassetta metallica.

Libmeldy viene spedito dall'impianto di produzione alla struttura di stoccaggio del centro di trattamento in un crioc contenitore, che può contenere più cassette metalliche destinate a un singolo paziente. Ogni cassetta metallica contiene una sacca per infusione di Libmeldy.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

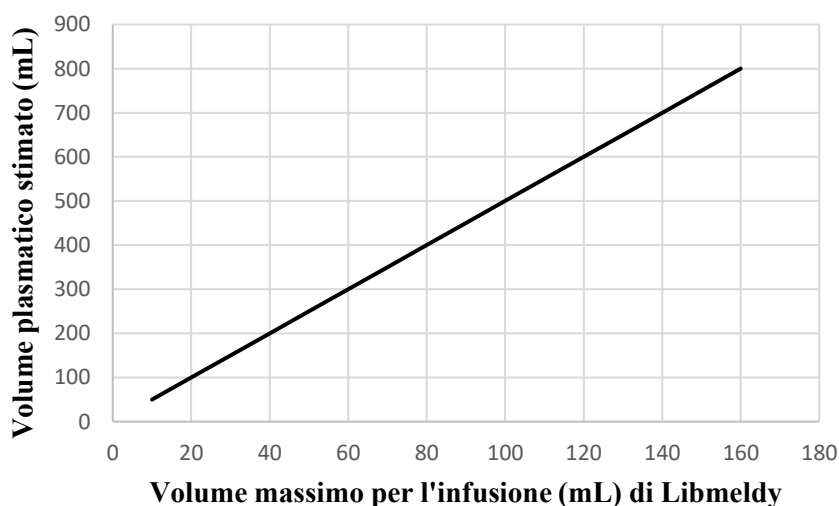
Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

- Questo medicinale contiene cellule di sangue umano geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che maneggiano Libmeldy devono prendere le precauzioni appropriate (indossare guanti, indumenti protettivi e protezione degli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.
- Libmeldy deve rimanere sempre a una temperatura  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , fino a quando il contenuto della sacca non viene scongelato per l'infusione.

#### Definizione della dose da somministrare

- Considerando le informazioni posologiche fornite al paragrafo 4.2, la dose da somministrare e il numero di sacche per infusione da utilizzare devono essere definiti in base al numero totale di cellule  $\text{CD34}^+$  fornite e indicate sul foglio informativo del lotto (ossia la "dose fornita", calcolata in base al peso del paziente al momento del prelievo delle cellule). La dose di Libmeldy da somministrare deve anche tenere conto del peso del paziente al momento del trattamento e del fatto che ogni sacca utilizzata deve essere somministrata interamente.
- Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente. Quando la dose di Libmeldy è contenuta in più di una sacca, prima dell'infusione è necessario verificare che il volume del medicinale da infondere sia compatibile con il limite raccomandato di DMSO, ovvero il volume totale di DMSO somministrato deve essere  $< 1\%$  del volume plasmatico stimato del paziente. Il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve dunque rimanere  $< 20\%$  del volume plasmatico stimato del paziente.
- Il grafico che segue è fornito come riferimento per determinare il volume massimo di Libmeldy che può essere somministrato al paziente in base al suo volume plasmatico stimato.

**Figura 2**      **Indicazioni sul limite di sicurezza di DMSO: il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve rimanere  $< 20\%$  del volume plasmatico stimato del paziente.**



#### Preparazione per l'infusione

- A un paziente possono essere destinate più sacche per infusione. Ogni sacca per infusione è fornita all'interno di un involucro, contenuto in una cassetta metallica.
- Ciascuna sacca per infusione avvolta deve essere conservata all'interno della propria cassetta metallica in vapori di azoto liquido a  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$  fino a quando non è pronta per lo scongelamento e l'infusione.
- Verificare che tutte le sacche per infusione siano presenti e che nessuna sacca per infusione abbia superato la data di scadenza utilizzando il foglio informativo del lotto allegato.

- Una soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9 %) dovrebbe essere disponibile per preparare i tubi prima dell'infusione e per sciacquare la sacca per infusione e i tubi dopo l'infusione stessa.

### Controllo prima dello scongelamento

- Non rimuovere la cassetta metallica dalla conservazione criogenica né scongelare Libmeldy fino a quando il paziente non è pronto per l'infusione. I tempi di scongelamento di ciascuna sacca per infusione contenente Libmeldy e dell'infusione stessa devono essere coordinati. Confermare in anticipo l'orario di infusione e regolare il tempo di inizio dello scongelamento in modo che il trattamento sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto.
- Aprire la cassetta metallica e ispezionare l'involucro e la sacca per infusione per verificarne l'integrità prima dello scongelamento. Qualora una sacca per infusione sia danneggiata, seguire le linee guida locali per la gestione dei rifiuti di materiali di origine umana e contattare immediatamente Orchard Therapeutics.
- Prima di scongelare Libmeldy, è necessario verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sulle etichette dell'imballaggio e sul foglio informativo del singolo lotto allegato. Libmeldy è destinato esclusivamente all'uso autologo. Non scongelare o somministrare Libmeldy se le informazioni riportate sull'etichetta specifica del paziente sulla sacca per infusione non corrispondono al paziente previsto.

### Scongellamento

- Dopo l'accurata rimozione dalla cassetta metallica, scongelare la sacca per infusione nel suo involucro sigillato a 37 °C in un dispositivo per lo scongelamento controllato, fino a quando non si veda più ghiaccio nella sacca per infusione.
- Una volta completato lo scongelamento, la sacca deve essere rimossa immediatamente dal dispositivo per lo scongelamento.
- L'involucro deve essere aperto con cautela per rimuovere la sacca per infusione, che deve essere tenuta a temperatura ambiente (20-25 °C) fino al momento dell'infusione.
- Massaggiare delicatamente la sacca per infusione per risospendere le cellule. Il contenuto della sacca per infusione deve essere ispezionato per verificare che non vi siano residui di aggregati cellulari visibili. Piccoli grumi di materiale cellulare devono essere dispersi con una leggera miscelazione manuale. Non agitare la sacca.
- La sacca per infusione non deve essere lavata, centrifugata, campionata e/o risospesa in nuovi mezzi prima dell'infusione.
- Libmeldy non deve essere irradiato poiché l'irradiazione potrebbe portare all'inattivazione del prodotto.
- Se viene fornita più di una sacca per infusione per la dose di trattamento del paziente, la sacca successiva deve essere scongelata solo dopo che il contenuto della sacca precedente è stato completamente infuso.

