

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) huwa popolazzjoni arrikkita b'ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi ġenetikament modifikati li fiha ċelluli staminali ematopojetici u proġenituri (HSPC) trasdotti *ex vivo* permezz ta' vettur lentivirali li jesprimi l-gene uman arylsulfatase A (ARSA).

### 2.2 Ghamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża tal-infużjoni speċifika għall-pazjent ta' Libmeldy fiha atidarsagene autotemcel f'koncentrazzjoni dipendenti mil-lott ta' popolazzjoni arrikkita b'ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi ġenetikament modifikati. Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar li b'mod ġenerali fihom dispersjoni ta' 2-10 x 10<sup>6</sup> ċelluli/mL ta' popolazzjoni arrikkita b'ċelluli CD34<sup>+</sup> vijabbli sospiżi f'soluzzjoni krijoconservattiva.

Kull borża tal-infużjoni fiha 10 sa 20 mL ta' Libmeldy.

L-informazzjoni kwantitattiva tal-prodott mediċinali, inkluż in-numru ta' boroż tal-infużjoni (ara sezzjoni 6) li għandhom jingħataw, hija pprezentata fl-Iskeda ta' Informazzjoni tal-lott (LIS) li jinsab għewwa l-għatu tal-krijotrasportatur użat għat-trasportat.

### Eċċipjenti b'effett maġhruf

Dan il-prodott mediċinali fih 3.5 mg sodju għal kull mL u 55 mg dimethylsulfoxide (DMSO) għal kull mL.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għal infużjoni.

Dispersjoni ċara għal ftit imċajpra, bla kulur għal safranija jew roża.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Libmeldy huwa indikat għat-trattament ta' lewkodistrofija metakromatika (MLD) ikkaratterizzat minn mutazzjonijiet bialleliċi fil-gene arylsulfatase A (ARSA) li jwasslu għal tnaqqis tal-attività enzimatika ARSA:

- fi tfal b'forom infantili tardivi jew ġuvenili bikrija, mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi tal-marda,

- fi tfal bil-forma ġuvenili bikrija, b' manifestazzjonijiet kliniċi bikrija tal-marda, li għad għandhom il-ħila li jimxu waħedhom u qabel il-bidu tad-degradament konjittiv (ara sezzjoni 5.1).

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Libmeldy għandu jingħata f'ċentru tat-trattament kwalifikat minn tabib b'esperjenza fit-Trapjant taċ-Ċelluli Staminali Ematopojetici (HSCT) u mħarreg għall-għoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati bil-prodott mediċinali.

### Pożoloġija

Libmeldy huwa maħsub għal użu awtologu (ara sezzjoni 4.4) u għandu jingħata darba biss.

Id-doża ta' Libmeldy għandha tiġi ddeterminata abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent fil-ħin tal-infużjoni.

It-trattament jikkonsisti f'doża waħda għall-infużjoni li fiha dispersjoni ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> vijabbli f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar.

Id-doża minima rakkomandata ta' Libmeldy hija ta'  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg tal-piż tal-ġisem. Fi studji kliniċi, ingħataw doži sa  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg.

Il-volum massimu ta' Libmeldy li għandu jingħata għandu jibqa' < 20 % tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 6.6).

Ara l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) li hemm mal-prodott għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża.

### *Mobilizzazzjoni u aferesi tad-demem periferali*

Iċ-ċelluli awtologi CD34<sup>+</sup> huma iżolati mid-demem periferali mobilizzati (mPB). Dan isir bi proċedura/i ta' aferesi wara mobilizzazzjoni tad-demem periferali.

Għall-manifattura ta' Libmeldy, il-pazjent għandu jkun kapaċi jagħti mill-inqas  $8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg, meta wieħed iquis li l-medda ottimali hija bejn  $20-30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg. Il-kwantità minima taċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> tista' tinkiseb bl-użu ta' ċiklu wieħed jew aktar ta' aferesi.

Jekk, wara li jiġi mmanifatturat il-prodott mediċinali, ma tintlaħaqx id-doża minima ta' Libmeldy ta'  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg, il-pazjent jista' jgħaddi minn protokoll ta' mobilizzazzjoni ulterjuri b'ċiklu wieħed jew aktar ta' aferesi, sabiex jinkisbu aktar ċelluli għal manifattura addizzjonali (ara *Mobilizzazzjoni u aferesi fis-sezzjoni 5.1*).

Ġabra ta' riżerva ta' HSPC li fihom mill-inqas  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg hija meħtieġa wkoll għall-użu bħala trattament ta' salvataġġ f'każ li l-kwalità ta' Libmeldy tiġi kompromessa wara l-bidu ta' kondizzjonament mijeloblattiv u qabel l-infużjoni b'Libmeldy, falliment tat-trapjant primarju, jew aplasija tal-mudullun imtawla wara t-trattament b'Libmeldy (ara sezzjoni 4.4).

Dawn iċ-ċelluli għandhom jingabru mill-pazjent u jiġu krijopreservati skont proċeduri istituzzjonali qabel il-kondizzjonament mijeloblattiv. Iċ-ċelluli ta' riżerva jistgħu jingabru jew b'aferesi mPB jew bi ġbir ta' ċelluli staminali mill-mudullun.

### *Mobilizzazzjoni tad-demem periferali*

Il-pazjenti huma meħtieġa li ssirilhom mobilizzazzjoni tal-HSPC b'Fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċiti (G-CSF) bi plerixafor jew mingħajru segwit minn aferesi biex jinkisbu iċ-ċelluli staminali CD34<sup>+</sup> għall-manifattura tal-prodott mediċinali (ara sezzjoni 5.1 għal deskrezzjoni tal-iskema ta' mobilizzazzjoni li tintuża fi studji kliniċi).

### Kondizzjonament ta' qabel it-trattament

It-tabib kuranti għandu jikkonferma li l-għoti ta' terapija tal-ġeni awtologa tal-HSPC huwa klinikament xieraq għall-pazjent qabel ma jinbeda l-kondizzjonament mijeloblattiv (ara sezzjoni 4.4).

Kondizzjonament mijeloblattiv huwa meħtieġ qabel l-infużjoni ta' Libmeldy biex jipromwovi trapjant effiċjenti taċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi ġenetikament modifikati (ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-iskema mijeloblattiva li tintuża fi studji kliniċi).

Busulfan huwa l-prodott mediċinali ta' kondizzjonament rakkomandat.

Il-kondizzjonament mijeloblattiv ma għandux jibda sakemm is-sett shiħ ta' borża/boroż tal-infużjoni li jikkostitwixxi d-doża ta' Libmeldy ikun ġie riċevut u maħżun fiċ-ċentru ta' trattament kwalifikat, u tiġi kkonfermata d-disponibbiltà tal-ġabra ta' riżerva.

Flimkien mal-iskema ta' kondizzjonament, u qabel it-trattament b'Libmeldy, huwa rakkomandat li l-pazjenti jirċievu profilassi għal mard veno-okklussiv (VOD) u kumplikazzjonijiet ta' korrimenti endoteljali relatati, jiġifieri l-mikroangjopatiya trombotika assoċjata mat-trapjant (TA-TMA) jew is-sindromu uremiku emolitiku atipiku (aHUS), f'konformità mal-linji gwida lokali.

Skont l-iskema ta' kondizzjonament mijeloblattiv mogħtija, għandha tiġi kkunsidrata wkoll profilassi għall-attakk ta' puplesija. Phenytoin mhuwiex rakkomandat peress li jista' jżid it-tneħħija ta' busulfan.

L-użu profilattiku u empiriku ta' anti-infettivi (batterići, fungali, virali) għandu jiġi kkunsidrat għall-prevenzjoni u l-immaniġġar ta' infezzjonijiet speċjalment matul il-perjodu newtopeniku wara l-kondizzjonament. Il-monitoraġġ ta' rutina tal-viruses l-aktar komuni suġġett għall-attivazzjoni mill-ġdid huwa rakkomandat skont il-linji gwida lokali. Matul ir-rikoveru l-isptar għandhom jintużaw miżuri ta' kontroll tal-infezzjonijiet u proċeduri ta' iżolament skont l-istandards lokali.

### Premedikazzjoni

Huwa rakkomandat li l-premedikazzjoni bi chlorpheniramine fil-vini (0.25 mg/kg, doża massima 10 mg), jew prodotti mediċinali ekwivalenti, jingħataw 15-30 minuta qabel l-infużjoni ta' Libmeldy biex titnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjoni għall-infużjoni.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Libmeldy ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom > 65 sena.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Libmeldy ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal indeboliment tal-kliewi sabiex jiġi żgurat li l-għoti ta' terapija tal-ġeni awtologa tal-HSPC huwa xieraq. M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Libmeldy ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal indeboliment tal-fwied sabiex jiġi żgurat li l-għoti ta' terapija tal-ġeni awtologa tal-HSPC huwa xieraq. M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Libmeldy għadhom ma ġewx determinati f'pazjenti bil-forma ġuvenili tardiva tal-marda (jiġifieri b'bidu tipiku wara li l-pazjent ikollu aktar minn 7 snin). M'hemm l-ebda data disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Libmeldy huwa għal infużjoni fil-vini biss.

*Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali*

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tal-bniedem ġenetikament modifikati. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jieħdu prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ngwanti u nuċċali) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv meta jmissu l-prodott.

Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni, l-esponiment aċċidentali u r-rimi ta' Libmeldy, ara sezzjoni 6.6.

#### *Preparazzjoni għall-infużjoni*

Qabel l-għoti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża/boroż tal-infużjoni ta' Libmeldy u d-dokumentazzjoni li jkun hemm magħhom. In-numru totali ta' boroż tal-infużjoni li għandhom jingħataw għandu jiġi kkonfermat ukoll mal-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott (LIS) (ara sezzjoni 4.4).

Il-hin biex jinħall mill-frizau l-infużjoni ta' Libmeldy għandhom jiġu kkoordinati. Il-hin tal-bidu tal-infużjoni għandu jiġi kkonfermat minn qabel u jiġi aġġustat għat-tahlil sabiex Libmeldy ikun disponibbli għal infużjoni meta l-pazjent ikun lest. Sabiex tinzamm il-vijabbiltà tal-prodott, hekk kif jinħall mill-friża, huwa rrakkomandat li Libmeldy jingħata immedjatament. L-għoti għandu jitlesta fi żmien sagħtejn minn meta jinħall.

#### *Għoti*

Agħti l-prodott bhala infużjoni fil-vini permezz ta' kateter vaskulari ċentrali. Meta tkun meħtieġa aktar minn borża waħda ta' Libmeldy, għandha tiġi infuża borża waħda biss tal-prodott mediċinali kull siegħa. Kull borża għandha tiġi infuża b'rata ta' infużjoni li ma taqbiżx il-5 mL/kg/h, f'madwar 30 minuta. Is-sett ta' għoti rakkomandat jikkonsisti minn sett ta' trasfużjoni tad-demem mghammar b'filtru ta' 200 µm (ara sezzjoni 6.6).

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-amministrazzjoni, miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali u rimi ta' Libmeldy, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Trattament preċedenti b'terapija tal-ġeni taċ-ċelluli staminali ematopojetici.

Għandhom jiġu kkunsidrati kontraindikazzjonijiet għall-mobilizzazzjoni u l-prodotti mediċinali mijeloblattivi.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti ta' traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażati fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' meta jiskadi l-prodott.

#### Użu awtologu

Libmeldy huwa maħsub biss għal użu awtologu u taħt l-ebda ċirkostanza ma għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Libmeldy ma għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) ma taqbilx mal-identità tal-pazjent.

#### Faži progressiva b'mod rapidu tal-marda

It-trattament b'Libmeldy għandu jsir qabel ma l-marda tidhol fil-faži progressiva b'mod rapidu tagħha.

L-eligibbiltà għat-trattament b'Libmeldy għandha inizjalment tiġi evalwata mit-tabib kuranti permezz ta' eżami newroloġiku shiħ, valutazzjoni tal-funzjoni motorja u valutazzjoni newrokonjittiva, kif xieraq għall-età tal-pazjenti.

Qabel ma jibda l-ġbir ċellulari, it-tabib kuranti għandu jiżgura li l-kundizzjoni klinika tal-pazjent ma tkunx marret għall-aġħar. Wara dan, qabel ma jinbeda l-kondizzjonament, it-tabib kuranti għandu jiżgura li l-ghoti ta' terapja tal-ġeni awtologa tal-HSPC jibqa' klinikament xieraq għall-pazjent, u li t-trattament b'Libmeldy għadu indikat.

#### Mobilizzazzjoni u prodotti mediċinali ta' kondizzjonament mijeloblattiv

Għandhom jiġu kkunsidrati twissijiet u prekawzjonijiet tal-mobilizzazzjoni u l-prodotti mediċinali ta' kondizzjonament mijeloblattiv.

#### Kumplikazzjonijiet tal-kateter vaskulari ċentrali (CVC) inklużi infezzjonijiet u trombozi

Fi studji kliniċi ġew irrappurtati infezzjonijiet relatati mal-użu ta' CVCs u hemm riskju ta' trombozi assoċjat mas-CVC. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet u avvenimenti potenzjali relatati mal-kateter.

#### Tražmissjoni ta' aġent infettiv

Għalkemm Libmeldy jiġi ttestjat għall-isterilità u l-mikoplażma, jeżisti riskju ta' trażmissjoni ta' aġenti infettivi. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu Libmeldy għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-trattament u jittrattawhom b'mod xieraq, jekk ikun meħtieġ.

#### Interferenza mal-ittejtjar viroloġiku

Minhabba firxiet limitati u qosra ta' informazzjoni ġenetika identika bejn il-vettur lentivirali użat biex johloq Libmeldy u l-HIV, xi testijiet tal-aċidu nukleju (NAT) tal-HIV jistgħu jagħtu riżultat pożittiv falz. Għalhekk, pazjenti li rċewew Libmeldy ma għandhomx jiġu skrinjati għal infezzjoni tal-HIV permezz ta' assaġġ ibbażat fuq il-PCR.

#### Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati b'Libmeldy ma għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għal trapjant. Din l-informazzjoni hija pprovduta fil-Kard ta' Twissija tal-Pazjent li għandha tingħata lill-pazjent wara t-trattament.

#### Sensittività eċċessiva u reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji, inkluż anafilassi, jistgħu jseħħu minhabba dimethylsulfoxide (DMSO) f'Libmeldy. Dimethylsulfoxide (DMSO), wieħed mill-eċċipjenti ta' Libmeldy, huwa magħruf li possibbilment jikkawża reazzjonijiet anafilattiċi wara għoti parenterali. Pazjenti li ma kinux esposti qabel għal DMSO għandhom jiġu osservati mill-qrib. Sinjali vitali (il-pessjoni tad-demm, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, u s-saturazzjoni tal-ossigenu) u l-okkorrenza ta' kwalunkwe sintomu għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma tinbeda l-infuzjoni, madwar kull għaxar minuti waqt l-infuzjoni u kull siegħa, għal 3 siegħat, wara l-infuzjoni.

Meta tkun meħtieġa aktar minn borża waħda ta' Libmeldy, qabel l-infuzjoni għandu jiġi żgurat li l-volum ta' prodott mediċinali li għandu jiġi infuż huwa kompatibbli mal-limitu ta' DMSO rakkomandat, jiġifieri l-volum totali ta' DMSO mogħti għandu jibqa' < 1 % tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent. Għalhekk, il-volum massimu ta' Libmeldy li għandu jingħata għandu jibqa' < 20 % tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent (ara sezzjoni 6.6).

Barra minn hekk, meta tkun meħtieġa aktar minn borża waħda ta' Libmeldy, għandha tiġi infuża borża waħda biss tal-prodott mediċinali kull siegħa.

## Falliment tat-trapjant

Fi studji kliniċi, it-trapjant tal-mudullun irnexxa f'kull pazjent, kif imkejjejl bl-ghadd ta' newtrofili fid-demmm periferali. Il-falliment tat-trapjant tan-newtrofili huwa riskju qasir iżda potenzjalment importanti, definiti b'ħala n-nuqqas li jintlaħaq għadd ta' newtrofili assoluti (ANC) > 500 ċellula/ $\mu$ L assoċjati mingħajr ebda evidenza ta' rkupru tal-mudullun (jigifieri mudullun ipocellulari) sas-60 jum wara l-infuzjoni b'Libmeldy. F'każ ta' falliment tat-trapjant, iċ-ċelluli staminali ta' riżerva mhux trasdotti għandhom jiġu infużi skont l-istandards lokali (ara sezzjoni 4.2).