### Somministrazione

- Libmeldy deve essere somministrato come infusione endovenosa tramite un catetere venoso centrale, secondo le procedure standard del sito di somministrazione per i prodotti di terapia cellulare.
- Il set di somministrazione consigliato consiste in un set per trasfusione di sangue dotato di un filtro da 200 µm.
- Ogni sacca deve essere infusa per effetto della gravità entro 2 ore dallo scongelamento, comprese eventuali interruzioni durante l'infusione, per mantenere la massima vitalità del prodotto.
- La velocità massima di infusione è di 5 mL/kg/h e il contenuto di ogni sacca deve essere infuso nell'arco di circa 30 minuti.
- Quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, va somministrata solo una sacca di prodotto all'ora.

- I pazienti non precedentemente esposti a DMSO devono essere osservati attentamente. I segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e saturazione di ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati fino a 3 ore dopo l'infusione.
- Al termine dell'infusione, sciacquare tutto il Libmeldy rimasto nella sacca per infusione ed eventuali tubi associati con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9 %) per garantire che venga infuso il maggior numero possibile di cellule nel paziente. Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente.

#### Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

- Libmeldy contiene cellule umane geneticamente modificate. Per i medicinali non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali si devono seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana.
- Tutto il materiale che è stato a contatto con Libmeldy (rifiuti solidi e liquidi) deve essere manipolato e smaltito come rifiuto potenzialmente infettivo in conformità con le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

#### Esposizione accidentale

- L'esposizione accidentale a Libmeldy deve essere evitata. In caso di esposizione accidentale si devono seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana, che possono includere il lavaggio della pelle contaminata e la rimozione dei vestiti contaminati. Le superfici e i materiali di lavoro che sono stati potenzialmente a contatto con Libmeldy devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1493/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 Dicembre 2020

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVOBIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del rilascio di Libmeldy in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà il contenuto e il formato del programma formativo e di distribuzione controllata con l'autorità nazionale competente.

Il programma formativo e di distribuzione controllata ha lo scopo di fornire informazioni sull'uso sicuro di Libmeldy.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Libmeldy è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/ chi li assiste, quindi tutti coloro che potrebbero prescrivere, erogare e/o utilizzare Libmeldy, abbiano accesso o ricevano il seguente pacchetto formativo:

- materiale informativo per il medico,
- pacchetto informativo per il paziente.

**Il materiale informativo per il medico** deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- la guida per gli operatori sanitari;
- la guida per la gestione e il metodo di somministrazione.

### **• La guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- avvertenza del fatto che esiste una possibilità teorica che il trattamento con Libmeldy possa essere associato al rischio di mutagenesi inserzionale, che potrebbe portare allo sviluppo di tumori maligni. Tutti i pazienti devono essere monitorati al fine di rilevare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di trasformazione oncogena, leucemia o linfoma, e devono essere informati sui segni e sui sintomi di leucemia o linfoma e chiedere immediatamente assistenza medica se si manifesta uno qualsiasi di tali sintomi;
- avvertenza sul ritardo dell'attecchimento in piastrine e guida alla gestione dello stesso;
- avvertenza sulla comparsa di anticorpi anti-ARSA e guida alla relativa gestione;
- avvertenza sul potenziale rischio di mancato attecchimento e sulla necessità di monitorare i pazienti;
- informazioni sullo studio LongTERM-MLD e su cosa comporterà;
- raccomandazione delle considerazioni importanti su Libmeldy di cui discutere con i pazienti e/o con chi li assiste:
  - potenziali rischi del trattamento con Libmeldy;
  - segni di eventuali tumori maligni come leucemia/linfoma e quali azioni intraprendere;
  - contenuto della guida per il paziente e per i genitori/tutori;

- necessità di portare con sé la scheda di allerta per il paziente e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari;
- importanza di un monitoraggio regolare e di un follow-up a lungo termine;
- indicazione delle informazioni di contatto per segnalare tutte le reazioni avverse sospette e per includere il numero di lotto del singolo medicinale che si trova all'interno della scheda di allerta per il paziente.

• **La guida per la gestione e il metodo di somministrazione per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- indicazioni sul fatto che Libmeldy deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato con esperienza nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT);
- istruzioni sulle precauzioni da prendere prima di maneggiare o somministrare Libmeldy;
- istruzioni per la ricezione e la conservazione di Libmeldy;
- istruzioni per controllare Libmeldy prima della somministrazione;
- istruzioni per lo scongelamento di Libmeldy;
- indicazione delle informazioni di contatto per segnalare tutte le reazioni avverse sospette e per includere il numero di lotto del singolo medicinale che si trova all'interno della scheda di allerta per il paziente.

**Il pacchetto informativo per il paziente** deve contenere:

- il foglio illustrativo;
- la guida per il paziente e per i genitori/tutori;
- la scheda di allerta per il paziente.

• **La guida per il paziente e per i genitori/tutori** deve contenere i seguenti messaggi fondamentali:

- avvertenza sulla necessità di monitorare l'insorgenza di sintomi di leucemia o linfoma nel paziente e sul fatto che, in caso di sintomi, va contattato immediatamente il medico specialista, poiché esiste un basso rischio che il paziente possa sviluppare la leucemia o il linfoma. Il medico specialista controllerà il sangue del paziente per verificare la presenza di eventuali segni di leucemia o linfoma durante i controlli annuali di routine, che continueranno dopo il trattamento;
- indicazioni sulla necessità per il paziente, i genitori o tutori di portare con sé la scheda di allerta per il paziente per informare qualsiasi operatore sanitario curante che il bambino è stato trattato con Libmeldy;
- indicazioni sull'importanza di un monitoraggio regolare e della segnalazione di eventuali sintomi o preoccupazioni al medico specialista che ha in cura il bambino;
- informazioni sullo studio LongTERM-MLD e sullo scopo dello studio;
- indicazione delle informazioni di contatto per segnalare eventuali effetti indesiderati o sintomi del paziente e qual è il significato di un medicinale soggetto a monitoraggio addizionale (▼).

• **La scheda di allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi fondamentali:

- dichiarazione che il paziente è stato trattato con Libmeldy, comprensiva di numero di lotto del medicinale e data del trattamento per garantire la tracciabilità secondo la linea guida sul follow-up sulla sicurezza e l'efficacia e sulla gestione del rischio dei medicinali per terapie avanzate (EMA/149995/2008);
- informazioni di contatto del medico;
- informazioni sulla possibilità di falsa positività di alcuni test commerciali per l'HIV a causa di Libmeldy;
- dichiarazione che il paziente è stato trattato con terapia genica e non deve donare sangue, organi, tessuti o cellule;
- dettagli sulla segnalazione delle reazioni avverse e sul fatto che Libmeldy è soggetto a monitoraggio addizionale ▼;
- informazioni di contatto affinché un operatore sanitario possa ricevere ulteriori informazioni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura che in ogni Stato membro in cui Libmeldy è commercializzato è in vigore un sistema volto a controllarne la distribuzione al di fuori del livello di controllo garantito da misure di routine per la minimizzazione dei rischi. Devono essere soddisfatti i seguenti requisiti prima che il prodotto venga prescritto, prodotto, erogato e usato: Libmeldy sarà disponibile solo attraverso centri di trattamento qualificati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per garantire la tracciabilità delle cellule del paziente e del farmaco prodotto tra l'ospedale dove avviene il trattamento e il sito di produzione; la selezione dei centri di trattamento sarà effettuata, se del caso, in collaborazione con le autorità sanitarie nazionali; gli operatori sanitari saranno formati sulla base del materiale informativo per il medico nell'ambito del processo di qualificazione del centro.

**•Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Libmeldy nei bambini affetti da forme infantili tardive o giovanili precoci di MLD, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio prospettico basato sui dati di un registro, secondo un protocollo concordato, e ne presenterà i risultati.</p>	<p>Relazioni provvisorie da presentare in conformità con il piano di gestione del rischio</p> <p>Relazione finale dello studio: marzo 2046</p>
<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve adottare misure per ridurre il tempo complessivo dallo screening del paziente al trattamento entro i range osservati durante lo sviluppo clinico (mediana 8,2 settimane; range 6-12,4 settimane). La riduzione del tempo necessario per il test e il rilascio del prodotto dovrebbe far parte di queste misure.</p>	<p>Relazioni sullo stato di avanzamento: giugno 2021, giugno 2022</p> <p>Relazione sull'attuazione delle misure: dicembre 2022</p>

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CASSETTA METALLICA

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione per infusione  
atidarsagene autotemcel

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una popolazione arricchita di cellule autologhe CD34<sup>+</sup> che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte *ex vivo* con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A (ARSA).

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche dimetilsolfossido, albumina umana e cloruro di sodio.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

10-20 mL

Vedere il foglio informativo del lotto per il numero di sacche per infusione e di cellule CD34<sup>+</sup> per sacca per questo paziente.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo lo scongelamento: 2 ore a temperatura ambiente (20-25 °C)

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare e trasportare congelato (< -130 °C). Conservare la sacca per infusione nella cassetta metallica fino a quando non è pronta per lo scongelamento e la somministrazione. Non aprire l'involucro fino a dopo lo scongelamento. Una volta scongelata non congelare nuovamente.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1493/001

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Cognome:  
Nome:  
Data di nascita:  
DIN:  
ID COI:  
Lotto:  
ID sacca:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**



## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

### INVOLUCRO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione per infusione  
atidarsagene autotemcel

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una popolazione arricchita di cellule autologhe CD34<sup>+</sup> che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte *ex vivo* con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A (ARSA).

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche dimetilsolfossido, albumina umana e cloruro di sodio.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

10-20 mL

Vedere il foglio informativo del lotto per il numero di sacche per infusione e di cellule CD34<sup>+</sup> per sacca per questo paziente.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo lo scongelamento: 2 ore a temperatura ambiente (20-25 °C)

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare e trasportare congelato (< -130 °C). Conservare la sacca per infusione nella cassetta metallica fino a quando non è pronta per lo scongelamento e la somministrazione. Non aprire l'involucro fino a dopo lo scongelamento. Una volta scongelata non congelare nuovamente.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1493/001

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Cognome:  
Nome:  
Data di nascita:  
DIN:  
ID COI:  
Lotto:  
ID sacca:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SACCA PER INFUSIONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione per infusione  
atidarsagene autotemcel  
Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Cognome:  
Nome:  
Data di nascita:  
DIN:  
ID COI:  
Lotto:  
ID sacca:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

10-20 mL di dispersione cellulare per sacca.

Vedere il foglio informativo del lotto per il numero di sacche per infusione e di cellule CD34<sup>+</sup> per sacca per questo paziente.

**6. ALTRO**

Solo per uso autologo.

**DATI DA RIPORTARE SUL FOGLIO INFORMATIVO DEL LOTTO INCLUSO IN OGNI SPEDIZIONE PER UN PAZIENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione per infusione  
atidarsagene autotemcel

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Una popolazione arricchita di cellule autologhe CD34<sup>+</sup> che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte *ex vivo* con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A (ARSA).