## Ċitopenja mtawla

Il-pazjenti jistgħu juru ċitopenji severi, inkluża newtropsenja severa [definita b'ħala Għadd ta' Newtrofili Assoluti (ANC) < 500 ċellula/ $\mu$ L] u trombocitopenja mtawla, għal diversi ġimgħat wara kondizzjonament mijeloblattiv u infużjoni b'Libmeldy. Fi studji kliniċi, irkupru ematoloġiku wara kondizzjonament b'busulfan kien normalment osservat minn erba' sa ħames ġimgħat mill-jum tal-infuzjoni ta' Libmeldy. Fl-istudju kliniku bil-formulazzjoni krijopreservata (kummerċjali), it-trapjant tan-newtrofili seħħ wara medja (minima, massima) ta' 36.5 (31-40) ijiem wara t-terapija tal-ġeni. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ċitopenja għal mill-inqas 6 ġimgħat wara l-infuzjoni.

Iċ-ċelluli ħomor tad-demmm għandhom jiġu mmonitorjati skont il-ġudizzju mediku sakemm jinkiseb it-trapjant ta' dawn iċ-ċelluli u l-irkupru. It-trasfużjoni ta' sostenn taċ-ċelluli ħomor u tal-pjastrini għandha tingħata skont il-ġudizzju mediku u l-prattika istituzzjonali. Kull meta jkun hemm sintomi kliniċi li jissuggerixxu anemija għandhom jiġu kkunsidrati minnufih determinazzjoni tal-ghadd taċ-ċelluli tad-demmm u ttestjar ieħor xieraq.

Jekk iċ-ċitopenja tippersisti wara sitt sa seba' ġimgħat, minkejja l-użu ta' prodotti mediċinali li jimmobilizzaw il-granuloċiti, għandhom jiġu infużi iċ-ċelluli staminali ta' riżerva mhux trasdotti. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti minkejja l-infuzjoni ta' ċelluli staminali ta' riżerva mhux trasdotti, għandhom jiġu kkunsidrati trattamenti alternattivi.

## Trapjant ta' pjastrini mdewwem

It-trapjant ta' pjastrini huwa definit b'ħala l-ewwel jum minn 3 ijiem konsekuttivi b'valuri tal-pjastrini  $\geq 20 \times 10^9/L$  miksuba f'jiem differenti wara l-infuzjoni b'Libmeldy, mingħajr ma tinbghata l-ebda trasfużjoni tal-pjastrini għal 7 ijiem immedjatament qabel u matul il-perjodu ta' evalwazzjoni (sa 60 jum wara t-terapija tal-ġeni).

Matul l-iżvilupp kliniku, 4/35 pazjent (11.4 %) irrappurtaw dewmien fit-trapjant tal-pjastrini (medja: 73.5 ijiem, medda ta' 65-109 ijiem) li ma kienx ikkorrelat ma' incidenza akbar ta' fsada. B'ħala parti mill-istandard ta' kura/profilassi, il-pazjenti kollha fis-sett integrat ta' sigurtà (N=29) irċevew appoġġ għal trasfużjoni bil-pjastrini. L-ghadd ta' pjastrini għandu jiġi mmonitorjat skont il-ġudizzju mediku sakemm jinkiseb it-trapjant ta' dawn iċ-ċelluli u l-irkupru. It-trasfużjoni ta' sostenn tal-pjastrini għandha tingħata skont il-ġudizzju mediku u l-prattika istituzzjonali.

## Aċidożi metabolika

Qabel it-trattament b'Libmeldy, il-preżenza ta' aċidożi tubulari tal-kliewi għandha tiġi evalwata flimkien mar-riskji tal-prodott mediċinali ta' kondizzjonament u r-riskji tal-proċedura ta' terapija tal-ġeni, li tista' tikkontribwixxi għall-iżvilupp ta' aċidożi metabolika. L-istatus b'bażi ta' aċidu għandu jiġi mmonitorjat matul il-kondizzjonament u sakemm il-pazjent ma jibqax taħt stress metaboliku. It-tabib kuranti għandu jikkunsidra s-sostituzzjoni tal-bikarbonat tas-sodju flimkien ma' kwalunkwe trattament ieħor meħtieġ u għandu jkollu l-ghan li jikkoreġi kwalunkwe reazzjoni avversa li tista' tikkontribwixxi għall-aċidożi metabolika.

## Monitoraġġ tat-tirojde

Żidiet temporanji fl-ormon li jstimola t-tirojde (TSH), T4 hieles (FT4; thyroxine) u T3 hieles (FT3; tri-iodothyronine) ġew osservati f'xi pazjenti waqt studji kliniċi. Meta wiehed iqis li disturbi tat-tirojde

jistgħu potenzjalment jinħbew b'mard kritiku jew jiġu kkawżati minn medikazzjoni konkomitanti, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għall-funzjoni u l-istruttura tat-tirojde qabel it-trattament b'Libmeldy. Il-funzjoni u l-istruttura tat-tirojde għandhom jiġu mmonitorjati wkoll fuq perjodu qasir wara t-trattament, u kif meħtieġ wara dan.

### Riskju ta' onkoġenesi inserzjonali

Hemm riskju teoretiku ta' lewkimja jew linfoma wara t-trattament b'Libmeldy. F'każ li tiġi identifikata lewkimja jew linfoma fi kwalunkwe pazjent li jkun irċieva Libmeldy, għandhom jingabru kampjuni tad-demem għall-analiżi tas-sit ta' integrazzjoni.

### Antikorpi Kontra l-ARSA

Matul l-iżvilupp kliniku, antikorpi kontra l-ARSA (AAA) ġew irrappurtati f'5 pazjenti. It-titri kienu generalment baxxi u solvuti spontanjament jew wara trattament b'rituximab (ara sezzjoni 4.8). Ma ġie osservat l-ebda impatt fuq l-effikaċja klinika jew ir-riżultati tas-sigurtà. Il-monitoraġġ tal-AAA huwa rakkomandat qabel it-trattament, bejn xahar u xahrejn wara t-terapija tal-ġeni, u mbaġħad wara 6 xhur, sena, 3 snin, 5 snin, 7 snin, 9 snin, 12-il sena u 15-il sena wara t-trattament. F'każ ta' bidu tal-marda jew progressjoni sinifikanti tal-marda, huwa rakkomandat monitoraġġ addizzjonali tal-AAA.

### Ittestjar seroloġiku

Libmeldy ma ġiex studjat f'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV jew mikoplażma.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu ttestjati għal HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV u mikoplażma qabel il-mobilizzazzjoni biex tiġi żgurata aċċettazzjoni tal-materjal tas-sors ċellulari għall-manifattura ta' Libmeldy.

### Użu antiretrovirali

Il-pazjenti ma għandhomx jieħdu prodotti mediċinali antiretrovirali minn tal-inqas xahar qabel il-mobilizzazzjoni sa mill-inqas 7 ijiem wara l-infużjoni b'Libmeldy (ara sezzjoni 4.5). Jekk pazjent ikun jeħtieġ antiretrovirali wara esponiment għal HIV/HTLV, il-bidu tat-trattament b'Libmeldy għandu jiġi ttardjat sakemm isir assaġġ western blot u tal-kontenut virali tal-HIV/HTLV 6 xhur wara l-esponiment.

### Wara l-ġhoti ta' Libmeldy

Wara l-infużjoni, għandhom jiġu segwiti proċeduri standard għall-immaniġġar tal-pazjenti wara trapjant ta' HSPC.

L-immunoglobulina G għandha tinżamm oghla minn 5 g/L biex jiġu evitati infezzjonijiet tardivi potenzjali (li jseħħu aktar tard minn 100 jum wara t-terapija) assoċjati ma' ipogammaglobinemija severa, li tirriżulta minn aferesi u minn kondizzjonament.

Kwalunkwe prodott tad-demem meħtieġ fl-ewwel 3 xhur wara l-infużjoni b'Libmeldy għandu jiġi irradjat.

### Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati fi skema ta' segwitu fit-tul sabiex jifhmu ahjar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Libmeldy.

### Kontenut ta' sodju

Dan il-prodott mediċinali fih 35 – 560 mg sodju għal kull doża, li huwa ekwivalenti għal 2 sa 28 % tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mid-WHO ta' 2 g sodju għal adult.



#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

In-natura ta' Libmeldy hija tali li l-ebda interazzjoni farmakokinetika mhija mistennija ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Il-pazjenti ma għandhomx jiehdu prodotti mediċinali antiretrovirali minn tal-inqas xahar qabel il-mobilizzazzjoni sa mill-inqas 7 ijiem wara l-infużjoni b'Libmeldy (ara sezzjoni 4.4).

#### Vaċċini ħajjin

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini virali ħajjin waqt jew wara t-trattament b'Libmeldy ma għietx studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b'vaċċini ħajjin mhuwiex rakkomandat għal mill-inqas 6 gimgħat qabel il-bidu tal-kondizzjonament mijeloblattiv, matul it-trattament b'Libmeldy u sal-irkupru ematoloġiku wara t-trattament.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Billi Libmeldy mhuwiex maħsub għall-użu fl-adulti, *data* umana dwar l-użu waqt it-tqala jew it-treddigh u studji dwar ir-riproduzzjoni tal-annimali mhijiex disponibbli. Fir-rigward tal-fertilità, ikkonsulta l-SmPC tal-prodott mediċinali ta' kondizzjonament mijeloblattiv. Għandu jiġi nnotat li t-tabib kuranti għandu jinforma lill-ġenituri/dawk li jiehdu ħsieb il-pazjenti dwar l-għażliet għal krijopreservazzjoni taċ-ċelluli staminali spermatogonjali jew tat-tessut tal-ovarji.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Libmeldy għiet evalwata f'35 pazjent b'MLD.

Iż-żmien medjan ta' segwitu fis-sett integrat ta' *data* dwar is-sigurtà, li kien jinkludi 29 pazjent ittrattati bil-formulazzjoni (investigattiva) ġdida kien ta' 4.51 sena (medda: bejn 0.64 sena u 8.85 sena). Tliet pazjenti mietu u total ta' 26 pazjent baqgħu fil-faži ta' segwitu.

Iż-żmien medjan ta' segwitu fis-6 pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni (kummerċjali) krijopreservata kien ta' 0.87 sena (medda: bejn 0.0 snin u 1.47 sena). Kollha kemm huma baqgħu fil-faži ta' segwitu (ara sezzjoni 5.1).

Minħabba l-popolazzjoni żgħira ta' pazjenti, ir-reazzjonijiet avversi fit-tabella hawn taħt ma jipprovdux perspettiva kompluta dwar in-natura u l-frekwenza ta' dawn l-avvenimenti.

It-trattament b'Libmeldy huwa preċedut minn interventi mediċi, jiġifieri l-għbir ta' ċelluli staminali ematopojetici permezz ta' jew mobilizzazzjoni tad-demmi periferali b'G-CSF bi plerixafor jew mingħajru segwit minn aferesi, u kondizzjonament mijeloblattiv (preferibbilment bl-użu ta' busulfan), li jgħorru r-riskji tagħhom stess. Meta tiġi vvalutata s-sigurtà ta' trattament b'Libmeldy, għandu jiġi kkunsidrat il-profil tas-sigurtà u l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali użati għall-mobilizzazzjoni tad-demmi periferali u kondizzjonament mijeloblattiv, minbarra r-riskji marbuta mat-terapija tal-ġeni.

##### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), u komuni ( $\geq 1/100$  u  $< 1/10$ ).

**Tabella 1**

**Reazzjonijiet avversi attribwiti għal Libmeldy**

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Komuni Hafna	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Test Pożittiv tal-Antikorpi (Antikorp Kontra l-ARSA)	

**Tabella 2**

**Reazzjonijiet avversi potenzjalment attribwiti għal kondizzjonament mijeloblattiv\***

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Komuni Hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Viremija tač-čitomegalovirus, Pulmonite, Infezzjoni staphylococcal, Infezzjoni fl-apparat urinarju, Infezzjoni virali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja bid-deni, Newtropsenja	Anemija, Tromboçitopenja
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Açidozi metabolika	Eçcess ta' fluwidu
Disturbi psikjatriçi		Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugigh ta' ras
Disturbi respiratorji, toraçiçi u medjastinali		Epistassi, Ugigh orofaringeali
Disturbi gastrointestinali	Stomatite, Rimettar	Axxite, Dijarea, Emorrağija gastrointestinali, Dardir
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Epatomegalija, Mard veno-okklussiv tal-fwied	Ipertransaminasemija
Disturbi fil-ğilda u fit-tessuti ta' taht il-ğilda		Tqaxxir tal-ğilda
Disturbi muskoluskeletriçi u tat-tessuti konnettivi		Ugigh fid-dahar, Ugigh fl-ğhadam
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Oligurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u s-sider	Insuffiçjenza tal-ovarji	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Deni
Investigazzjonijiet		Žieda fl-alanine aminotransferase, Žieda fl-Aspartate aminotransferase, Test pożittiv għal Aspergillus

\* Ibbażat fuq 29 pazjent li għaddew minn kondizzjonament mijeloblattiv minn busulfan fis-sett integrat ta' data.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

*Preżenza ta' Antikorpi Kontra l-ARSA*

Ħamsa minn 35 pazjent ittestjaw pożittivi għal antikorpi kontra l-ARSA (AAA) f'diversi punti ta' żmien wara t-ttrattament u l-avveniment "Test pożittiv tal-Antikorpi / Preżenza ta' antikorpi kontra arylsulfatase A" ġie rrapportat mill-Investigatur.

It-titri ta' antikorpi kienu ġeneralment baxxi u solvuti b' mod spontanju jew wara kors qasir ta' rituximab.

Fil-pazjenti kollha b' riżultati pożittivi tat-testijiet tal-AAA, ma ġie osservat l-ebda effett negattiv fl-attività tal-ARSA ta' wara t-trattament ta' sottopopolazzjonijiet ċellulari tad-demmi periferali jew tal-mudullun u lanqas fl-attività tal-ARSA fil-fluwidu ċerebrospinali.

Il-pazjenti ttrattati b' Libmeldy għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari għall-AAA (ara sezzjoni 4.4).

#### *Mobilizzazzjoni u aferesi tad-demmi periferali*

Matul l-istudji kliniċi, sar il-ġbir ta' ċelluli staminali ematopojetici jew permezz ta' ġbir ta' ċelluli staminali mill-mudullun (BM, *bone marrow*) jew bil-mobilizzazzjoni tad-demmi periferali. Il-profil tas-sigurtà tal-ġbir ta' ċelluli staminali mill-BM u tal-mobilizzazzjoni/aferesi kienu konsistenti mas-sigurtà u t-tollerabbiltà magħrufa taż-żewġ proċeduri u l-SmPC tal-aġenti tal-mobilizzazzjoni (G-CSF u plerixafor).

Ma ġie rrapportat l-ebda avveniment avvers serju bħala potenzjalment attribwibbli għall-ġbir ta' ċelluli staminali BM fil-medda ta' volumi tal-BM miġbura (il-volum medjan kien ta' 35.5 mL/kg; medda: 15.1-56.4 mL/kg). Fis-Sett Integrat ta' Sigurtà (n=29), pazjent wieħed esperjenza uġiġh fl-għadam, li kien ikkwalifikat bħala avveniment avvers tal-grad 2 u meqjus relatat mal-proċedura ta' ġbir ta' ċelluli staminali mill-BM, iżda mhux relatat mal-volum miġbur.