**3. CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

Nome (cognome, nome):  
Data di nascita (GG-MMM-AAAA):  
Peso alla prima raccolta (kg):  
DIN:  
ID COI:

**4. NUMERO DI LOTTO, CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ E DATA DI SCADENZA**

INFORMAZIONI SUL(I) LOTTO(I) FORNITO(I)

Il(I) seguente(i) lotto(i) è(sono) incluso(i) nella spedizione:

Numero di lotto	Fonte cellulare (MO o SP mobilizzato)	ID sacca	Volume della dispersione per infusione (mL)	Dosaggio (x 10 <sup>6</sup> di cellule/mL)	Totale di cellule CD34 <sup>+</sup> (x 10 <sup>6</sup> )	Data di scadenza (GG-MMM-AAAA)

Numero totale di sacche:

Numero totale di cellule CD34<sup>+</sup> (x 10<sup>6</sup>):

MO: midollo osseo; SP: sangue periferico

## 5. DOSE DEL MEDICINALE

La *dose fornita* (calcolata in base al peso del paziente al momento del prelievo delle cellule) è di:  
\_\_\_\_\_ x 10<sup>6</sup> cellule CD34<sup>+</sup>/kg.

La dose minima raccomandata di Libmeldy da somministrare è di 3 x 10<sup>6</sup> cellule CD34<sup>+</sup>/kg.  
Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 30 x 10<sup>6</sup> cellule CD34<sup>+</sup>/kg.

La *dose da somministrare* deve essere definita dal medico curante in base al numero totale di cellule CD34<sup>+</sup> fornite, al peso del paziente al momento del trattamento e al fatto che ogni sacca utilizzata deve essere somministrata interamente.

Quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, prima dell'infusione si deve garantire che il volume del medicinale da somministrare sia compatibile con il *limite di DMSO raccomandato*, ovvero il volume totale di DMSO somministrato deve essere < 1 % del volume plasmatico stimato del paziente.

Il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve dunque rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente.

## 6. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

SALVARE QUESTO DOCUMENTO E PREPARARSI AD AVERLO A DISPOSIZIONE AL MOMENTO DELL'INFUSIONE DI LIBMELDY

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso autologo.

## 7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

ISTRUZIONI PER LA CONSERVAZIONE E L'USO

Conservare e trasportare congelato (< -130 °C). Conservare la sacca per infusione nella cassetta metallica fino a quando non è pronta per lo scongelamento e la somministrazione. Non aprire l'involucro fino a dopo lo scongelamento. Una volta scongelata non congelare nuovamente.

Periodo di validità: 6 mesi a < -130 °C. Periodo di validità dopo lo scongelamento: 2 ore a temperatura ambiente (20-25 °C).

## 8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

**9. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**10. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1493/001

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente o chi lo assiste

### Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione per infusione atidarsagene autotemcel

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che questo medicinale venga somministrato al bambino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere del bambino.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Il medico o l'infermiere del bambino le consegneranno una scheda di allerta per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza in merito al trattamento con Libmeldy. La legga attentamente e segua le istruzioni che vi sono contenute.
- Porti sempre con sé la scheda di allerta per il paziente e la mostri sempre al medico o all'infermiere quando vedono il bambino o in caso di ricovero in ospedale.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Libmeldy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che al bambino venga somministrato Libmeldy
3. Com'è composto e come viene somministrato Libmeldy
4. Possibili effetti indesiderati  
Effetti indesiderati del medicinale per il condizionamento  
Effetti indesiderati di Libmeldy
5. Come conservare Libmeldy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Libmeldy e a cosa serve

##### Cos'è Libmeldy

Libmeldy è un tipo di medicinale chiamato **terapia genica**. È prodotto appositamente per il bambino a partire dal suo midollo osseo o dalle sue cellule del sangue.

##### A cosa serve Libmeldy

Libmeldy serve per trattare una grave malattia chiamata leucodistrofia metacromatica (MLD):

- nei bambini con le forme "infantile tardiva" o "giovanile precoce" della malattia che non hanno ancora manifestato segni o sintomi;
- nei bambini con la forma "giovanile precoce" della malattia che hanno iniziato a manifestare sintomi, ma i cui sintomi non stanno ancora peggiorando rapidamente.

Le persone affette da MLD hanno un difetto nel gene che produce un enzima chiamato arilsulfatasi A (ARSA). Ciò porta a un accumulo di sostanze chiamate *sulfatidi* nel cervello e nel sistema nervoso, che provocano danni al sistema nervoso e la progressiva perdita delle abilità fisiche e, in seguito, delle capacità mentali, portando alla morte.



## Come agisce Libmeldy?

Le cellule chiamate *cellule staminali* vengono raccolte dal midollo osseo o dal sangue del bambino. Vengono poi modificate in laboratorio per inserire un gene funzionante per la produzione di ARSA. Quando il bambino riceverà Libmeldy, che è composto da queste cellule modificate, le cellule inizieranno a produrre ARSA per scomporre i solfati accumulati nelle cellule nervose e nelle altre cellule del corpo. Ciò dovrebbe rallentare la progressione della malattia e migliorare la qualità della vita del bambino.

Libmeldy è somministrato mediante una flebo (*infusione*) in vena (*per via endovenosa*). Per maggiori informazioni su ciò che accade prima e durante il trattamento, consulti il paragrafo 3, *Come viene somministrato Libmeldy*.

Se ha domande su come funziona Libmeldy o sul perché questo medicinale è stato prescritto al bambino, chiedi al medico.

## 2. Cosa deve sapere prima che al bambino venga somministrato Libmeldy

### Al bambino non dovrebbe essere somministrato Libmeldy:

- se è allergico a uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa che il bambino possa essere allergico, chiedi consiglio al medico;
- se è stato precedentemente sottoposto a terapia genica da cellule staminali del proprio sangue;
- se è allergico a uno qualsiasi degli ingredienti dei medicinali che gli saranno somministrati prima del trattamento con Libmeldy, o se il medico pensa che il bambino possa manifestare effetti indesiderati inaccettabili derivanti dai suddetti (vedere paragrafo 3).

### Avvertenze e precauzioni

- Le informazioni sui medicinali a base di cellule, come Libmeldy, devono essere conservate per 30 anni in ospedale. Le informazioni conservate su suo figlio saranno il nome e il numero di lotto di Libmeldy che gli è stato somministrato.
- Libmeldy è prodotto dalle cellule staminali del bambino e deve essere dato solo a lui/lei.

### *Prima del trattamento con Libmeldy*

- La valutazione del bambino da parte del medico per confermare che è affetto da MLD e valutare i sintomi e gli effetti della malattia sarà effettuata prima che venga presa la decisione di utilizzare Libmeldy. Il bambino potrebbe non mostrare alcun sintomo della malattia al momento della valutazione iniziale.  
Se la MLD di cui il bambino è affetto è progredita ed è peggiorata prima dell'inizio del trattamento, il medico può determinare che la malattia ha raggiunto una "fase di progressione rapida". Se ciò accade, il bambino potrebbe non trarre beneficio dal trattamento e il medico potrebbe decidere di non somministrare Libmeldy.
- Al bambino possono essere somministrati i cosiddetti **medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento** (per maggiori informazioni su questi medicinali, compresi i possibili effetti indesiderati, vedere i paragrafi 3 e 4).
- I cateteri venosi centrali sono tubi sottili e flessibili che vengono inseriti dal medico in una grande vena per accedere al flusso sanguigno del bambino. I rischi di tali cateteri sono le infezioni e la formazione di coaguli di sangue. Il medico e gli infermieri controlleranno il bambino per verificare la comparsa di eventuali complicazioni correlate al catetere venoso centrale.

- Libmeldy viene testato per escludere la presenza di microbi infettivi prima di essere somministrato al bambino. Esiste un lieve rischio di infezione. I medici e gli infermieri monitoreranno il bambino durante l'infusione per verificare la presenza di segni di infezione e, se necessario, intervenire per curarla.
- Il medico controllerà la tiroide del bambino. La tiroide si trova nel collo e produce ormoni importanti per aiutare il corpo a funzionare normalmente. Sarà anche monitorata dopo il trattamento, se necessario.

#### *Dopo il trattamento con Libmeldy*

- Dopo il trattamento, può essere chiesta l'iscrizione del bambino a uno **studio di follow-up** per un massimo di 15 anni per comprendere meglio gli effetti a lungo termine di Libmeldy.
- Se il bambino ha bisogno di una trasfusione di sangue entro i primi 3 mesi dopo la somministrazione di Libmeldy, i prodotti derivati dal sangue devono essere irradiati prima di essere somministrati. Questo trattamento riduce i globuli bianchi, chiamati linfociti, per ridurre al minimo il rischio di una reazione alla trasfusione. Il medico monitorerà il bambino per verificare l'eventuale insorgenza di reazioni alla trasfusione di sangue.
- Dopo il trattamento con Libmeldy, i valori delle cellule del sangue del bambino saranno bassi per un certo periodo di tempo. Ciò influisce sulle cellule del sangue che combattono le infezioni, chiamate neutrofili, che possono essere misurate con un semplice esame del sangue. Se i neutrofili del bambino sono ancora bassi dopo 60 giorni, ciò può essere chiamato "mancato attecchimento". In tal caso, il medico può decidere di restituire al bambino le cellule di riserva raccolte in precedenza (vedere paragrafo 3). Alle cellule di riserva non è stato aggiunto il gene ARSA funzionante e non produrranno l'enzima ARSA.
- Dopo aver ricevuto il medicinale per il condizionamento, il bambino potrebbe avere un basso numero di piastrine nel sangue. Ciò significa che il suo sangue potrebbe non essere in grado di coagulare normalmente e il bambino potrebbe essere soggetto a sanguinamento per qualche tempo dopo il trattamento. Il medico controllerà il numero delle piastrine del bambino con semplici analisi del sangue e, se necessario, interverrà con un trattamento adeguato. Ciò può includere una trasfusione di piastrine per aiutarlo ad aumentarne il numero.
- Può verificarsi acidosi metabolica, una condizione in cui il livello di acido nel sangue aumenta. Può essere provocata da molte ragioni diverse e la patologia è più comune nei pazienti affetti da MLD. I sintomi dell'acidosi metabolica comprendono la sensazione di respiro corto, respirazione rapida, nausea e vomito. Il medico controllerà il bambino per verificare la presenza di segni e sintomi riconducibili all'acidosi metabolica.
- L'inserimento di un nuovo gene nelle cellule staminali potrebbe teoricamente provocare tumori del sangue (leucemia e linfoma). Dopo il trattamento, il medico controllerà il bambino per rilevare eventuali segni di leucemia o linfoma.
- Durante gli studi clinici, alcuni pazienti hanno sviluppato anticorpi contro l'enzima ARSA, chiamati anticorpi anti-ARSA (vedere gli effetti indesiderati di Libmeldy al paragrafo 4). Ciò si è risolto spontaneamente o dopo il trattamento con medicinali adatti. Il medico controllerà il sangue del bambino per ricercare gli anticorpi anti-ARSA e, se necessario, somministrerà il trattamento adeguato.
- Dopo la somministrazione di Libmeldy, il bambino sarà monitorato con analisi del sangue regolari, che comprenderanno la misurazione degli anticorpi noti come immunoglobuline. Se il loro livello è basso, il bambino potrebbe aver bisogno di una terapia di sostituzione delle immunoglobuline. Il medico ne discuterà con lei, se necessario.

- Libmeldy è preparato utilizzando parti del virus dell'immunodeficienza umana (HIV), che sono state alterate in modo che non possano provocare infezioni. Il virus alterato viene utilizzato per inserire il gene ARSA nelle cellule staminali del bambino. Anche se questo medicinale non provocherà l'infezione da HIV nel bambino, la presenza di Libmeldy nel sangue può causare un risultato falso positivo in alcuni test commerciali per l'HIV (i cosiddetti "test basati su PCR") che riconoscono un pezzo di HIV usato per produrre Libmeldy. Se il bambino risulta positivo al test per l'HIV dopo il trattamento con Libmeldy, contatti il medico o l'infermiere.
- Dopo il trattamento con Libmeldy, il bambino non potrà più donare sangue, organi, tessuti o cellule, perché Libmeldy è un prodotto di terapia genica.

#### **Prima che al bambino venga somministrato Libmeldy, il medico:**

- controllerà i polmoni, il cuore, i reni, il fegato e la pressione sanguigna del bambino;
- cercherà eventuali segni di infezione; qualsiasi infezione sarà trattata prima di somministrare Libmeldy al bambino;
- effettuerà controlli relativi a epatite B, epatite C, virus della leucemia umana a cellule T (HTLV), HIV o infezione da micoplasmi;
- verificherà se il bambino sia stato sottoposto a vaccinazione nelle 6 settimane precedenti o se ne è prevista una nei mesi successivi.