Ma ġie rrapportat l-ebda avveniment avvers serju bħala potenzjalment attribwibbli għall-mobilizzazzjoni u l-aferesi u l-ebda wieħed mill-pazjenti li għaddew minn mobilizzazzjoni ma esperjenza xi avveniment avvers fil-faġi ta' qabel it-trattament li seta' jiġi attribwit għall-aġenti tal-mobilizzazzjoni.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar doża eċċessiva ta' Libmeldy.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti ematoloġiċi oħrajn, Kodiċi ATC: A16AB21.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Libmeldy huwa terapija tal-ġeni taċ-ċelluli staminali u proġenituri ematopojetici (HSPC) awtologi CD34<sup>+</sup> ġenetikament modifikati *ex vivo*. L-HSPCs awtologi CD34<sup>+</sup> jingabru minn demmi periferali mobilizzati (mPB) u trasdott b' vettur lentivirali (ARSA LVV), li jintroduċi kopja waħda jew aktar ta' aċidu deossiribonukleju komplementari tal-ARSA uman (cDNA) fil-ġenoma taċ-ċellula, sabiex iċ-ċelluli ġenetikament modifikati jsiru kapaċi jesprimu l-enzima tal-ARSA funzjonali. Meta jingħata lill-pazjent wara l-ghoti ta' skema ta' kondizzjonament mijeloblattiv, iċ-ċelluli ġenetikament modifikati jiġu trapjantati u jkunu kapaċi jirripopolaw il-kompartiment ematopojetiku. Sottopopolazzjoni tal-HSPCs infużi u/jew il-proġeni mijelojde tagħhom hija kapaċi tgħaddi mill-barriera ta' bejn id-demmi u l-moħħ, għall-moħħ, u tiġi trapjantata bħala sistema nervuża ċentrali (CNS) li torbot microglia u makrofaġi perivaskulari tas-CNS kif ukoll makrofaġi endonewrali fis-sistema nervuża periferika (PNS). Dawn iċ-ċelluli ġenetikament modifikati jistgħu jipproduċu u jnixxu l-enzima tal-ARSA

funzjonali, li tista' tittiehed minn ċelluli tal-madwar, proċess magħruf bħala kontrokkorrezzjoni, u jintuża biex ikisser, jew jipprevjeni l-akkumulazzjoni, ta' sulfatidi perikolużi. Wara t-trapjant b'suċċess u stabbli fil-pazjent, l-effetti tal-prodott huma mistennija li jkunu persistenti.

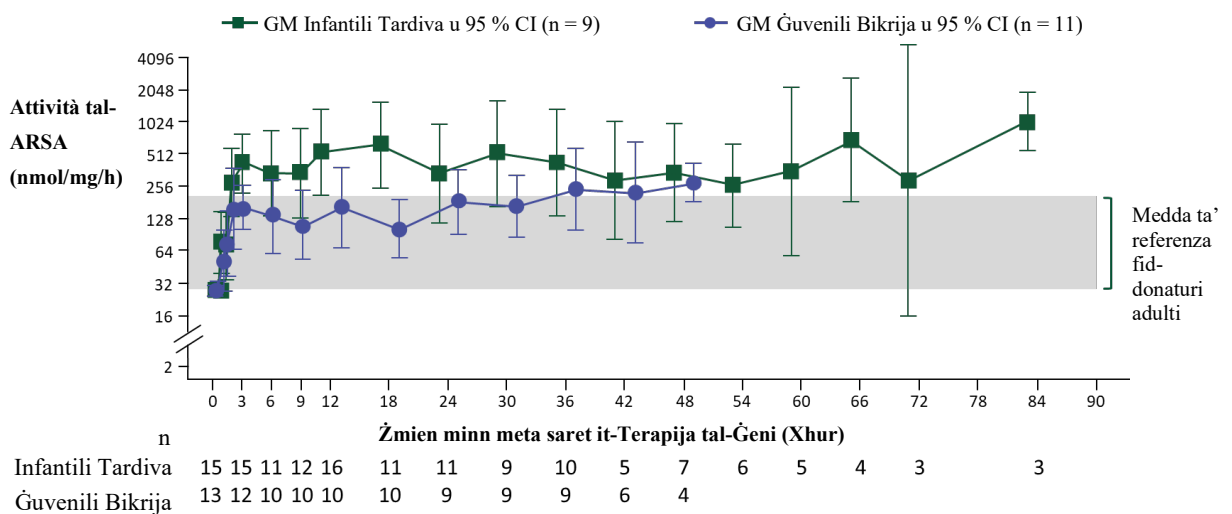
### Effetti farmakodinamiċi

It-trapjant periferali fit-tul u stabbli ta' ċelluli ġenetikament modifikati ġie osservat minn xahar wara l-ghoti ta' Libmeldy fil-pazjenti kollha evalwati. Ġie osservat ukoll numru ta' kopja tal-vettur (VCN) persistenti fiċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> iżolati mill-mudullun matul il-perjodu ta' segwitu. Dawn is-sejbiet bijoloġiċi juru trapjant b'aktar minn tip wieħed sostnut ta' ċelluli kkoreġuti b'mod ġenetiku, li huwa essenzjali biex tiġi appoġġata l-produzzjoni fit-tul tal-ARSA u li jirriżulta ta' benefiċċju kliniku fit-tul.

F'Sena 1 wara t-trattament, il-proporzjon ta' kolonji derivati mill-BM li fihom il-ġenoma LVV (%LV+) fil-popolazzjoni ttrattata b'mod ġenerali kien ta' 54.8 % (medda: bejn 20.0 % u 100 %, [N=23]). Il-proporzjon ta' kolonji derivati mill-BM li fihom il-ġenoma LVV (%LV+) fis-Sena 5 kien ta' 45.0 % (medda: bejn 18.8 % u 90.6 % [n=6, 4 Infantili Tardivi (LI) u 2 Ġuvenili Bikrija (EJ)], li jindika trapjant stabbli maż-żmien fil-popolazzjoni ttrattata.

Rikostituzzjoni tal-attività tal-ARSA fis-sistema ematopojetika ġiet osservata fil-pazjenti kollha b'MLD ittrattati, b'rikostituzzjoni progressiva tal-livelli tal-ARSA f'Ċelluli Mononukleari Periferali tad-Demm (PBMCs) li laħqu valuri fil-medda normali ta' referenza sa 3 xhur wara t-trattament u baqgħu stabbli fi hdan jew oġhla mill-medda normali matul is-segwitu (ara Figura 1).

**Figura 1. Attività tal-ARSA fil-PBMCs maż-żmien (medja ġeometrika u 95 % CIs), skont is-sottotip tal-marda (sett integrat tal-effikaċja; N=29)**



Nota: Il-valuri < LLQ huma imputati f'LLQ. LLQ huwa 25.79 nmol/mg/h. Il-GMs u 95 % tas-CIs huma ppreżentati fejn hemm mill-inqas 3 pazjenti b'data mhux nieqsa. ARSA: arylsulfatase A; CI: intervall ta' kunfidenza; GM: medja ġeometrika; LLQ: limitu inferjuri tal-kwantifikazzjoni; PBMCs: ċelluli mononukleari periferali tad-demm.

L-attività tal-ARSA tkejlet ukoll fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF) bħala kompartment surrogat ta' korrezzjoni metabolika fil-moħħ. L-attività tal-ARSA fis-CSF inbidlet minn mhux identifikabbli fil-Linja bażi għal identifikabbli fil-pazjenti kollha evalwati sa Xahar 6 wara t-trattament u laħqet livelli ta' medda ta' referenza fis-Sena 1 wara t-trattament. Wara dan, ir-rikostituzzjoni ċentrali tal-attività enzimatika ARSA baqgħet stabbli fi hdan il-medda ta' referenza.

### Effikaċja klinika

L-effikaċja klinika kienet ibbażata fuq l-analiżi integrata tar-riżultati minn 29 pazjent b'MLD li bdiet kmieni ttrattati b'Libmeldy ippreparat bħala formulazzjoni (mhux krijopreservata) ġdida. Dawn ir-

riżultati ġew iġġenerati f'għoxrin (20) pazjent ittrattati fl-Istudju Reġistrazzjonali (Studju 201222 - prova klinika tas-sigurtà u l-effikaċja open-label, mhux aleatorja, b'fergħa waħda) b'tul medjan ta' segwitu wara t-trattament ta' 4.0 snin (medda: bejn 0.6 u 7.5 snin) u disa' (9) pazjenti ttrattati fil-kuntast ta' 3 programmi ta' aċċess estiż b'segwitu medjan ta' 1.5 snin (medda: bejn 0.99 sena u 2.72 sena).

Barra minn hekk, ir-riżultati inizjali minn 9 pazjenti ttrattati fi studju ieħor bil-formulazzjoni (krijopreservata) kummerċjali ta' Libmeldy (Studju 205756) huma mqassra hawn taħt.

L-ispettru tal-marda MLD jista' jiġi pprezentat f'varjetà ta' forom kliniċi, primarjament ibbażati fuq l-età tal-bidu tal-ewwel sintomi tal-marda. Pazjenti b'MLD Infantili Tardiva (LI) jew Ġuvenili Bikrija (EJ) presintomatiċi u pazjenti b'MLD EJ b'sintomi bikrija b'mutazzjonijiet bialleliċi fil-gene ARSA li jwasslu għal tnaqqis tal-attività enzimatika ARSA ġew inklużi fl-iżvilupp kliniku ta' Libmeldy. "Mutazzjonijiet bialleliċi li jwasslu għal tnaqqis fl-attività enzimatika ARSA" tirreferi għal mutazzjonijiet li jwasslu għal tfixkil parzjali jew totali tal-attività enzimatika ARSA u li jirriżultaw f'akkumulazzjoni ta' sulfatidi. Dawn il-mutazzjonijiet bialleliċi jeskludu mutazzjonijiet newtrali komuni deskritti f'assoċjazzjoni mal-alleli tal-pseudodeficijenza ARSA.

### *Pazjenti u karatteristiċi tal-marda*

Il-forom (varjanti) ta' MLD ġew definiti mill-preżenza tal-kriterji li ġejjin matul l-iżvilupp kliniku:

- Infantili tardiva (LI): età fil-bidu tas-sintomi fl-aħwa akbar fl-età  $\leq 30$  xahar u/jew alleli mutanti tal-ARSA 2 null (0) u/jew newropatija periferali fl-istudju elettroenkefalografiku (ENG).
- Ġuvenili bikrija (EJ): età fil-bidu tas-sintomi (fil-pazjent jew fl-aħwa akbar fl-età) bejn 30 xahar u qabel 7 snin, u/jew allel(i) mutanti tal-ARSA 1 null (0) u 1 residwu (R) u/jew newropatija periferali fl-istudju ENG.

Fid-definizzjoni ta' hawn fuq, l-alleli null (0) jew residwu (R) jirreferu kemm għal mutazzjonijiet magħrufa kif ukoll għal mutazzjonijiet ġodda.

L-istatus sintomatiku tal-pazjenti ġie definit kif ġej:

- Presintomatiku: fiż-żmien tal-inklużjoni fl-istudji kliniċi, il-pazjenti LI jew EJ kienu mingħajr indeboliment newroloġiku (sintomi relatati mal-marda), b'sinjali tal-marda jew mingħajrhom murija minn evalwazzjonijiet strumentali, jiġifieri studju elettroenkefalografiku (ENG) u immaġni b'risonanza manjetika tal-moħħ (MRI).

Fuq il-bażi ta' analiżi tal-karatteristiċi tal-linja bażi tal-pazjenti LI u EJ presintomatiċi ttrattati matul il-programm ta' żvilupp kliniku, id-definizzjoni ta' status presintomatiku ġiet raffinata aktar sabiex jiġi massimizzat il-benefiċċju tat-trattament.

Meta jitqiesu r-riżultati ta' din l-analiżi, għandu jiġi kkunsidrat it-trattament b'Libmeldy ta' pazjent presintomatiku:

- Għal pazjent bil-forma LI tal-marda, fin-nuqqas ta' dewmien biex joqgħod bilwieqfa waħdu, jew dewmien biex jimxi waħdu, assoċjat ma' sinjali anormali f'evalwazzjoni newroloġika.
- Għal pazjent bil-forma EJ tal-marda, fin-nuqqas ta' sinjali jew sintomi newroloġiċi tal-marda li jirriżultaw f'indeboliment jew rigressjoni konjittiva, motorja, jew funzjonali komportamentali (sostanzjata permezz ta' eżaminazzjoni newroloġika, evalwazzjoni tal-funzjoni motorja globali u/jew testijiet newropsikoloġiċi xierqa).

- B'sintomi bikrija: fiż-żmien tal-inklużjoni fl-istudji kliniċi, il-pazjenti EJ b'sintomi bikrija ssodisfaw iż-2 kriterji li ġejjin: kwożjent tal-intelliġenza (IQ)  $\geq 70$  u l-hila li jimxu  $\geq 10$  passi waħedhom.

Abbażi tal-analiżi tal-benefiċċji klinikament rilevanti fuq il-funzjonijiet motorji u konjittivi, l-effikaċja ntweriet biss f'pazjenti ttrattati qabel il-bidu ta' deterjorament konjittiv fi żmien meta kienu għadhom kapaci jimxu waħedhom.

Filwaqt li jitqiesu dawn ir-riżultati, għandu jiġi kkunsidrat it-trattament b'Libmeldy ta' pazjent b'forma EJ sintomatika bikrija tal-marda:

- Jekk dan il-pazjent ikun kapaċi jimxi waħdu, dan ifisser li l-punteġġ GMFC-MLD tal-pazjent huwa  $\leq 1$ , u
- Jekk il-funzjoni konjittiva tal-pazjent ma bdiex tonqos, dan ifisser li l-IQ tal-pazjent huwa  $\geq 85$ .

Fiz-żmien tal-inklużjoni fl-istudji kliniċi, mid-29 pazjent b'MLD li bdiet kmieni, 20 kienu presintomatiċi u 9 kienu b'sintomi bikrija, 16 kellhom dijanjozi ta' MLD LI u 13 kellhom dijanjozi ta' MLD EJ. Il-pazjenti LI kollha tal-istudju u xi pazjenti EJ ġew identifikati wara li f'hom/ohom żviluppaw sintomi u rċewew dijanjozi ta' MLD, li ta' bidu għal ittestjar f'membri oħra tal-familja.

**Tabella 3 Sommarju tal-karatteristiċi demografiċi permezz tal-istatus sintomatiku fiz-żmien tat-terapija tal-ġeni u skont is-sottotip tal-marda (Sett integrat tal-effikaċja)**

	Pazjenti presintomatiċi		Pazjenti b'sintomi bikrija	
	Sottogrupp Infantili Tardiva (N=15)	Sottogrupp Ġuvenili Bikrija (N=5)	Sottogrupp Infantili Tardiva (N=1)	Sottogrupp Ġuvenili Bikrija (N=8)
<b>Sess, n (%)</b>				
Mara	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Raġel	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Età fil-GT, f'xhur</b>				
Medjan	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

#### *Mobilizzazzjoni u aferesi*

Matul l-iżvilupp kliniku, (l-għaxar) pazjenti kollha li għalihom kienet ittiehdet id-deċiżjoni li l-mPB jintuza bħala l-materjal sors – u li ma jsirx il-ġbir ta' ċelluli staminali mill-BM - ingħataw G-CSF (10-12.5 µg/kg/kuljum) biex jimmobilizzaw ċelluli CD34<sup>+</sup> qabel il-proċedura ta' aferesi. Mit-3 jum tal-ġhota ta' G-CSF, aġent tal-mobilizzazzjoni addizzjonali, plerixafor, ingħata darba kuljum (0.24 mg/kg, taht il-ġilda) jekk ikun klinikament indikat skont iċ-ċelluli bojod tad-demmu u l-għadd ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> fid-demmu periferali tal-pazjent. L-aferesi twettqet hekk kif l-għadd ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> laħqu livell adegwat, skont proċeduri standard.

Jekk in-numru fil-mira ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> miġbura għall-manifattura ta' Libmeldy u biex jiġi pprovdut it-trapjant ta' riżerva ma jkunx intlaħaq b'aferesi waħda, issir it-tieni proċedura. Għall-pazjenti kollha, in-numru minimu ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> għall-manifattura ta' Libmeldy ( $8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg) ingħabar b'ċiklu wieħed ta' mobilizzazzjoni u 1 jew 2 aferesi.

#### *Kondizzjonament ta' qabel it-trattament*

Il-pazjenti kollha rċewew kondizzjonament sistemiku b'busulfan qabel it-trattament b'Libmeldy.