#### **Quando il trattamento con Libmeldy non può essere completato**

Prima della somministrazione di Libmeldy, il bambino riceverà un medicinale per il condizionamento per rimuovere le cellule dal midollo osseo.

Se Libmeldy non può essere somministrato dopo che il bambino ha ricevuto il medicinale per il condizionamento, o se le cellule staminali modificate non attecchiscono nel corpo del bambino, il medico può decidere di restituire al bambino tramite infusione le cellule di riserva precedentemente raccolte (vedere anche il paragrafo 3, *Come viene somministrato Libmeldy*). Alle cellule di riserva non è stato aggiunto il gene ARSA funzionante e non produrranno l'enzima ARSA. Per maggiori dettagli, si rivolga al medico.

#### **Altri medicinali e Libmeldy**

**Informi il medico** se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica.

- Il bambino non deve assumere alcun **medicinale per l'infezione da HIV** da almeno un mese prima della somministrazione dei medicinali per la mobilizzazione o del prelievo del campione di midollo osseo, fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Libmeldy (vedere anche il paragrafo 3, *Com'è composto e come viene somministrato Libmeldy*).
- Il bambino non deve essere sottoposto a vaccinazione con **vaccini vivi** nelle 6 settimane precedenti la somministrazione del medicinale per il condizionamento per preparare il trattamento con Libmeldy, né dopo il trattamento mentre il suo sistema immunitario (il sistema di difesa dell'organismo) si sta riprendendo.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Libmeldy non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento possono provocare vertigini e stanchezza.

#### **Libmeldy contiene sodio e dimetilsolfossido (DMSO)**

Questo medicinale contiene 35-560 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per dose, equivalente al 2-28 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata per la dieta di un adulto.

Se il bambino non è venuto in precedenza a contatto con DMSO (una sostanza usata per conservare le cellule congelate), il medico o l'infermiere devono sottoporlo ad attenta osservazione per verificare eventuali reazioni durante l'infusione e ogni ora, per 3 ore, dopo l'infusione.

### 3. Com'è composto e come viene somministrato Libmeldy

Poiché Libmeldy è prodotto dalle cellule staminali del bambino, il suo midollo osseo o il suo sangue saranno raccolti per preparare il farmaco circa 2 mesi prima del trattamento. Il midollo osseo può essere prelevato dalle ossa dell'anca, mentre il sangue può essere prelevato da una vena. Per maggiori dettagli, si rivolga al medico.

#### Se le cellule staminali vengono raccolte dal midollo osseo del bambino:

- al bambino verranno somministrati dei medicinali per rilassarlo e prevenire il dolore o per renderlo incosciente prima dell'intervento. Il medico raccoglierà il midollo osseo del bambino con una speciale siringa.

#### Se le cellule staminali vengono prelevate dal sangue del bambino:

- al bambino verrà prima somministrato un medicinale per la mobilizzazione al fine di spostare le cellule staminali del sangue dal midollo osseo al flusso sanguigno.
- Le cellule staminali del sangue possono poi essere raccolte da una macchina che separa i componenti del sangue (*macchina per aferesi*). Può essere necessario più di 1 giorno per raccogliere abbastanza cellule staminali del sangue per la produzione di Libmeldy.

#### Le cellule staminali raccolte dal midollo osseo o dal sangue saranno divise in:

- **cellule di riserva**, che saranno congelate e conservate, per essere somministrate al bambino come cellule staminali sostitutive qualora Libmeldy non possa essere somministrato o non funzioni (vedere "*Quando il trattamento con Libmeldy non può essere completato*" nel paragrafo 2);
- **cellule di trattamento**, che saranno utilizzate per la produzione di Libmeldy inserendo una copia funzionante del gene ARSA.

#### Come viene somministrato Libmeldy al bambino

- Libmeldy sarà somministrato al bambino in un centro di trattamento qualificato e da medici formati all'uso di questo tipo di medicinale.
- I medici verificheranno che le sacche per infusione di Libmeldy siano tutte identificate come prodotte a partire dalle cellule del bambino.
- Libmeldy è un trattamento unico e non verrà somministrato altre volte al bambino.

Quando	Cosa succede	Perché
Circa 2 mesi prima dell'infusione di Libmeldy	Se Libmeldy è prodotto da cellule staminali del sangue, viene somministrato il medicinale per la mobilizzazione.	Per spostare le cellule staminali del sangue dal midollo osseo del bambino al flusso sanguigno.
Circa 2 mesi prima dell'infusione di Libmeldy	Si raccoglie il sangue o il midollo osseo.	Per produrre Libmeldy e come cellule di riserva, se necessario.
5 giorni prima dell'infusione di Libmeldy	Viene somministrato un medicinale per il condizionamento per 3-4 giorni in ospedale.	Per preparare il midollo osseo del bambino per il trattamento, vengono distrutte le cellule del midollo osseo in modo che

		possano essere sostituite con le cellule modificate di Libmeldy.
15-30 minuti prima dell'infusione di Libmeldy	Può essere somministrato un medicinale chiamato antistaminico	Per aiutare a prevenire una reazione allergica all'infusione.
Inizio dell'infusione di Libmeldy	Libmeldy è somministrato mediante flebo (infusione) in vena. Ciò avverrà in ospedale e richiederà circa 30 minuti per ogni sacca per infusione. Il numero di sacche varia a seconda del paziente.	Per aggiungere cellule staminali contenenti il gene ARSA nel midollo osseo del bambino.
Dopo l'infusione di Libmeldy	Il bambino rimarrà in ospedale per circa 4-12 settimane.	Per riprendersi ed essere monitorato per verificare se il trattamento funziona e aiutarlo se manifesta effetti indesiderati fino a quando il medico non è convinto che sia sicuro per il bambino lasciare l'ospedale.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati sono legati al medicinale per il condizionamento usato per preparare il midollo osseo del bambino per il trattamento con Libmeldy.