Tlettax-il pazjent (45 %) ġew ittrattati bi skema ta' kondizzjonament sottomijeloblattiv (SMAC), definita bħala AUC kumulattiva fil-mira ta' 67 200 µg\*h/L. Sittax-il pazjent (55 %) ġew ittrattati bi

skema ta' kondizzjonament mijeloblattiv (MAC), definita bhala AUC kumulattiva fil-mira ta' 85 000  $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ .

Ghall-iskema ta' kondizzjonament SMAC, il-pazjenti rċevew total ta' 14-il doża ta' busulfan (skont il-piż tal-pazjent), bhala infużjoni IV ta' sagħtejn mogħtija kull 6 sigħat minn Jum -4 sa Jum -1. Il-livelli ta' busulfan fil-plażma ġew immonitorjati permezz ta' kampjunar farmakokinetiku serjali u aġġustati bl-użu ta' AUC tad-doża fil-mira ta' 4 800  $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$  (medda: bejn 4 200 u 5 600  $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ ), li tikkorrispondi għal AUC kumulattiv totali mistenni ta' 67 200  $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$  (medda bejn 58 800 u 78 400  $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ ). L-AUC medja kumulattiva fil-pazjenti li rċevew skema SMAC kienet oġhla milli mistenni iżda baqgħet fil-medda tal-mira (medja ġeometrika 71 923.53 [95 % CI: 68 751.04, 75 242.41]).

Ghall-iskema ta' kondizzjonament MAC, il-pazjenti ngħataw dożaġġ ta' busulfan ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem skont l-età tal-pazjenti (80  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{doża}$  jekk il-pazjent ikollu  $\leq$  sena; 120  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{doża}$  jekk il-pazjent ikollu  $>$  sena) għal total ta' 4 doži, mogħtija bhala infużjoni IV ta' 3 sigħat kull 20 sa 24 siegħa minn Jum -4 sa Jum -1. Il-livelli ta' busulfan fil-plażma ġew immonitorjati permezz ta' kampjunar farmakokinetiku serjali u aġġustati bl-użu ta' AUC kumulattiv totali fil-mira ta' 85 000  $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$  (medda: bejn 76 500 u 93 500  $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ ).

Analizijiet tas-sottogruppi permezz ta' skema ta' kondizzjonament jiġifieri tqabbl tas-sottogruppi ta' pazjenti li rċevew l-MAC vs. l-iskema SMAC, ma wrewx differenzi notevoli fil-livell ta' trapjant b'ċelluli trasdotti jew fl-attività tal-enzimi ARSA (total tal-PBMCs u ċelluli mononukleari derivati mill-BM). Barra minn hekk, il-profilu tas-sigurtà taż-żewġ skemi kienu jidhru bhala komparabbli.

Għalhekk, id-deċiżjoni li tintuża l-iskema MAC jew SMAC għall-kondizzjonament ta' qabel it-trattament hija fid-diskrezzjoni tat-tabib kuranti, filwaqt li jiġu kkunsidrati l-karatteristiċi kliniċi tal-pazjent bħal, iżda mhux limitati għal, età, funzjoni epatika, prematurità u trombofilja.

Matul l-iżvilupp kliniku, kienet meħtieġa profilassi għal mard veno-okklussiv (VOD) u kumplikazzjonijiet ta' korrimenti endoteljali relatati skont il-prattika istituzzjonali b'ursodeoxycholic acid jew defibrotide.

#### *Għoti ta' Libmeldy*

Il-pazjenti kollha (N=29) ingħataw il-prodott mediċinali b'doża ta' ċelluli medja (minima, massima) ta'  $10.81 \times 10^6$  (4.2, 25.9) CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg bhala infużjoni fil-vini.

#### *Riżultati integrati tal-effikaċja (N=29)*

Il-punti tat-tmien koprimarji tal-effikaċja kienu:

- Kejl tal-Funzjoni Motorja Globali (GMFM): Titjib ta'  $> 10\%$  tal-punteġġ totali GMFM f'pazjenti ttrattati, meta mqabbel mal-punteġġi GMFM fil-popolazzjoni b'MLD b'kontroll storiku mqabbla skont l-età u mhux ittrattata (jiġifieri Studju tal-istorja naturali TIGET [NHx]), evalwat fis-Sena 2 wara t-trattament (ara Tabella 4), u
- Attività tal-ARSA: Żieda sinifikanti ( $\geq 2$  SD) fl-attività residwa tal-ARSA meta mqabbla ma' valuri ta' qabel it-trattament, imkejla fiċ-ċelluli mononukleari periferali tad-demem (PBMC) fis-Sena 2 wara t-trattament (ara l-Effetti Farmakodinamiċi, Figura 1 u Tabella 5).

Pazjenti b'MLD li bdiet kmieni ttrattati qabel il-bidu ta' sintomi evidenti wrew żvilupp motorju, stabilizzazzjoni, jew dewmien normali fir-rata ta' progressjoni tad-disfunzjoni motorja kif imkejla mill-punteġġ totali GMFM (%) (ara Tabella 4).

Bl-użu ta' mudell ANCOVA aġġustat għall-età fil-valutazzjoni u t-trattament GMFM, id-differenza medja bejn pazjenti LI presintomatiċi ttrattati u pazjenti LI mhux ittrattati mqabbla skont l-età mill-istudju NHx kienet ta' 71.0 % fis-Sena 2 u 79.8 % fis-Sena 3. Bl-istess mod, id-differenza medja bejn il-pazjenti EJ presintomatiċi ttrattati u l-pazjenti EJ mhux ittrattati mqabbla skont l-età kienet ta'

52.4 % fis-Sena 2 u 74.9 % fis-Sena 3. Dawn id-differenzi fit-trattament kienu statistikament sinifikanti ( $p \leq 0.008$ ) favur Libmeldy.

Għalkemm mhux statistikament sinifikanti, giet innotata wkoll differenza ċara fil-puntegġ totali GMFM bejn il-pazjenti EJ b'sintomi bikrija ttrattati u l-pazjenti EJ mhux ittrattati mqabbla skont l-età (28.7 % fis-Sena 2;  $p=0.350$  u 43.9% fis-Sena 3;  $p=0.054$ ).

**Tabella 4** Punteġġ totali GMFM (%) fis-Sena 2 u fis-Sena 3 f'pazjenti presintomatiċi u b'sintomi bikrija (sottogruppi infantili tardiva u ġuvenili bikrija) meta mqabbel ma' data dwar l-istorja naturali mqabbla skont l-età (sett integrat tal-effikaċja).

	Punteġġ totali medju GMFM aġġustat		Id-differenza medja tat-trattament fil-punteġġ totali GMFM bejn il-pazjenti ttrattati u l-pazjenti bi storja naturali mhux ittrattati mqabbla skont l-età	
	Pazjenti ttrattati	Pazjenti bi storja naturali mhux ittrattati		
<b>Pazjenti presintomatiċi</b>	<b>Infantili tardiva</b>			
	<b>Sena 2*</b>	79.5 % (n=10)	8.4 % (n=8)	71.0 % (95 % CI: 60.4 – 81.7) ; $p < 0.001$
	<b>Sena 3</b>	82.6 % (n=9)	2.8 % (n=9)	79.8 % (95 % CI: 66.2 – 93.3) ; $p < 0.001$
	<b>Ġuvenili Bikrija</b>			
	<b>Sena 2*</b>	96.7 % (n=4)	44.3 % (n=8)	52.4 % (95 % CI: 25.1 – 79.6) ; $p = 0.008$
	<b>Sena 3</b>	93.2 % (n=4)	18.2 % (n=9)	74.9 % (95 % CI: 50.8 – 99.1) ; $p < 0.001$
<b>Pazjenti b'Sintomi bikrija</b>	<b>Ġuvenili bikrija</b>			
	<b>Sena 2*</b>	60.7 % (n=6)	31.9 % (n=10)	28.7 % (95 % CI: -14.1 – 71.5) ; $p = 0.350$
	<b>Sena 3</b>	59.8 % (n=6)	15.9 % (n=10)	43.9 % (95 % CI: 9.2 – 78.5) ; $p = 0.054$

\* Il-Kejl tal-Funzjoni Motorja Globali sentejn wara t-trattament kien punt tat-tmien koprimarju tal-istudju kliniku reġistrazzjonali. Nota: Analizi tal-kovarjanza aġġustata għat-trattament u l-età. Il-valuri P ġejjin minn test tal-ipotezi ta' 5 % b'żewġ naħat b'ebda ipotezi ta' differenza ta' 10 %. CI: intervall ta' kunfidenza; EJ: ġuvenili bikrija; GMFM: kejl tal-funzjoni motorja globali; LI: infantili tardiva; MLD: lewkodistrofija metakromatika.

Id-deterjorament tal-funzjoni motorja globali ġie evalwat mill-bidu tal-marda f'pazjenti EJ li kellhom sintomi bikrija fil-ħin tat-terapija tal-ġeni. Sa erba' snin wara l-bidu tal-marda, il-proporzjon stmat tal-pazjenti li għexu u żammew lokomozzjoni u l-hila li jpoġġu bilqiegħda mingħajr għajnuna (GMFC-MLD livell 5 jew ogħla) kien ta' 62.5 % fil-grupp ittrattat meta mqabbel ma' 26.3 % fil-grupp mhux ittrattat, li jirrappreżenta dewmien fil-progressjoni tal-marda wara t-trattament b'Libmeldy.

Żieda statistikament sinifikanti fl-attività tal-ARSA f'PBMCs giet osservata wkoll fis-Sena 2 wara t-trattament meta mqabbla mal-linja bażi ta' qabel it-trattament kemm fil-pazjenti presintomatiċi (żieda ta' 20.0 darbiet aktar;  $p < 0.001$ ) kif ukoll fil-pazjenti b'sintomi bikrija (żieda ta' 4.2 darbiet aktar;  $p = 0.004$ ) (Ara Tabella 5).



**Tabella 5** Attività tal-ARSA mkejla f'PBMCs (medja ġeometrika) fil-Linja baži u s-Sena 2 wara t-trattament f'pazjenti presintomatiċi u dawk b'sintomi bikrija (sett integrat tal-effikaċja).

	Medja ġeometrika (%CVb) Attività tal-ARSA f'PBMCs		Żieda mil-Linja baži sas-Sena 2 *
	Linja baži	Sena 2	
<b>Presintomatiċi</b>	26.923 (16.72) (n=19)	339.736 (270.85) (n=14)	20.0 (95 % CI: 9.0, 44.0) p<0.001
<b>B'sintomi bikrija</b>	26.025 (2.72) (n=9)	134.056 (55.94) (n=6)	4.2 (95 % CI: 1.6, 11.2) p=0.004

\* Proporzjon f'mezzi aġġustati minn miżuri ripetuti ta' mudell imhallta ta' data dwar l-iskala logaritmika, aġġustament għaż-żjara, linja baži, linja baži skont l-interazzjoni waqt iż-żjara, sottotip tal-marda u sottotip tal-marda skont l-interazzjoni waqt iż-żjara

Punt tat-tmiem sekondarju tal-effikaċja tal-analiżi integrata tal-effikaċja kien il-kejl ta' IQ oghla minn 55 wara t-trattament b'Libmeldy, il-limitu għal insuffiċjenza intellettuali moderata (DSM-IV), bl-użu ta' testijiet newropsikoloġiċi. Miżuri ta' Kwozjent tal-Intelligenza/Kwozjent tal-Iżvilupp (IQ/DQ), jiġifieri hliet konjittivi u tal-lingwa, jikkomplementaw ir-riżultati mill-GMFM u jipprovdu aktar evidenza li l-livelli għoljin ta' trapjant u rikostituzzjoni enzimatika jinqelbu f'effetti ta' trattament rilevanti fuq oqsma sintomatiċi ewlenin f'pazjenti b'MLD.

Fis-sottogrupp LI (il-pazjenti kollha kienu presintomatiċi fiż-żmien tat-trattament hliet wiehed), 12 minn 15-il pazjent evalwati kellhom IQ/DQ pjuttost kostanti, fil-medda normali (punteġġ IQ/DQ ta' 100 +/- SD ta' 15) matul is-segwitu. Dawn il-pazjenti kollha hliet 2 (wiehed presintomatiku, wiehed b'sintomi bikrija) baqgħu oghla mil-limitu ta' diżabilità mentali severa (IQ/DQ > 55) f'etajiet kronoloġiċi li fihom l-14-il pazjent kollha b'NHx mhux ittrattati b'valutazzjonijiet newropsikoloġiċi wrew evidenza ta' indeboliment konjittiv sever (jiġifieri IQ/DQ taht il-55 u qrib iż-0).

Mill-10 pazjenti EJ li għexu, l-4 pazjenti presintomatiċi kollha u 4 minn 6 pazjenti b'sintomi bikrija wrew IQ/DQ normali matul is-segwitu. B'kuntrast ma' dan, 11 minn 12-il pazjent b'NHx b'valutazzjonijiet newropsikoloġiċi wrew evidenza ta' indeboliment konjittiv sever matul is-segwitu.

Fiż-żmien tal-analiżi integrata tad-data, jiġifieri fi żmien medjan ta' segwitu ta' 3.035 sena wara t-trattament (medda ta' bejn 0.99 u 7.51), l-ebda wiehed mis-16-il pazjent fis-sottogrupp LI ttrattat, li kollha kienu presintomatiċi fiż-żmien tat-trattament hliet wiehed, ma miet (100 % sopravivenza globali). Erba' pazjenti LI presintomatiċi kienu hajjin 6 snin jew aktar wara t-trattament u 2 pazjenti LI presintomatiċi kienu hajjin 7 snin jew aktar wara t-trattament. Min-naħa l-oħra, 12 minn 19-il (63.2 %) pazjent LI mhux ittrattati fl-istudju NHx kienu mietu fiż-żmien tal-analiżi.

Sopravivenza globali komparabbli giet osservata fil-gruppi ta' EJ ittrattati u mhux ittrattati bi żmien medjan ta' segwitu ta' 3.49 sena wara t-trattament (medda ta' bejn 0.64 u 6.55). Wiehed minn kull 5 (20 %) pazjenti EJ ittrattati fi stadju presintomatiku miet, minħabba infart iskemiku ċerebrali, mhux meqjus relatat ma' Libmeldy. Kien hemm 2 imwiet fost it-8 (25.0 %) pazjenti EJ ittrattati fi stadju bikri sintomatiku, kemm minħabba progressjoni tal-marda, u anki mhux meqjusa bħala relatati ma' trattament b'Libmeldy. Bl-istess mod, 3 mit-12-il (25 %) pazjent EJ mhux ittrattati fl-istudju NHx kienu mietu fiż-żmien tal-analiżi.

Analiżi tas-sensittività mwettqa sabiex jiġu identifikati fatturi kliniċi, li setgħu influwenzaw il-livell tal-benefiċċju tat-trattament b'Libmeldy u biex jiġi ottimizzat l-użu rakkomandat tat-trattament, identifikat 4 fallimenti tat-trattament:

- Pazjent LI wiehed esperjenza bidu ta' sintomi relatati mal-marda bejn l-iskrinjar u l-għoti ta' Libmeldy u kien meqjus sintomatiku fiż-żmien tat-trattament. Il-progressjoni ta' dan il-pazjent wara t-trattament kienet komparabbli ma' pazjenti b'NHx mhux ittrattati kemm fil-funzjoni konjittiva kif ukoll fl-iżvilupp motorju.

- Tliet pazjenti EJ b'sintomi bikrija ttrattati b'Libmeldy urew deterjorament kemm fil-funzjonijiet motorji kif ukoll dawk konjittivi komparabbli ma' dak osservat f'pazjenti b'NHx mhux ittrattati u l-progressjoni tal-marda wasslet għall-mewt fi tnejn minnhom. Tnejn mit-tliet pazjenti wrew IQ < 85 (82 u 58) fiż-żmien tat-trattament. Tnejn mit-tliet pazjenti wrew deterjorament bejn il-valutazzjonijiet tal-iskrinjar u l-linja baži (il-bidu tal-iskema ta' kondizzjonament).

## Studju 205756 (formulazzjoni kummerċjali krijopreservata)

L-istudju 205756 huwa studju b'tikketta miftuħa, b'fergħa wahda biex tiġi evalwata l-formulazzjoni (kummerċjali) krijopreservata ta' Libmeldy fit-trattament ta' pazjenti b'MLD LI presintomatiċi u EJ presintomatiċi u b'sintomi bikrija. Il-medda tad-doża taċ-ċellula użata fl-ewwel 9 pazjenti fl-Istudju 205756 ( $10.45-30.0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg) hija qrib il-medda użata f'pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni (investigattiva) ġdida tal-prodott mediċinali ( $4.2-25.9 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg).