Parli con il medico del bambino degli effetti indesiderati del medicinale per il condizionamento. Può anche leggere i fogli illustrativi di tale medicinale.

#### **Effetti indesiderati del medicinale per il condizionamento**

➔ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se il bambino manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati dopo la somministrazione del medicinale per il condizionamento. Di solito si manifestano tra i primi giorni e diverse settimane dopo la somministrazione del medicinale per il condizionamento, ma possono anche svilupparsi molto più tardi.

#### **Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

- esami del sangue che mostrano un basso livello di globuli bianchi con o senza febbre
- acidosi metabolica, una condizione in cui i livelli di acido nel sangue sono aumentati
- infiammazione e piaghe della bocca e delle labbra
- sensazione di malessere (*vomito*)
- fegato ingrossato
- dolore nella parte superiore destra dell'addome (pancia) sotto le costole, ingiallimento degli occhi o della pelle, rapido aumento di peso, gonfiore delle braccia, delle gambe e dell'addome e difficoltà di respirazione. Questi possono essere segni di una grave malattia del fegato chiamata *malattia veno-occlusiva*
- perdita di funzione o diminuzione della funzione delle ovaie

#### **Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)**

- sanguinamenti o lividi anomali: possono essere provocati da un basso livello di piastrine, che riduce la capacità del sangue di coagulare

- infezioni che possono causare febbre, sensazione di freddo o sudorazione
- polmonite
- infezione degli organi coinvolti nell'escrezione di urina (come la vescica e il tratto urinario)
- basso livello di globuli rossi (*anemia*)
- eccesso di liquidi nell'organismo
- accumulo di liquido nell'addome
- difficoltà a dormire
- mal di testa
- sanguinamenti dal naso
- dolore alla bocca e alla gola
- diarrea
- sanguinamenti del tratto digestivo
- sensazione di malessere (*nausea*)
- aumento degli enzimi del fegato (transaminasi e aminotransferasi) osservato negli esami del sangue
- prurito alla pelle
- dolore dorsale
- dolore osseo
- diminuzione della produzione di urina
- febbre
- esame positivo per l'*Aspergillus* (malattia polmonare provocata da funghi)

### **Effetti indesiderati di Libmeldy**

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con l'uso di Libmeldy.

#### **Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

- esame positivo per gli anticorpi contro l'ARSA. Gli anticorpi sono la difesa naturale dell'organismo contro tutto ciò che il corpo pensa sia estraneo.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Libmeldy**

Queste informazioni sono destinate esclusivamente ai medici.

Poiché questo medicinale sarà somministrato in ospedale, l'ospedale è responsabile della corretta conservazione del medicinale prima e durante il suo utilizzo, nonché del suo corretto smaltimento.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette del contenitore esterno e della sacca per infusione.

Non usi questo medicinale se la sacca per infusione è danneggiata o se il contenuto fuoriesce.

Conservare a < -130 °C per un massimo di 6 mesi. Non scongelare il prodotto fino a quando non è pronto per l'uso. Una volta scongelato, conservarlo a temperatura ambiente (20-25 °C) e utilizzarlo entro 2 ore. Non congelare nuovamente.

Questo medicinale contiene cellule umane geneticamente modificate. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Libmeldy**

Il principio attivo di Libmeldy è costituito da cellule staminali del bambino che contengono copie funzionanti del gene ARSA. La concentrazione per sacca è di  $2-10 \times 10^6$  cellule per millilitro.

Gli altri ingredienti sono una soluzione utilizzata per conservare le cellule congelate e il sodio cloruro (*vedere paragrafo 2, Libmeldy contiene sodio*).

### **Descrizione dell'aspetto di Libmeldy e contenuto della confezione**

Libmeldy è una dispersione di cellule da limpida a leggermente torbida, da incolore a giallastra o rosa, che viene fornita in una o più sacche per infusione trasparenti, ciascuna confezionata in una busta all'interno di un contenitore metallico chiuso.

Il nome e la data di nascita del bambino, così come le informazioni codificate che lo identificano come paziente, sono stampati su ogni sacca per infusione e su ogni contenitore metallico.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

È importante leggere l'intero contenuto di questa procedura prima di somministrare Libmeldy.

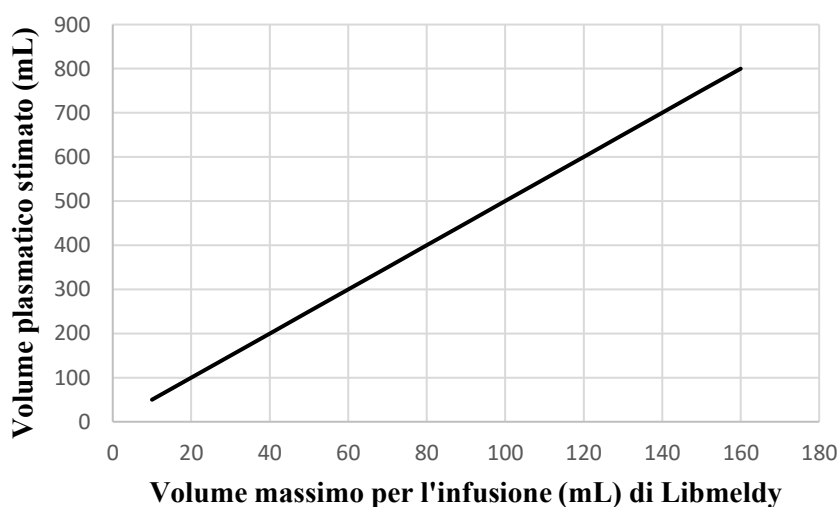
Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

- Questo medicinale contiene cellule di sangue umano geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che maneggiano Libmeldy devono prendere le precauzioni appropriate (indossare guanti, indumenti protettivi e protezione degli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.
- Libmeldy deve rimanere sempre a una temperatura  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , fino a quando il contenuto della sacca non viene scongelato per l'infusione.