Fiż-żmien tat-tqassim tad-*data*, 6 pazjenti (3LIs, 3EJs), kollha presintomatiċi fiż-żmien tat-trattament, ġew ittrattati, b'segwitu medjan wara t-trattament ta' 0.87 sena (medda: bejn 0.0 snin u 1.47 sena). *Data* preliminari dwar l-effikaċja turi l-livelli ta' trapjant, in-Numru ta' Kopja tal-Vettur, l-attività tal-ARSA f'PBMCs u CSF f'punti ta' żmien differenti wara t-terapija tal-ġeni fil-medda osservata fl-analiżi integrata tad-*data* tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni ġdida ta' Libmeldy.

*Data* preliminari dwar is-sigurtà tindika li Libmeldy kien ittollerat sew. Il-profil tas-sigurtà osservat f'dan l-istudju bil-formulazzjoni krijopreservata huwa konsistenti mal-profil stabbilit f'pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni ġdida f'termini ta' natura, iż-żmien tal-bidu u l-frekwenza tal-avvenimenti avversi rrapportati.

## Popolazzjoni pedjatrika

Libmeldy ġie studjat fi trabi u tfal b'firxa ta' etajiet bejn 7.6 xhur u 11.6 snin. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Libmeldy fis-subsett ġuvenili tardivi tal-popolazzjoni pedjatrika b'lewkodistrofija metakromatika (jiġifieri pazjenti b'MLD li għandhom bejn 7 snin u inqas minn 17-il sena fiż-żmien tal-bidu tal-marda) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Libmeldy huwa prodott mediċinali tat-terapija tal-ġeni li jikkonsisti f'ċelluli awtologi li ġew ġenetikament modifikati *ex vivo*. In-natura ta' Libmeldy hija tali li studji konvenzjonali dwar il-farmakokinetika, l-assorbiment, il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni mhumiex applikabbli. Madankollu, il-bijodistribuzzjoni ta' Libmeldy ġiet studjata u d-distribuzzjoni fit-tessuti ematopojetiċi u l-organi fil-mira tal-mard (inkluż il-moħħ) intweriet.

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Minhabba n-natura ta' Libmeldy, ma kinitx applikabbli valutazzjoni tossikoloġika standard u ma sarux studji konvenzjonali dwar il-mutaġeniċità, il-karċinoġeniċità u t-tossiċità riproduttiva u l-iżvilupp. Il-farmakoloġija, it-tossiċoloġija u l-ġenotossiċità ta' Libmeldy ġew evalwati *in vitro* u *in vivo*. L-analiżi tas-sit ta' integrazzjoni (ISA) taċ-ċelluli tal-mudullun tal-ġurdien tat-tip Lin- u taċ-ċelluli tal-bniedem CD34<sup>+</sup> trasdotti b'ARSA LVV saret qabel u wara t-trapjant fil-ġrieden u ma wriet l-ebda żieda għall-inserzjoni f'ġeni relatati mal-kanċer jew kważi relatati mal-kanċer, jew dominanza klonali. Vettur lentivirali tal-prototip relatat ma' ARSA LVV ma wassalx għal trasformazzjoni *in vitro* u tkabbir sostnut ta' ċelluli tal-mudullun tal-ġurdien tat-tip selvaġġ Lin- trasdotti minhabba trasformazzjoni inserzjonali. Ċelluli tal-mudullun tat-tip Lin- minn Cdkn2a/- ġrieden, razza suxxettibbli għall-kanċer mibdi minn mutaġenesi inserzjonali gamma-retrovirali, trasdotti bl-istess vettur lentivirali tal-prototip ma wrewx potenzjal ġenotossiku meta ġew trapjantati fi ġrieden tat-tip selvaġġ.

Saru studji dwar it-tossiċità u l-onkoġenesi (tumoroġeniċità) fil-mudell fuq ġurdien ta' MLD. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' tossiċità minhabba użu eċċessiv tal-ARSA u ma ġie osservat l-ebda tkabbir anormali jew malinn ta' ċelluli trapjantati jew tumuri ematopojetiċi marbuta mal-integrazzjoni tal-ARSA LVV. L-użu eċċessiv tal-ARSA fl-HSPCs tal-bniedem u fil-ġrieden ARSA Tg ma xekklix l-attivazzjoni ta' sulfatases oħra dipendenti fuq l-attivatur tas-sulfatase SUMF-1, ma affettwax il-proliferazzjoni u l-kapaċitajiet ta' differenzjazzjoni ta' ċelluli trasdotti u ma kkawżax tossiċità jew indeboliment funzjonali fil-ġrieden ARSA Tg.

Studji addizzjonali biċ-ċelluli tal-bniedem CD34<sup>+</sup> trasdotti bl-ARSA LVV mogħtija lil ġrieden immunodefċjenti, mijeloablatati ma wrew ebda tossiċità, ebda mobilizzazzjoni vetturi u trasduzzjoni bystander tal-gonadi maskili.

Il-monitoraġġ molekulari ma identifikax lentivirus kompetenti ta' replikazzjoni (RCL).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Dimethylsulfoxide

Sodium chloride

Albumina umana

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

6 xhur.

Ladarba jinħall: massimu ta' sagħtejn f' temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C).

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Żomm il-borża/boroż tal-infużjoni fil-cassette(s) tal-metall.

Libmeldy għandu jinħażen fil-faži tal-fwar tan-nitroġenu likwidu (< -130 °C) u għandu jibqa' ffrizat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurat li jkun hemm ċelluli vijabbli disponibbli għall-għoti lill-pazjent. Il-prodott mediċinali maħlul mis-silġ m'għandux jerga' jiġi ffrizat.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali wara li jinħall mill-friza, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Borża/boroż tal-infużjoni ta' 50 mL ethylene vinyl acetate (EVA) b'żewġ ponot spike disponibbli, ippakkjati f'borża miksija tal-EVA mqiegħda ġewwa cassette tal-metall.

Libmeldy jiġi trasportat mill-faċilità tal-manifattura għall-faċilità tal-ħażna taċ-ċentru tat-trattament f'krijotrasportatur, li jista' jkun fih bosta cassettes tal-metall maħsuba għal pazjent wieħed. Kull cassette tal-metall fih borża tal-infużjoni waħda ta' Libmeldy.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

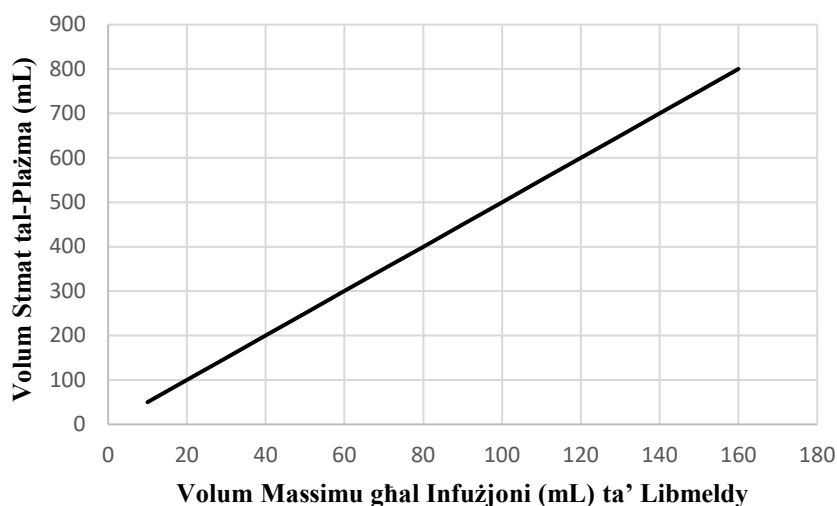
Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

- Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jmissu Libmeldy għandhom jieħdu prekawzjonijiet xierqa (ilbies ta' ngwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-għajnejn) biex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.
- Libmeldy għandu jibqa' f' temperatura ta' inqas minn -130 °C f'kull hin, sakemm il-kontenut tal-borża jinħall għall-infużjoni.

## Definizzjoni tad-doża li għandha tingħata

- Meta titqies l-informazzjoni dwar il-pożoloġija pprovduta fis-sezzjoni 4.2, id-doża li għandha tiġi infuża u l-għadd ta' boroż għall-infużjoni li għandhom jintużaw għandhom jiġu definiti abbażi tan-numru totali ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> ipprovduti indikati fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott (jiġifieri id-"doża pprovduta", ikkalkulata abbażi tal-piż tal-pazjent fiż-żmien tal-ġbir taċ-ċelluli). Id-doża ta' Libmeldy li għandha tingħata għandha tqis ukoll il-piż tal-pazjent fiż-żmien tat-treatment, u l-fatt li kwalunkwe borża użata għandha tingħata kollha kemm hi.
- Għandha tingħata kunsiderazzjoni bir-reqqa għall-volum tal-infużjoni fir-rigward tal-età u l-piż tal-pazjent. Meta d-doża ta' Libmeldy li għandha tiġi infuża tirrappreżenta aktar minn borża waħda, qabel l-infużjoni għandu jiġi żgurat li l-volum ta' prodott mediċinali li għandu jiġi infuż huwa kompatibbli mal-limitu rakkomandat ta' DMSO, jiġifieri l-volum totali ta' DMSO mogħti għandu jibqa' inqas minn 1 % tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent. Għalhekk, il-volum massimu ta' Libmeldy li għandu jingħata għandu jibqa' inqas minn 20 % tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent.
- Il-graff li ġejja hija pprovduta bħala referenza sabiex jiġi ddeterminat il-volum massimu ta' Libmeldy li jista' jiġi infuż lil pazjent abbażi tal-volum stmat tal-plażma tiegħu.

**Figura 2** Gwida dwar il-limitu tas-sigurtà ta' DMSO: il-volum massimu ta' Libmeldy li għandu jingħata għandu jibqa' inqas minn 20 % tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent.



## Preparazzjoni qabel l-għoti

- Pazjent jista' jkollu bosta boroż tal-infużjoni. Kull borża tal-infużjoni hija pprovduta ġewwa borża mgeżwra, li tinsab f'cassette tal-metall.
- Il-borża/boroż tal-infużjoni miksiya għandhom jinżammu ġewwa l-cassette(s) tal-metall fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu f'temperatura ta' inqas minn -130 °C sakemm ikunu lesti biex jinħallu u jiġu infużi.
- Żomm il-boroż kollha tal-infużjoni u kkonferma li kull borża tal-infużjoni tkun fi ħdan id-data ta' skadenza permezz tal-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott li takkumpanjaha.
- Sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni sterili għandha tkun disponibbli sabiex it-tubi jiġu pprajmjati qabel l-infużjoni, u biex il-borża tal-infużjoni u t-tubi jitlaħhalu wara l-infużjoni.

## Verifika qabel jinhall mill-friża

- Tneħħix il-cassette tal-metall minn hażna krijogenika jew thollx Libmelly sakemm il-pazjent ikun lest biex jiġi infuż. Il-ħin biex tinhall mill-friża l-borża/boroż tal-infużjoni li fihom Libmelly u l-infużjoni għandhom jiġu kkoordinati. Ikkonferma l-ħin tal-infużjoni minn qabel u agġusta l-ħin biex jibda jinhall mill-friża sabiex it-trattament ikun disponibbli għall-infużjoni meta l-pazjent ikun lest.
- Iftaħ il-cassette tal-metall u spezzjona l-borża miksija u l-borża tal-infużjoni għal kwalunkwe nuqqas ta' integrità qabel jinhall mill-friża. Jekk borża tal-infużjoni tiġi kompromessa, segwi l-linji gwida lokali għall-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem u kkuntattja lil Orchard Therapeutics immedjatement.
- Qabel ma Libmelly jinhall mill-friża, għandu jiġi vverifikat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent irrappurtata fuq it-tikketti tal-ippakkjar u fuq l-Iskeda tal-Infurmazzjoni tal-Lott li takkumpanjahom. Libmelly huwa maħsub biss għal użu awtologu. Thollx jew tagħmilx infużjoni ta' Libmelly jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni ma taqbilx mal-pazjent maħsub.

## Jinhall mil-friża

- Wara t-tneħħija bir-reqqa mill-cassette tal-metall, holl il-borża tal-infużjoni fil-borża mgeżwra ssiġillata tagħha f'temperatura ta' 37 °C f'apparat li jholl mill-friża ikkontrollat sakemm ma jkunx hemm silġ viżibbli fil-borża tal-infużjoni.
- Ladarba tinhall mill-friża, il-borża għandha titneħħa immedjatement mill-apparat tat-taħlil.
- Il-borża miksija għandha tinfetaħ bil-galbu biex titneħħa l-borża tal-infużjoni li għandha tinzamm f'temperatura ambjentali (20 °C-25 °C) sal-infużjoni.
- Immassaġġja bil-mod il-borża tal-infużjoni biex tissospendi mill-ġdid iċ-ċelluli. Il-kontenut tal-borża tal-infużjoni għandu jiġi spezzjonat għal xi aggregati ċellulari viżibbli li jkun fadal. Kuċċarini zgħar tal-materjal ċellulari għandhom jinfirxu b'taħlit manwali bil-mod. Thawwad il-borża.
- Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex tinhasel, tiġi separata, kampjunata u/jew imħallta mill-ġdid f'mezz ġdid qabel l-infużjoni.
- Libmelly m'għandux jiġi irradijat peress li l-irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.
- Jekk tiġi pprovduta aktar minn borża waħda għall-infużjoni għad-doza tat-trattament tal-pazjent, il-borża li jkun imiss għandha tinhall biss wara li l-kontenut tal-borża ta' qabel ikun ġie infuż għalkollox.

## Għoti

- Libmelly għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini permezz ta' kateter vaskulari ċentrali, skont il-proċeduri standard tas-sit ta' għoti għal prodotti ta' terapija taċ-ċelluli.
- Is-sett ta' għoti rakkomandat jikkonsisti minn sett ta' trasfużjoni tad-demem mgħammar b'filtru ta' 200 µm.
- Kull borża għandha tiġi infuża bil-gravità fi żmien saġtejn minn meta tinhall mill-friża, inkluż kwalunkwe interruzzjoni waqt l-infużjoni, biex tinzamm il-vijabbiltà massima tal-prodott.
- Ir-rata massima tal-infużjoni hija ta' 5 mL/kg/h, u l-kontenut ta' kull borża għandu jiġi infuż f'madwar 30 minuta.
- Meta jkun hemm bżonn ta' aktar minn borża waħda ta' Libmelly, għandha tiġi infuża borża waħda biss ta' prodott kull siegħa.
- Pazjenti li ma kinux esposti qabel għal DMSO għandhom jiġu osservati mill-qrib. Sinjali vitali (il-pessjoni tad-demem, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, u s-saturazzjoni tal-ossiġnu) u l-okkorrenza ta' kwalunkwe sintomu għandhom jiġu mmonitorjati sa 3 sigħat wara l-infużjoni.
- Fi tmiem l-infużjoni, laħlaħ Libmelly kollu li jifdal fil-borża tal-infużjoni u kwalunkwe tubu assoċjat b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura li jiġu infużi kemm jista' jkun ċellulari fil-pazjent. Għandha tingħata kunsiderazzjoni bir-reqqa għall-volum tal-infużjoni fir-rigward tal-età u l-piż tal-pazjent.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

- F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Libmeldy għandhom jiġu dekontaminati b' dizinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

- Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' Libmeldy (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU1/20/1493/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Diċembru 2020

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
L-Italja

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
L-Italja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.



## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Libmeldy f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm ta' distribuzzjoni edukattiv u kkontrollat mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti. Il-programm ta' distribuzzjoni edukattiv u kkontrollat għandu l-għan li jipprovdi informazzjoni dwar l-użu sikur ta' Libmeldy.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Libmeldy jitqiegħed fis-suq, il-professionisti tal-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/dawk li jieħdu hsieb il-pazjenti li huma mistennija jagħtu b'riċetta, iqassmu u/jew jużaw Libmeldy ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent.

**Il-materjal edukattiv għat-tabib** għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-Gwida għall-professionisti tal-kura tas-saħħa
- Il-Gwida għall-immaniġġjar u l-metodu ta' kif għandu jingħata.

### **• Il-Gwida għall-professionisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Twissija li hemm possibbiltà teoretika li t-trattament b'Libmeldy jista' jkun assoċjat mar-riskju ta' mutaġeneżi inserzzjonali, li potenzjalment twassal għall-iżvilupp ta' tumur malinn. Il-pazjenti kollha għandhom jirċievu monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' trasformazzjoni onkogenika, lewkimja jew linfoma, u għandhom jingħataw parir dwar is-sintomi u s-sinjali tal-lewkimja jew tal-linfoma u sabiex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw xi wiehed mis-sintomi.
- Twissija dwar it-trapjant tal-pjastrini imdewwem u gwida dwar l-immaniġġjar tiegħu
- Twissija dwar l-emergenza ta' antikorpi kontra ARSA u gwida dwar l-immaniġġjar tagħha
- Twissija dwar ir-riskju potenzjali ta' falliment tat-trapjant u l-htieġa li l-pazjenti jiġu mmonitorjati
- Informazzjoni dwar l-istudju LongTERM-MLD u x'se jinvolvi
- Rakkomandazzjoni tal-konsiderazzjonijiet importanti li għandhom jiġu diskussi mal-pazjenti u/jew dawk li jieħdu hsieb il-pazjenti dwar Libmeldy:
  - Riskji potenzjali ta' trattament b'Libmeldy
  - Sinjali ta' xi tumur malinn bħal lewkimja/linfoma u x'azzjoni għandha tittiehed
  - Kontenut tal-gwida għall-pazjent u l-ġenitur/dak li jieħu hsieb il-pazjent
  - Il-htieġa li jgħorru l-kard ta' twissija tal-pazjent u juruha lil kull professjonist tal-kura tas-saħħa
  - L-importanza ta' monitoraġġ regolari u segwitu fit-tul.

- L-ghoti ta' dettalji ta' kuntatt għar-rapportar tar-reazzjonijiet avversi suspettati kollha u sabiex jiġi inkluż in-numru tal-lott tal-prodott mediċinali individwali li jista' jinstab fil-kard ta' twissija tal-pazjent.

• **Il-Gwida għall-immaniġġjar u l-metodu ta' kif għandu jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Gwida li Libmeldy għandu jingħata f'Ċentru ta' Trattament Kwalifikat b'esperjenza fit-trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici (HSCT)
- Istruzzjonijiet dwar il-prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma jiġi mmaniġġjat jew jingħata Libmeldy
- Istruzzjonijiet biex wiehed jirċievi u jahżen Libmeldy
- Istruzzjonijiet biex jiġi ċċekkjat Libmeldy qabel l-ghoti
- Istruzzjonijiet dwar kif jinħall Libmeldy
- L-ghoti ta' dettalji ta' kuntatt għar-rapportar tar-reazzjonijiet avversi suspettati kollha u sabiex jiġi inkluż in-numru tal-lott tal-prodott mediċinali individwali li jista' jinstab fil-kard ta' twissija tal-pazjent.

**Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent** għandu jkun fih:

- Il-Fuljett ta' tagħrif
- Il-Gwida għall-pazjent u l-ġenitur/dak li jiehu hsieb il-pazjent
- Il-Kard ta' twissija tal-pazjent.

• **Il-gwida għall-pazjent u l-ġenitur/dak li jiehu hsieb il-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Twissija biex il-pazjent jiġi mmonitorjat għal sintomi ta' lewkimja jew linfoma u sabiex jikkuntattja lit-tabib speċjalista immedjatament f'każ ta' xi sintomu peress li hemm riskju żgħir li pazjent jista' jiżviluppa lewkimja jew linfoma. It-tabib speċjalizzat se jiċċekkja d-demmm tal-pazjent għal kwalunkwe sinjal ta' lewkimja jew linfoma matul il-viżti mediċi ta' rutina kull sena, li jkomplu wara t-trattament.
- Gwida dwar il-htieġa li l-pazjent jew il-ġenitur tiegħu/dak li jiehu hsieb il-pazjent jgħorr il-kard ta' twissija tal-pazjent biex jinforma kwalunkwe professjonista tal-kura tas-saħħa kuranti li l-wild ġie ttrattat b'Libmeldy.
- Gwida dwar l-importanza ta' monitoraġġ regolari u li jiġi rrapportat kwalunkwe sintomu jew tħassib lit-tabib speċjalizzat fit-trattament tal-wild.
- Informazzjoni dwar l-istudju LongTERM-MLD u l-għan tal-istudju.
- L-ghoti ta' dettalji ta' kuntatt għar-rapportar ta' kwalunkwe effett sekondarju jew sintomu tal-pazjent u xi tfigħer mediċina suġġetta għal monitoraġġ addizzjonali (▼).

• **Il-kard ta' twissija tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Dikjarazzjoni li l-pazjent ġie ttrattat b'Libmeldy, bin-numru tal-lott tal-prodott mediċinali u d-data tat-trattament biex tkun żgurata t-traċċabbiltà skont il-Linja Gwida dwar is-segwitu tas-sigurtà u l-effikaċja u l-ġestjoni tar-riskju ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata (EMA/149995/2008).
- Id-dettalji ta' kuntatt tat-tabib kuranti.
- Informazzjoni dwar il-possibbiltà ta' pożittività falza ta' ċerti testijiet tal-HIV kummerċjali minħabba Libmeldy.
- Dikjarazzjoni li l-pazjent ġie ttrattat b'terapija tal-ġeni u m'għandux jagħti d-demmm, l-organi, tessuti, jew ċelluli.
- Dettalji dwar ir-rappurtar ta' reazzjonijiet avversi u li Libmeldy huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali ▼.
- Id-dettalji ta' kuntatt fejn professjonist tal-kura tas-saħħa jista' jirċievi aktar informazzjoni.

L-MAH għandu jiżgura li, f'kull Stat Membru fejn Libmeldy jitqiegħed fis-suq, tiġi implimentata sistema mmirata biex tikkontrolla id-distribuzzjoni tiegħu lill hinn mil-livell ta' kontroll żgurat minn miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju ta' rutina. Jeħtieġ li jiġu ssodisfati r-rekwiżiti li ġejjin qabel il-prodott jiġi preskritt, manifatturat, iddispensat u użat:

Libmeldy se jkun disponibbli biss minn ċentri ta' trattament kwalifikati mill-MAH biex tiġi żgurata t-traċċabbiltà taċ-ċelluli tal-pazjent u l-prodott mediċinali manifatturat bejn l-isptar fejn tiġi riċevuta l-kura u s-sit tal-manifattura. L-għażla taċ-ċentri ta' trattament għandha ssir f'kollaborazzjoni mal-awtoritajiet nazzjonali tas-saħħa kif xieraq. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa se jirċievu taħriġ dwar il-materjal edukattiv għat-tabib bħala parti mill-proċess ta' kwalifika taċ-ċentru.

**•Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Libmeldy fi tfal b'forom infantili tardiva jew ġovenili bikrija ta' MLD, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv ibbażat fuq <i>data</i> minn reġistru, skont protokoll maqbul.</p>	<p>Rapporti interim li għandhom jiġu sottomessi skont l-RMP</p> <p>Rapport ta' studju finali:</p> <p>Marzu 2046</p>

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **CASSETTE TAL-METALL**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni atidarsagene autotemcel

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Popolazzjoni arrikkita fiċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi li fiha ċ-ċelluli staminali u proġenituri ematopojetiči (HSPC) trasdotti *ex vivo* permezz ta' vettur lentivirali li jesprimi l-gene uman arylsulfatase A (ARSA). Din il-mediċina fiha ċelluli li joriġinaw mill-bnedmin.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll dimethylsulfoxide, albumina tal-bniedem u sodium chloride.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Dispersjoni għal infużjoni

10-20 mL

Ara l-Iskeda tal-Infurmazzjoni tal-Lott għan-numru ta' boroż tal-infużjoni u ċelluli CD34<sup>+</sup> f'kull borża għal dan il-pazjent.

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu għal ġol-vini

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għal użu awtologu biss.

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinħall mill-frیža: sagħtejn f' temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C)

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu ffriżat waqt il-ħażna u l-ġarr (< -130 °C). Żomm il-borża tal-infużjoni fil-cassette tal-metall sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata. Tneħhix is-sigill tal-borża mgeżwra sakemm ikun inħall. Ladarba jinħall, terġax tiffriża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1493/001

**13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

Isem:  
Kunjom:  
Data tat-twelid tal-Pazjent:  
DIN:  
ID ta' COI:  
Lott:  
ID tal-borża:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.



## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

### **BORŻA TAT-TGEŻWIR**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni  
atidarsagene autotemcel

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Popolazzjoni arrikkita fiċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi li fiha ċ-ċelluli staminali u progenituri ematopojetiči (HSPC) trasdotti *ex vivo* permezz ta' vettur lentivirali li jesprimi l-gene uman arylsulfatase A (ARSA). Din il-medicina fiha ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll dimethylsulfoxide, albumina tal-bniedem u sodium chloride.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Dispersjoni għal infużjoni

10-20 mL

Ara l-Iskeda tal-Infommazzjoni tal-Lott għan-numru ta' boroż tal-infużjoni u ċelluli CD34<sup>+</sup> f'kull borża għal dan il-pazjent.

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu għal ġol-vini.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għal użu awtologu biss.

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinħall mill-friża: sagħtejn f' temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C)

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu ffrizat waqt il-ħażna u l-ġarr (< -130 °C). Żomm il-borża tal-infużjoni fil-cassette tal-metall sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata. Tneħhix is-siġill tal-borża mgeżwra sakemm ikun inħall. Ladarba jinħall, terġax tiffriża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1493/001

**13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

Isem:  
Kunjom:  
Data tat-twelid tal-Pazjent:  
DIN:  
ID ta' COI:  
Lott:  
ID tal-borża:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**BORŻA TAL-INFUŻJONI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Libmeldy  $2-10 \times 10^6$  ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni  
atidarsagene autotemcel  
Użu għal ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

Isem:  
Kunjom:  
Data tat-twelid tal-Pazjent:  
DIN:  
ID ta' COI:  
Lott:  
ID tal-borża:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

10-20 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli f'kull borża.

Ara l-Iskeda tal-Infurmazzjoni tal-Lott għan-numru ta' boroż tal-infużjoni u ċelluli CD34<sup>+</sup> f'kull borża għal dan il-pazjent.

**6. OHRAJN**

Għal użu awtologu biss.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISKEDA TA' INFORMAZZJONI TAL-LOTT INKLUŻ MA' KULL VJEĠĠ GHAL PAZJENT WIEHED**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Popolazzjoni arrikkita fiċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi li fiha ċ-ċelluli staminali u proġenituri ematopojetiči (HSPC) trasdotti *ex vivo* permezz ta' vettur lentivirali li jesprimi l-gene uman arylsulfatase A (ARSA).

**3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW L-UNITÀ, U D-DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

INFORMAZZJONI DWAR LOTT(IJJET) IPPROVDUT(I)

Il-lott(ijjet) li ġej(ġejjin) huwa(huma) inkluż(i) fil-vjeġġ:

Numru tal-lott	ID tal-borża	Volum ta' dispersjoni għal-infużjoni (mL)	Qawwa (x 10 <sup>6</sup> ċelluli/mL)	Total ta' ċelluli CD34 <sup>+</sup> (x 10 <sup>6</sup> )	Data ta' skadenza (JJ-XXX-SSSS)

Numru totali ta' borż:

Numru totali ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> (x 10<sup>6</sup>):

Id-*doża pprovduta* (ikkalkulata abbażi tal-piż tal-pazjent meta jingabru ċ-ċelluli) hija:  
 \_\_\_\_\_ × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg.

Id-*doża minima* rakkomandata ta' Libmeldy li għandha tingħata hija ta' 3 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg. Fi studji kliniči ngħataw doži sa 30 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg.

Id-*doża li għandha tiġi infuża* għandha tkun definita mit-tabib kuranti abbażi tan-numru totali ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> ipprovduti, il-piż tal-pazjent fil-ħin tat-treatment, u l-fatt li kwalunkwe borża użata għandha tingħata kollha kemm hi.

Meta tkun meħtieġa aktar minn borża waħda ta' Libmeldy, qabel l-infużjoni għandu jiġi żgurat li l-volum ta' prodott mediċinali li għandu jiġi infuż huwa kompatibbli mal-*limitu ta' DMSO* rakkomandat, jiġifieri l-volum totali ta' DMSO mogħti għandu jibqa' < 1 % tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent.

Għalhekk, il-volum massimu ta' Libmeldy li għandu jingħata għandu jibqa' < 20 % tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent.

#### **4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

#### **5. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

ŻOMM DAN ID-DOKUMENT U ARA LI JKUN DISPONIBBLI META TIPPREPARA GHALL-GHOTI TA' LIBMELDY.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu awtologu biss.

#### **6. KONDIZZJONIJET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

ISTRUZZJONIJET GHALL-ĦAŻNA U L-UŻU

Żommu ffrizat waqt il-ħażna u l-garr (< -130 °C). Żomm il-borża tal-infużjoni fil-cassette tal-metall sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata. Tnehħix is-sigill tal-borża mgeżwra sakemm ikun inħall. Ladarba jinħall, tergax tiffriża.

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali: 6 xhur f'< -130 °C. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinħall mill-friża: sagħtejn f'temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C).

#### **7. DATA TA' SKADENZA U INFORMAZZJONI OHRA SPEĊIFIKA GHAL-LOTT**

L-informazzjoni hija pprezentata fit-tabella li tinsab f'sezzjoni 3 hawn fuq.

#### **8. PREKAWZZJONIJET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

#### **9. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

SEC:

Isem:

Kunjom:

Data tat-twelid tal-Pazjent:

Piż mal-Ewwel Ġbir (kg):

DIN:

ID ta' COI:

L-informazzjoni relatata man-numru tal-lott u ID tal-borża hija pprezentata fit-tabella li tinsab f'sezzjoni 3 hawn fuq.

**10. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**11. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1493/001

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent jew dak li jiehu hsieb il-pazjent

### Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni atidarsagene autotemcel

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollu l-wild tiegħek. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel il-wild tiegħek jingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek.
- It-tabib tal-wild tiegħek ser jagħtik Kard ta' Twissija tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Dejjem uri l-Kard ta' Twissija tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier meta l-wild tiegħek iżurhom jew jekk il-wild tiegħek imur l-isptar.
- Jekk il-wild tiegħek ikollu xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Libmeldy u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma l-wild tiegħek jingħata Libmeldy
3. Kif jingħata Libmeldy
4. Effetti sekondarji possibbli
  - Effetti sekondarji possibbli tal-mediċina ta' kundizzjonament
  - Effetti sekondarji ta' Libmeldy
5. Kif taħżen Libmeldy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Libmeldy u għal xiex jintuża

##### X'inhu Libmeldy

Libmeldy huwa tip ta' mediċina msejha **terapija tal-ġeni**. Dan isir b'mod speċjali għall-wild tiegħek miċ-ċelluli tad-demem tal-wild tiegħek stess.

##### Għal xiex jintuża Libmeldy

Libmeldy jintuża biex jittratta kundizzjoni serja msejha lewkodistrofija metakromatika (MLD):

- fi tfal bil-forma "infantili tardiva" jew bil-forma "ġovanili bikrija" tal-marda li jkunu għadhom ma żviluppaw l-ebda sinjal jew sintomu,
- fi tfal bil-forma "ġovanili bikrija" tal-marda li bdew jiżviluppaw is-sintomi iżda li s-sintomi tagħhom għadhom ma aggravawx malajr.

Persuni bl-MLD għandhom difett fil-gene biex jagħmlu enzima msejha arylsulfatase A (ARSA). Dan iwassal għal akkumulazzjoni ta' sustanzi msejha *sulfatidi* fil-moħħ u fis-sistema nervuża, li tikkawża hsara lis-sistema nervuża u telf progressiv tal-hiliet fiżiċi u, iktar tard, l-abilità mentali, li finalment twassal għal mewt.