Definire la dose da somministrare

- La dose da somministrare e il numero di sacche per infusione di Libmeldy da utilizzare devono essere definiti in base al numero totale di cellule  $\text{CD}34^{+}$  fornite e indicate sul foglio informativo del lotto (ossia la "dose fornita", calcolata in base al peso del paziente al momento del prelievo delle cellule). La dose di Libmeldy da somministrare deve anche tenere conto del peso del paziente al momento del trattamento e del fatto che ogni sacca utilizzata deve essere somministrata interamente.
- Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente. Quando la dose di Libmeldy è contenuta in più di una sacca, prima dell'infusione è necessario verificare che il volume del medicinale da infondere sia compatibile con il limite raccomandato di DMSO, ovvero il volume totale di DMSO somministrato deve essere  $< 1\%$  del volume plasmatico stimato del paziente. Il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve dunque rimanere  $< 20\%$  del volume plasmatico stimato del paziente.
- Il grafico che segue è fornito come riferimento per determinare il volume massimo di Libmeldy che può essere somministrato al paziente in base al suo volume plasmatico stimato.

**Indicazioni sul limite di sicurezza di DMSO: il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve rimanere  $< 20\%$  del volume plasmatico stimato del paziente.**





### Preparazione per l'infusione

- A un paziente possono essere destinate più sacche per infusione. Ogni sacca per infusione è fornita all'interno di un involucro, contenuto in una cassetta metallica.
- Ciascuna sacca per infusione avvolta deve essere conservata all'interno della propria cassetta metallica in vapori di azoto liquido a  $< -130$  °C fino a quando non è pronta per lo scongelamento e l'infusione.
- Verificare che tutte le sacche per infusione siano presenti e che nessuna sacca per infusione abbia superato la data di scadenza utilizzando il foglio informativo del lotto allegato.
- Una soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9 %) dovrebbe essere disponibile per preparare i tubi prima dell'infusione e per sciacquare la sacca per infusione e i tubi dopo l'infusione stessa.

### Controllo prima dello scongelamento

- Non rimuovere la cassetta metallica dalla conservazione criogenica né scongelare Libmeldy fino a quando il paziente non è pronto per l'infusione. I tempi di scongelamento di ciascuna sacca per infusione contenente Libmeldy e dell'infusione stessa devono essere coordinati. Confermare in anticipo l'orario dell'infusione e regolare il tempo di inizio dello scongelamento in modo che Libmeldy sia disponibile per l'infusione quando il destinatario è pronto.
- Aprire la cassetta metallica e ispezionare l'involucro e la sacca per infusione per verificarne l'integrità prima dello scongelamento. Qualora una sacca per infusione sia danneggiata, seguire le linee guida locali per la gestione dei rifiuti derivanti da materiale di origine umana e contattare immediatamente Orchard Therapeutics.
- Prima di scongelare Libmeldy, è necessario verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sulle etichette dell'imballaggio e sul foglio informativo del lotto allegato. Libmeldy è destinato esclusivamente all'uso autologo. Non scongelare o somministrare Libmeldy se le informazioni riportate sull'etichetta specifica del paziente sulla sacca per infusione non corrispondono al paziente previsto.

### Scongelamento

- Dopo l'accurata rimozione dalla cassetta metallica, scongelare la sacca per infusione nel suo involucro sigillato a 37 °C in un dispositivo per lo scongelamento controllato, fino a quando non si veda più ghiaccio nella sacca per infusione.
- Una volta completato lo scongelamento, la sacca deve essere rimossa immediatamente dal dispositivo per lo scongelamento.
- L'involucro deve essere aperto con cautela per rimuovere la sacca per infusione, che deve essere tenuta a temperatura ambiente (20-25 °C) fino al momento dell'infusione.
- Massaggiare delicatamente la sacca per infusione per risospendere le cellule. Il contenuto della sacca per infusione deve essere ispezionato per verificare che non vi siano residui di aggregati cellulari visibili. Piccoli grumi di materiale cellulare devono essere dispersi con una leggera miscelazione manuale. Non agitare la sacca.
- La sacca per infusione non deve essere lavata, centrifugata, campionata e/o risospesa in nuovi mezzi prima dell'infusione.
- Libmeldy non deve essere irradiato poiché l'irradiazione potrebbe portare all'inattivazione del prodotto.
- Se viene fornita più di una sacca per infusione per la dose di trattamento del paziente, la sacca successiva deve essere scongelata solo dopo che il contenuto della sacca precedente è stato completamente infuso.

## Somministrazione

- Libmeldy deve essere somministrato come infusione endovenosa tramite un catetere venoso centrale, secondo le procedure standard del centro di trattamento qualificato per i prodotti di terapia cellulare.
- Il set di somministrazione consigliato consiste in un set per trasfusione di sangue dotato di un filtro da 200 µm.
- Ogni sacca deve essere infusa per effetto della gravità entro 2 ore dallo scongelamento, comprese eventuali interruzioni durante l'infusione, per mantenere la massima vitalità del prodotto.
- La velocità massima di infusione è di 5 mL/kg/h e il contenuto di ogni sacca deve essere infuso nell'arco di circa 30 minuti.
- Quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, va somministrata solo una sacca di prodotto all'ora.
- I pazienti non precedentemente esposti a DMSO devono essere osservati attentamente. I segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e saturazione di ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati fino a 3 ore dopo l'infusione.
- Al termine dell'infusione, sciacquare tutto il Libmeldy rimasto nella sacca per infusione ed eventuali tubi associati con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9 %) per garantire che venga infuso il maggior numero possibile di cellule nel paziente. Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente.

## Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

- Libmeldy contiene cellule umane geneticamente modificate. Per i medicinali non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali si devono seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana.
- Tutto il materiale che è stato a contatto con Libmeldy (rifiuti solidi e liquidi) deve essere manipolato e smaltito come rifiuto potenzialmente infettivo in conformità con le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

## Esposizione accidentale

- L'esposizione accidentale a Libmeldy deve essere evitata. In caso di esposizione accidentale si devono seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana, che possono includere il lavaggio della pelle contaminata e la rimozione dei vestiti contaminati. Le superfici e i materiali di lavoro che sono stati potenzialmente a contatto con Libmeldy devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.