## Kif jahdem Libmeldy?

Iċ-ċelluli msejja *ċelluli staminali* jingabru mid-demm tal-wild tiegħek. Imbagħad dawn jiġu modifikati f'laboratorju biex jiddaħħal gene li jahdem biex isir ARSA. Meta l-wild tiegħek jingħata Libmeldy, li huwa magħmul minn dawn iċ-ċelluli modifikati, iċ-ċelluli se jibdew johlqu l-ARSA biex ikisser is-sulfatidi fiċ-ċelluli tan-nervituri u ċelluli oħra tal-ġisem tal-wild tiegħek. Dan huwa mistenni li jnaqqas il-progressjoni tal-marda u jtejjeb il-kwalità tal-ħajja tal-wild tiegħek.

Libmeldy jingħata permezz ta' dripp (*infużjoni*) ġo vina (*gol-vini*). Għal aktar informazzjoni dwar x'jiġri qabel u waqt it-trattament, ara sezzjoni 3, *Kif jingħata Libmeldy*.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Libmeldy jew għaliex din il-medicina giet preskritta lill-wild tiegħek, staqsi lit-tabib tal-wild tiegħek.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma l-wild tiegħek jingħata Libmeldy

### Il-wild tiegħek m'għandux jingħata Libmeldy:

- jekk il-wild tiegħek hu allergiku għal xi waħda mis-sustanzi ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li l-wild tiegħek jista' jkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.
- jekk il-wild tiegħek preċedement rċieva terapija tal-ġeni magħmula miċ-ċelluli staminali tad-demmm tiegħu.
- jekk il-wild tiegħek huwa allergiku għal - jew jekk it-tabib tiegħek jaħseb li l-wild tiegħek ikollu effetti sekondarji inaċċettabbli - xi waħda mis-sustanzi fil-medicini li se jingħata l-wild tiegħek tingħata qabel it-trattament b'Libmeldy (ara sezzjoni 3).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel il-wild tiegħek jingħata Libmeldy.

- Informazzjoni dwar prodotti medicinali bbażati fuq iċ-ċelluli, bħal Libmeldy, għandha tinzamm għal 30 sena fl-isptar. L-informazzjoni miżmuma dwar il-wild tiegħek se tkun ismu u n-numru tal-lott ta' Libmeldy li rċieva.
- Libmeldy isir miċ-ċelluli staminali tal-wild tiegħek stess u għandu jingħata biss lill-wild tiegħek.

### Qabel it-trattament b'Libmeldy

- L-evalwazzjoni tal-wild tiegħek mit-tabib tiegħu biex jiġi kkonfermat li għandu MLD u biex jivvaluta għas-sintomi u l-effetti tal-marda tiegħu se ssir qabel ma tittiehed deċiżjoni biex jintuża Libmeldy. Il-wild tiegħek jaf ma jkun qed juri l-ebda sinjal fiżiku tal-marda meta ssir l-evalwazzjoni inizjali.  
Jekk l-MLD tal-wild tiegħek tkun ipprograsat u ggravat qabel jinbeda t-trattament, it-tabib tiegħu jista' jiddetermina li l-marda tiegħu tkun laħqet "fażi progressiva rapidament". Jekk dan iseħħ, il-wild tiegħek jista' ma jibqax jibbenifika mit-trattament u t-tabib tal-wild tiegħek jista' jiddeċiedi li ma jagħtix Libmeldy.
- Il-wild tiegħek jista' jingħata medicini magħrufa bħala **medicina tal-mobilizzazzjoni u medicina ta' kundizzjonament** (ara sezzjonijiet 3 u 4 għal aktar informazzjoni dwar dawn il-medicini, inklużi effetti sekondarji possibbli).
- Kateters venuzi ċentrali huma tubi rqaq u flessibbli, li jiddaħħlu minn tabib ġo vina kbira sabiex ikollhom aċċess għall-fluss tad-demmm tal-wild tiegħek. Ir-riskji ta' dawn il-linji huma infezzjonijiet u l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm. It-tabib u l-infermiera se jimmonitorjaw il-wild tiegħek għal kwalunkwe kumplikazzjoni tal-kateter venuż ċentrali.

- Libmeldy jiġi ttestjat għall-preżenza ta' mikrobi infettivi qabel jingħata lill-wild tiegħek. Hemm riskju żgħir ta' infezzjoni. It-tobba u l-infermiera tal-wild tiegħek se jimmonitorjaw matul l-infużjoni għal sinjali ta' infezzjoni u jipprovdu trattament jekk ikun meħtieġ.
- It-tabib se jiċċekkja l-glandola tat-tirojde tal-wild tiegħek. Il-glandola tat-tirojde tinsab fl-għonq u din tagħmel ormoni li huma importanti biex jgħinu lill-ġisem jiffunzjona b'mod normali. Jekk ikun meħtieġ, din se tiġi mmonitorjata wkoll wara t-trattament.

#### *Wara t-trattament b'Libmeldy*

- Wara t-trattament, il-wild tiegħek jista' jintalab jirreġistra fi **studju ta' segwitu** sa 15-il sena sabiex jiġu mifhuma aħjar l-effetti fit-tul ta' Libmeldy.
- Jekk il-wild tiegħek ikun jeħtieġ trasfużjoni tad-demmm fl-ewwel 3 xhur wara li jkun rċieva Libmeldy, għandhom jiġu rradjati prodotti tad-demmm. Dan ifisser li ċ-ċelluli bojod tad-demmm, imsejha limfoċiti, ġew imnaqqa sabiex inaqqsu r-riskju ta' reazzjoni għat-trasfużjoni. It-tabib se jimmonitorja lill-wild tiegħek għal kwalunkwe reazzjoni ta' trasfużjoni tad-demmm.
- Iċ-ċelluli tad-demmm tal-wild tiegħek se jkun baxxi għal perjodu ta' żmien wara t-trattament b'Libmeldy. Dan jaffettwa ċ-ċelluli tad-demmm li jiġġieldu l-infezzjonijiet imsejha newtrofili li jistgħu jitkejlu b'test sempliċi tad-demmm. Jekk in-newtrofili tal-wild tiegħek ikunu għadhom baxxi wara 60 jum, dan jista' jissejjaħ "falliment tat-trapjant". F'każ bħal dan, it-tabib tal-wild tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħti lura lill-wild tiegħek iċ-ċelluli ta' salvataġġ li jkun ngabru qabel (ara sezzjoni 3). Iċ-ċelluli ta' salvataġġ m'għandhomx il-ġene li jaħdem ARSA miżjud magħhom u mhux se jipproduċu l-enzima ARSA.
- Wara li jirċievi l-medicina ta' kundizzjonament, il-wild tiegħek jista' jkollu għadd baxx ta' pjastrini fid-demmm tiegħu. Dan ifisser li d-demmm tal-wild tiegħek jaf ma jkunx kapaċi jagħqad b'mod normali u l-wild tiegħek jista' jkun suxxettibbli għal fsada għal xi żmien wara t-trattament. It-tabib se jimmonitorja l-għadd ta' pjastrini tal-wild tiegħek b'testijiet sempliċi tad-demmm u jipprovdi lill-wild tiegħek bit-trattament jekk ikun meħtieġ. Dan jista' jinkludi trasfużjoni tal-pjastrini sabiex tgħin iżżid l-għadd ta' pjastrini tiegħu.
- Tista' ssejħh aċidożi metabolika. Din hija kundizzjoni fejn il-livell tal-aċidu fid-demmm jitlea'. Jista' jkun hemm haġna raġunijiet differenti għal dan, u l-kundizzjoni hija aktar komuni f'pazjenti b'MLD. Is-sintomi ta' aċidożi metabolika jinkludu tħossok mingħajr nifs, nifs mgħaġġel, dardir (tħossok ma tiflaħx) u rimettar. It-tabib tiegħek se jimmonitorja lill-wild tiegħek għal sinjali u sintomi ta' aċidożi metabolika.
- L-inserzjoni ta' ġene ġdid fiċ-ċelluli staminali jista' teoretikament jikkawża kanċers tad-demmm (lewkimja u linfoma). Wara t-trattament, it-tabib tiegħek se jimmonitorja lill-wild tiegħek għal xi sinjali ta' lewkimja jew linfoma.
- Waqt l-istudji kliniċi, xi pazjenti żviluppaw antikorpi għall-enzima ARSA, imsejha antikorpi kontra l-ARSA (ara l-effetti sekondarji ta' Libmeldy f'sezzjoni 4). Dan irriżolva waħdu jew wara t-trattament b'medicini adattati. It-tabib tal-wild tiegħek se jimmonitorja d-demmm tiegħu għal antikorpi kontra l-ARSA u jagħti t-trattament jekk ikun meħtieġ.
- Wara li l-wild tiegħek ikun irċieva Libmeldy, dan se jiġi mmonitorjat b'testijiet regolari tad-demmm. Dan jinkludi l-kejl ta' antikorpi, magħrufa bħala immunoglobulini, fid-demmm tiegħu. Jekk il-livell tagħhom ikun baxx, il-wild tiegħek jista' jeħtieġ terapija ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. It-tabib tal-wild tiegħek se jiddiskuti dan miegħek jekk ikun hemm bżonn.
- Libmeldy jiġi ppreparat permezz ta' partijiet tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV), li ġew mibdula sabiex ma jkunux jistgħu jikkawżaw infezzjoni. Il-virus mibdul jintuża biex jintroduċi l-ġene ARSA fiċ-ċelluli staminali tal-wild tiegħek. Għalkemm din il-medicina mhijiex se tagħti l-

infezzjoni tal-HIV lill-wild tiegħek, il-fatt li jkollu Libmeldy fid-demm tiegħu jista' jikkawża riżultat ta' test tal-HIV pożittiv falz b'xi testijiet kummerċjali (l-hekk imsejha "testijiet ibbażati fuq PCR") li jagħrfu parti mill-HIV użata biex isir Libmeldy. Jekk il-wild tiegħek jittestja pożittiv għall-HIV wara t-trattament b'Libmeldy, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek.

- Wara trattament b'Libmeldy, il-wild tiegħek mhux se jkun jista' jagħti d-demm, l-organi, it-tessuti jew iċ-ċelluli. Dan minhabba li Libmeldy huwa prodott ta' terapija tal-ġeni.

### **Qabel ma l-wild tiegħek jingħata Libmeldy, it-tabib se:**

- Jiċċekkja l-pulmun, il-qalb, il-kliwi, il-fwied, kif ukoll il-pessjoni tad-demm tal-wild tiegħek.
- Joqgħod attent għal sinjali ta' infezzjoni; kwalunkwe infezzjoni se tiġi ttrattata qabel ma l-wild tiegħek jingħata Libmeldy.
- Jiċċekkja għall-epatite B, l-epatite C, il-virus limfotropiku uman taċ-ċelluli T (HTLV), l-HIV jew l-infezzjoni bil-mikoplasma.
- Jiċċekkja jekk il-wild tiegħek irċivix tilqima fis-6 ġimghat ta' qabel jew jekk hijiex ippjanata waħda fix-xhur li ġejjin.

### **Meta t-trattament b'Libmeldy ma jkunx jista' jitlesta**

Qabel ma jirċievi Libmeldy, il-wild tiegħek jingħata medicina ta' kundizzjonament sabiex tneħhi ċ-ċelluli mill-mudullun tiegħu.

Jekk Libmeldy ma jkunx jista' jingħata wara li l-wild tiegħek rċieva l-medicina ta' kundizzjonament, jew jekk iċ-ċelluli staminali modifikati ma jaħdmux (*ma jgħux trapjantati*) fil-ġisem tal-wild tiegħek, it-tabib jista' jiddeċiedi li jagħti lura lill-wild tiegħek iċ-ċelluli ta' salvataġġ li jkunu ngabru qabel permezz ta' infużjoni (ara wkoll sezzjoni 3, *Kif jingħata Libmeldy*). Iċ-ċelluli ta' salvataġġ m'għandhomx il-ġene li jaħdem ARSA miżjud magħhom u mhux se jipproduċu l-enzima ARSA. Għal aktar dettalji, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tal-wild tiegħek.

### **Mediċini oħra u Libmeldy**

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk il-wild tiegħek qed jiehu, ħa dan l-aħħar jew jista' jiehu xi mediċini oħra.

- Il-wild tiegħek m'għandux jiehu **mediċini għall-infezzjoni tal-HIV** minn tal-inqas xahar qabel ma l-wild tiegħek jingħata l-mediċini tal-mobilizzazzjoni, sa mill-inqas 7 ijiem wara l-infuzjoni b'Libmeldy (ara wkoll sezzjoni 3, *Kif isir u jingħata Libmeldy*).
- Il-wild tiegħek m'għandux jingħata vaċċini msejha **vaċċini hajjin** għal 6 ġimghat qabel ma jingħata l-medicina ta' kundizzjonament biex jithejja għat-trattament b'Libmeldy, u lanqas wara t-trattament waqt li s-sistema immunitarja (is-sistema ta' difiża tal-ġisem) tal-wild tiegħek tkun qed tirkupra.

### **Libmeldy fih sodium u dimethylsulfoxide (DMSO)**

Din il-medicina fiha 35-560 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 2 sa 28 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Jekk il-wild tiegħek ma jkunx ġie f'kuntatt qabel mad-DMOS (sustanza użata biex tippreserva ċ-ċelluli iffriżati), it-tabib jew l-infermier għandu josserva lill-wild tiegħek mill-qrib għal kwalunkwe reazzjoni matul l-infuzjoni u kull siegħa, għal 3 sigħat, wara l-infuzjoni.

### **3. Kif jingħata Libmeldy**

Peress li Libmeldy isir miċ-ċelluli staminali tal-wild tiegħek stess, id-demm tal-wild tiegħek se jittiehed minn vina u jingabar biex tiġi ppreparata l-medicina madwar xahrejn qabel it-trattament.

- Il-wild tiegħek l-ewwel se jingħata mediċina tal-mobilizzazzjoni biex tmexxi ċ-ċelluli staminali tad-demmm mill-mudullun tal-wild tiegħek għall-fluss tad-demmm tiegħu.
- Iċ-ċelluli staminali tad-demmm imbagħad jistgħu jingħabru b'magna li tissepara l-komponenti tad-demmm (*magna tal-aferezi*). Dan jista' jieħu aktar minn jum 1 biex jingħabru biżżejjed ċelluli staminali tad-demmm biex isir Libmeldy.

### Iċ-ċelluli staminali miġbura mid-demmm se jinqasmu fi:

- **Il-kampjun tat-trattament**, li mbagħad jintbagħat biex isir Libmeldy, billi tiddaħhal kopja li taħdem tal-gene ARSA fiċ-ċelluli staminali fil-kampjun.
- **Il-kampjun ta' riżerva**, li se jiġi ffrizat u maħżun, li għandu jingħata lill-wild tiegħek bħala ċelluli staminali ta' sostituzzjoni jekk Libmeldy ma jkunx jista' jingħata jew ma jaħdimx (ara "*Meta t-trattament b'Libmeldy ma jistax jitlest*" f'sezzjoni 2). Ta' min jinnota, iċ-ċelluli ta' riżerva jistgħu alternattivament jingħabru mill-mudullun tat-tifel/tifla tiegħek. F'każ bħal dan, it-tifel/tifla tiegħek se jingħataw mediċini biex jirrilassaw u jipprevjenu l-uġiġh jew jagħmluhom mitlufa minn sensih qabel il-proċedura. It-tabib se jiġbor il-mudullun tat-tifel/tifla tiegħek permezz ta' siringa speċjali.

### Kif il-wild tiegħek jingħata Libmeldy

- Libmeldy se jingħata lill-wild tiegħek f'ċentru ta' trattament kwalifikat u minn tobbja mħarrġa fl-użu ta' din it-tip ta' mediċina.
- It-tobba se jiċċekkjaw li l-boroż tal-infużjoni ta' Libmeldy huma kollha identifikati bħala li saru mill-kampjun tal-wild tiegħek stess.
- Libmeldy huwa trattament ta' darba biss. Dan mhux se jerġa' jingħata lill-wild tiegħek.

Meta	X'jiġri	Għaliex
Madwar xahrejn qabel l-infużjoni b'Libmeldy	Tingħata mediċina tal-mobilizzazzjoni	Biex tmexxi ċ-ċelluli staminali tad-demmm mill-mudullun tal-wild tiegħek għall-fluss tad-demmm.
Madwar xahrejn qabel l-infużjoni b'Libmeldy	Jingħabar id-demmm	Biex isir Libmeldy u biex iservi bħala ċelluli ta' sostituzzjoni jekk ikun hemm bżonn.
5 ijiem qabel l-infużjoni b'Libmeldy	Tingħata mediċina ta' kundizzjonament għal 3–4 ijiem fi sptar	Biex tipprepara l-mudullun tal-wild tiegħek għat-trattament billi teqred iċ-ċelluli fil-mudullun sabiex ikunu jistgħu jiġu sostitwiti biċ-ċelluli modifikati f'Libmeldy.
15-il minuta sa 30 minuta qabel l-infużjoni b'Libmeldy	Tista' tingħata mediċina msejha antistamina.	Biex tgħin tipprevjeni reazzjoni allergika għall-infużjoni.
Bidu tat-trattament b'Libmeldy	Libmeldy jingħata permezz ta' dripp (infużjoni) ġo vina. Dan se jsir fi sptar u se jieħu madwar 30 minuta għal kull borża tal-infużjoni. L-għadd ta' boroż se jvarja skont il-pazjent.	Biex iżżid ċelluli staminali li fihom il-gene ARSA fil-mudullun tal-wild tiegħek.
Wara t-trattament b'Libmeldy	Il-wild tiegħek se jibqa' l-isptar għal madwar 4 ġimgħat–12-il ġimgħa	Biex jirkupra u jiġi mmonitorjat sabiex jiġi ċċekkjat jekk it-trattament tal-wild tiegħek huwiex qed jaħdem u jgħin jekk ikun hemm xi effett sekondarju sakemm it-tabib ikun sodisfatt li huwa

		sikur li l-wild tiegħek iħalli l-isptar.
--	--	--

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji huma relatati mal-medicina ta' kundizzjonament użata sabiex tipprepara l-mudullun tal-wild tiegħek għat-trattament b'Libmeldy.

Kellem lit-tabib tal-wild tiegħek dwar l-effetti sekondarji tal-medicina ta' kundizzjonament. Tista' taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għal dik il-medicina.

#### **Effetti sekondarji tal-medicina ta' kundizzjonament**

➔ **Kellem lit-tabib jew lill-infermier immedjatement** jekk il-wild tiegħek ikollu xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin wara li jirċievi l-medicina ta' kundizzjonament. Normalment dawn isehħu bejn l-ewwel ftit jiem u diversi ġimgħat wara li jirċievi l-medicina ta' kundizzjonament iżda jistgħu jiżviluppaw ukoll ħafna aktar tard.

#### **Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- testijiet tad-demem li juru livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demem mingħajr jew bid-deni
- aċidozi metabolika, kundizzjoni fejn il-livelli tal-aċidu fid-demem jiżdiedu
- infjammazzjoni u feriti tal-ħalq u tax-xofftejn
- tkun ma tiflaħx (*rimettar*)
- tkabbir tal-fwied
- uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome (żaqq) taħt il-kustilji, sfurija tal-ġhajnejn jew tal-ġilda, żieda rapida fil-piż, nefħa fid-dirġajn, fir-riġlejn u fl-addome, u diffikultajiet biex tieħu n-nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni serja tal-fwied imsejha *marda veno-okklużiva*
- telf tal-funzjoni jew tnaqqis fil-funzjoni tal-ovarji

#### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- fsada jew tbengil mhux normali - jistgħu jiġu kkawżati minn livell baxx ta' pjastrini tad-demem, u b'hekk titnaqqas il-kapaċità tad-demem li jagħqad
- infezzjonijiet li jistgħu jagħmlu lill-wild tiegħek iħoss is-sħana (bħal tad-deni), il-bard jew jegħreq
- infezzjoni fis-sider (*pulmonite*)
- infezzjoni tal-organi involuti fl-eskrezzjoni tal-awrina (bħall-bużżieqa tal-awrina u l-apparat tal-awrina)
- livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem (*anemija*)
- fluwidu eċċessiv fil-ġisem
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-addome
- diffikultà biex torqod
- uġiġħ ta' ras
- tinfarag minn imnieħrek
- uġiġħ fil-ħalq u l-gerżuma
- dijarea
- fsada fl-apparat diġestiv
- tħossok ma tiflaħx (*dardir*)

- żieda fl-enzimi tal-fwied (transaminases u aminotransferases) li tidher fit-testijiet tad-demm
- ħakk fil-ġilda
- uġiġħ fid-dahar
- uġiġħ fl-ġhadam
- tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina
- deni
- test pożittiv għal Aspergillus (marda tal-pulmun ikkawżata minn fungus)

### **Effetti sekondarji ta' Libmeldy**

Ġew irrapportati l-effetti sekondarji li ġejjin b'Libmeldy.

### **Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- test pożittiv għal antikorpi kontra l-ARSA. L-antikorpi huma d-difiża naturali tal-ġisem kontra kwalunkwe ħaġa li l-ġisem iqis bħala barranija.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk il-wild tiegħek ikollu xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Libmeldy**

L-informazzjoni li jmiss hija maħsuba għat-tobba biss.

Peress li din il-medicina se tingħata fi sptar, l-isptar huwa responsabbli mill-ħażna korretta tal-medicina qabel u matul l-użu tagħha, kif ukoll mir-rimi korrett tagħha.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kontenitur ta' barra u t-tikketti tal-borża tal-infużjoni.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-borża tal-infużjoni ssirilha l-ħsara jew tkun qed tnixxi.

Aħżen f'temperatura ta' < -130 °C sa 6 xhur. Thollx il-prodott mill-friża sakemm ikun lest biex jintuża. Ladarba jinħall, żomm f'temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C) u uża fi żmien sagħtejn. Tergax tagħmlu fil-friża.

Din il-medicina fiha ċelluli tal-bniedem ġenetikament modifikati. Medicina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Libmeldy**

- Is-sustanza attiva ta' Libmeldy tikkonsisti fiċ-ċelluli staminali tal-wild tiegħek stess li fihom kopji li jaħdmu tal-gene ARSA. Il-koncentrazzjoni f'kull borża hija ta'  $2-10 \times 10^6$  ċelluli għal kull millilitru.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma soluzzjoni użata biex tippreserva ċ-ċelluli iffriżati u sodium chloride (ara sezzjoni 2, *Libmeldy fih sodium*).

Din il-medicina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem ġenetikament modifikati.

### **Kif jidher Libmeldy u l-kontenut tal-pakkett**

Libmeldy huwa dispersjoni taċ-ċelluli ċara għal ffit imċajpra, mingħajr kulur sa safra jew roża li tiġi pprovduta f'borża tal-infużjoni ċara waħda jew aktar, kull waħda ppakkjata f'pawċ ġo kontenitur tal-metall magħluq.

L-isem u d-data tat-twelid tal-wild tiegħek, kif ukoll informazzjoni kkodifikata li tidentifika lill-wild tiegħek bhala l-pazjent, jiġu stampati fuq kull borża tal-infużjoni u kull kontenitur tal-metall.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

### **Manifattur**

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
L-Italja

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

<----->

### **It-tagħrif li jmiss qed tinghata għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:**

Huwa importanti li taqra l-kontenut kollu ta' din il-proċedura qabel tagħti Libmeldy.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

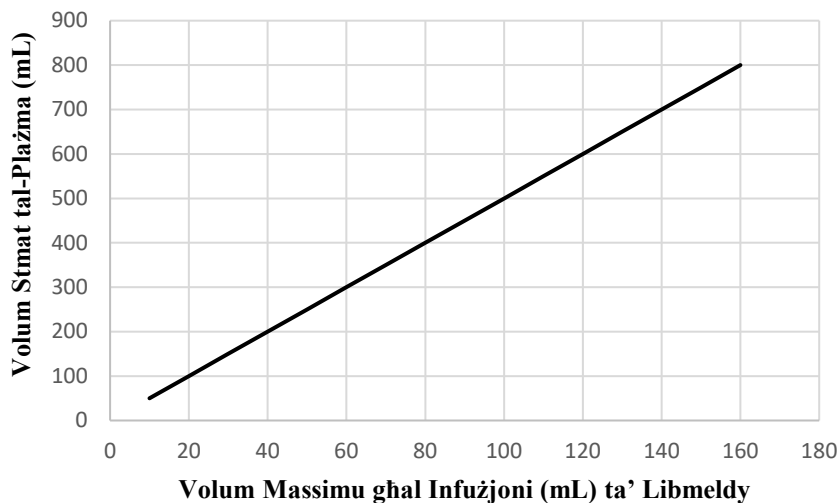


- Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jmissu Libmeldy għandhom jieħdu prekawzjonijiet xierqa (ilbies ta' ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ghajnejn) biex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.
- Libmeldy għandu jibqa' f'temperatura ta'  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$  f'kull hin, sakemm il-kontenut tal-borża jinħall għall-infużjoni.

#### Id-definizzjoni tad-doża li għandha tingħata

- Id-doża li għandha tiġi infuża u l-għadd ta' boroż tal-infużjoni ta' Libmeldy li għandhom jintużaw għandhom jiġu definiti abbażi tan-numru totali ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> ipprovduti indikat fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott (jiġifieri d-“doża pprovduta”, ikkalkulata abbażi tal-piż tal-pazjent fil-hin tal-ġbir taċ-ċelluli). Id-doża ta' Libmeldy li għandha tingħata għandha tqis ukoll il-piż tal-pazjent fiż-żmien tat-trattament, u l-fatt li kwalunkwe borża użata għandha tingħata kollha kemm hi.
- Għandha tingħata kunsiderazzjoni bir-reqqa għall-volum tal-infużjoni fir-rigward tal-età u l-piż tal-pazjent. Meta d-doża ta' Libmeldy li għandha tiġi infuża tirrappreżenta aktar minn borża waħda, qabel l-infużjoni għandu jiġi żgurat li l-volum ta' prodott mediċinali li għandu jiġi infuż huwa kompatibbli mal-limitu rakkomandat ta' DMSO, jiġifieri l-volum totali ta' DMSO mogħti għandu jibqa'  $< 1\%$  tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent. Għalhekk, il-volum massimu ta' Libmeldy li għandu jingħata għandu jibqa' inqas minn  $20\%$  tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent.
- Il-graff li ġejja hija pprovduta bħala referenza sabiex jiġi ddeterminat il-volum massimu ta' Libmeldy li jista' jiġi infuż lil pazjent abbażi tal-volum stmat tal-plażma tiegħu.

**Gwida dwar il-limitu ta' sigurtà tad-DMSO: il-volum massimu ta' Libmeldy li għandu jingħata għandu jibqa'  $< 20\%$  tal-volum stmat tal-plażma tal-pazjent.**



#### Preparazzjoni qabel l-għoti

- Pazjent jista' jkollu bosta boroż tal-infużjoni. Kull borża tal-infużjoni hija pprovduta ġewwa borża mgeżwra, li tinsab f'cassette tal-metall.
- Il-borża/boroż tal-infużjoni miksija għandhom jinżammu ġewwa l-cassette(s) tal-metall fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu f'temperatura ta' inqas minn  $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$  sakemm ikunu lesti biex jinħallu u jiġu infużi.
- Żomm il-boroż kollha tal-infużjoni u kkonferma li kull borża tal-infużjoni tkun fi hdan id-data ta' skadenza permezz tal-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott li takkumpanjaha.
- Sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni sterili għandha tkun disponibbli sabiex it-tubi jiġu pprajmjati qabel l-infużjoni, u biex il-borża tal-infużjoni u t-tubi jitlaħhalu wara l-infużjoni.

## Verifika qabel it-tahlil

- Tnehhix il-cassette tal-metall minn hażna krijoġenika u holl Libmeldy sakemm il-pazjent ikun lest biex jiġi infuż. Il-ħin tat-tahlil tal-borża/boroż tal-infużjoni li fihom Libmeldy u l-infużjoni għandhom jiġu kkoordinati. Ikkonferma l-ħin tal-infużjoni minn qabel u agġusta l-ħin tal-bidu tat-tahlil sabiex Libmeldy ikun disponibbli għal infużjoni meta r-riċevitur ikun lest.
- Iftaħ il-cassette tal-metall u spezzjona l-borża miksija u l-borża tal-infużjoni għal kwalunkwe nuqqas ta' integrità qabel it-tahlil. Jekk borża tal-infużjoni tkun compromessa, segwi l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem u kkuntattja lil Orchard Therapeutics immedjatament.
- Qabel ma Libmeldy jinħall, għandu jiġi vverifikat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent irrappurtata fuq it-tikketti tal-ippakkjar u fuq l-Iskeda tal-Infomazzjoni tal-Lott li takkumpanjahom. Libmeldy huwa maħsub biss għal użu awtologu. Thollx jew tagħmilx infużjoni ta' Libmeldy jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni ma taqbilx mal-pazjent maħsub.

## Tahlil

- Wara t-tnehhija bir-reqqa mill-cassette tal-metall, holl il-borża tal-infużjoni fil-borża mgeżwra ssiġillata tagħha f'temperatura ta' 37 °C f'apparat tat-tahlil ikkontrollat sakemm ma jkunx hemm silġ viżibbli fil-borża tal-infużjoni.
- Ladarba jitlesta t-tahlil, il-borża għandha titneħħa immedjatament mill-apparat tat-tahlil.
- Il-borża miksija għandha tinfetaħ bil-galbu biex titneħħa l-borża tal-infużjoni li għandha tinzamm f'temperatura ambjentali (20 °C-25 °C) sal-infużjoni.
- Immassaġġja bil-mod il-borża tal-infużjoni biex tissospendi mill-ġdid iċ-ċelluli. Il-kontenut tal-borża tal-infużjoni għandu jiġi spezzjonat għal xi aggregati ċellulari viżibbli li jkun fadal. Kuċċarini zġġar tal-materjal ċellulari għandhom jinfirxu b'tahlit manwali bil-mod. Thawwadx il-borża.
- Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex tinħasel, tiġi separata, kampjunata u/jew imħallta mill-ġdid f'mezz ġdid qabel l-infużjoni.
- Libmeldy m'għandux jiġi irradijat peress li l-irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.
- Jekk tiġi pprovduta aktar minn borża waħda għall-infużjoni għad-doża tat-trattament tal-pazjent, il-borża li jkun imiss għandha tinħall biss wara li l-kontenut tal-borża ta' qabel ikun ġie infuż għalkollox.

## Għoti

- Libmeldy għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini permezz ta' kateter venuż ċentrali, skont il-proċeduri standard taċ-ċentru ta' trattament kwalifikat għall-prodotti ta' terapija taċ-ċelluli.
- Is-sett ta' għoti rakkomandat jikkonsisti minn sett ta' trasfużjoni tad-demem mgħammar b'filtru ta' 200 µm.
- Kull borża għandha tiġi infuża bil-gravità fi żmien saġġtejn minn meta tinħall, inkluż kwalunkwe interruzzjoni waqt l-infużjoni, biex tinzamm il-vijabbiltà massima tal-prodott.
- Ir-rata massima tal-infużjoni hija ta' 5 mL/kg/h, u l-kontenut ta' kull borża għandu jiġi infuż f'madwar 30 minuta.
- Meta jkun hemm bżonn ta' aktar minn borża waħda ta' Libmeldy, għandha tiġi infuża borża waħda biss ta' prodott kull siegħa.
- Pazjenti li ma kinux esposti qabel għal DMSO għandhom jiġu osservati mill-qrib. Sinjali vitali (il-pessjoni tad-demem, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, u s-saturazzjoni tal-ossiġnu) u l-okkorrenza ta' kwalunkwe sintomu għandhom jiġu mmonitorjati sa 3 sigħat wara l-infużjoni.
- Fi tmiem l-infużjoni, laħlaħ Libmeldy kollu li jifdal fil-borża tal-infużjoni u kwalunkwe tubu assoċjat b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura li jiġu infużi kemm jista' jkun ċellulari fil-pazjent. Għandha tingħata kunsiderazzjoni bir-reqqa għall-volum tal-infużjoni fir-rigward tal-età u l-piż tal-pazjent.

### Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

- F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Libmeldy għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

### Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

- Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' Libmeldy (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.