

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> cellen/ml dispersie voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### 2.1 Algemene beschrijving

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) is een gentherapie die een autologe CD34<sup>+</sup>-cel-verrijkte populatie met hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC) bevat die *ex vivo* getransduceerd zijn met behulp van een lentivirale vector die het humane arylsulfatase A-gen (ARSA-gen) codeert.

### 2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Het geneesmiddel bestaat uit een of meer infuuszakken met een dispersie van 2-10 x10<sup>6</sup> cellen/ml gesuspenderd in een oplossing voor cryopreservatie. Elke infuuszak bevat 10 tot 20 ml Libmeldy.

Aangezien het totale aantal cellen en de concentratie van CD34<sup>+</sup>-cellen tussen individuele patiëntenbatches variëren, zijn de kwantitatieve informatie met betrekking tot de sterkte (concentratie van totale levensvatbare cellen), het volume van de dispersie en het totale aantal CD34<sup>+</sup>-cellen per zak en de geleverde dosis van het geneesmiddel te vinden op het partijinformatieblad. Het partijinformatieblad wordt meegeleverd met de cryoshipper waarmee Libmeldy wordt vervoerd.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml en 55 mg dimethylsulfoxide (DMSO) per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Een heldere tot enigszins troebele, kleurloze tot gele of roze dispersie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicatie

Libmeldy is geïndiceerd voor de behandeling van metachromatische leukodystrofie (MLD) gekenmerkt door bi-allelische mutaties in het arylsulfatase A-gen (ARSA-gen), wat leidt tot verminderde enzymatische activiteit van ARSA:

- bij kinderen met laat-infantiele of vroeg-juveniele vormen, zonder klinische manifestaties van de ziekte;
- bij kinderen met de vroeg-juveniele vorm, met vroege klinische manifestaties van de ziekte, die nog zelfstandig kunnen lopen en vóór het begin van cognitieve achteruitgang (zie rubriek 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Libmeldy moet worden toegediend in een gekwalificeerde behandelinstelling met ervaring in hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

Van de patiënten wordt verwacht dat zij deelnemen en worden gevolgd in een langetermijnvervolgonderzoek om een beter inzicht te krijgen in de langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van Libmeldy.

### Dosering

De toe te dienen dosis Libmeldy wordt bepaald op basis van het gewicht van de patiënt op het moment van de infusie.

De minimale aanbevolen dosis Libmeldy is  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg. In klinische onderzoeken zijn doses tot  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg toegediend.

Het maximale toe te dienen volume Libmeldy dient < 20% van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven (zie rubriek 4.4 en rubriek 6.6).

Libmeldy is bedoeld voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4) en mag slechts eenmaal worden toegediend.

### *Beenmergafname of mobilisatie van perifere bloed en aferese*

De autologe CD34<sup>+</sup>-cellen worden geïsoleerd uit afgenomen beenmerg (BM) of gemobiliseerd perifere bloed (mPB). Indien CD34<sup>+</sup>-cellen uit mPB worden geïsoleerd, vinden een of meer afereseprocedures plaats na mobilisatie van perifere bloed.

De beslissing om BM of mPB te gebruiken als het bronmateriaal voor isolatie van CD34<sup>+</sup>-cellen is aan de behandelend arts, daarbij rekening houdend met de leeftijd en het gewicht van de patiënt, zijn/haar klinische toestand en de toegankelijkheid van de aderen.

Over het algemeen heeft mPB de voorkeur als celbron voor de bereiding van Libmeldy, omdat dit minder invasief is voor de patiënt.

Niettemin is BM de celbron van keuze voor zuigelingen en kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 7 kg in het geval van een contra-indicatie om groeifactoren/mobilisatiemiddelen te gebruiken, en wanneer de toegankelijkheid van de aderen ongeschikt wordt geacht voor het aanbrengen van een katheter voor aferese.

Afhankelijk van het cellulaire bronmateriaal moet de patiënt minimaal  $8-10 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg kunnen doneren, wat nodig is om Libmeldy te kunnen bereiden (zie tabel 1).

Als de CD34<sup>+</sup>-cellen zo mogelijk uit BM worden geïsoleerd, moet de minimale hoeveelheid CD34<sup>+</sup>-cellen in één BM-afnameprocedure worden verzameld. Voorafgaand aan deze procedure wordt doorgaans met een eerste beenmergaspiraat een testceltelling uitgevoerd om een schatting te kunnen maken van het totale volume BM dat nodig is voor een voldoende aantal cellen voor geneesmiddelbereiding (zie rubriek 5.1).

Als de CD34<sup>+</sup>-cellen uit mPB worden geïsoleerd, kan de minimale hoeveelheid CD34<sup>+</sup>-cellen uit een of meer aferesecycli worden gehaald.

**Tabel 1** Benodigde hoeveelheid CD34<sup>+</sup>-cellen voor de bereiding van Libmeldy, naar gelang van de celbron (aantal cellen uitgedrukt als  $10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg)

Celbron	Minimaal aantal	Optimaal bereik
BM	10	20-40
mPB	8	20-30

Als na geneesmiddelbereiding de minimale dosis Libmeldy van  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg niet wordt gehaald, kan de patiënt nog een tweede beenmergafname of een verder mobilisatieprotocol met een of meer aferesecycli ondergaan, om meer cellen voor aanvullende bereiding te verkrijgen (zie *Mobilisatie en aferese* in rubriek 5.1).

Het is ook nodig te zorgen voor een reserveverzameling van HSPC die ten minste  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg bevat voor gebruik als noodbehandeling indien de kwaliteit van Libmeldy is aangetast na initiatie van myeloablatieve conditionering en voorafgaand aan Libmeldy-infusie, falen van primair aanslaan (*engraftment*) of langdurige beenmergaplasie na behandeling met Libmeldy (zie rubriek 4.4). Deze cellen moeten op het moment van de BM-afname of mPB-afereze van de patiënt worden verzameld en overeenkomstig de ter plekke geldende procedures worden gecryopreserveerd voorafgaand aan de myeloablatieve conditionering.

#### *Mobilisatie perifere bloed*

Wanneer wordt besloten mPB als bronmateriaal te gebruiken, moeten patiënten een HSPC-mobilisatie ondergaan met granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) met of zonder plerixafor gevolgd door afereze om CD34<sup>+</sup>-stamcellen te verkrijgen voor geneesmiddelbereiding (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het in klinische onderzoeken toegepaste mobilisatieregime).

#### *Aanbevolen conditionering vóór behandeling*

De behandelend arts dient te bevestigen dat toediening van autologe HSPC-gentherapie klinisch passend is voor de patiënt alvorens te starten met myeloablatieve conditionering (zie rubriek 4.4).

Een myeloablatieve conditionering is noodzakelijk voorafgaand aan infusie met Libmeldy ter bevordering van efficiënte *engraftment* van de genetisch gemodificeerde autologe CD34<sup>+</sup>-cellen (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het myeloablatieve regime dat in klinische onderzoeken wordt gebruikt).

Busulfan is het aanbevolen conditionerende geneesmiddel.

Er mag pas worden begonnen met myeloablatieve conditionering als de volledige set met infuuszak(ken) met de dosis Libmeldy is ontvangen en bewaard in de gekwalificeerde behandelinstelling, en de beschikbaarheid van de reserveverzameling is bevestigd.

Gelijktijdig met het conditioneringsregime en voorafgaand aan behandeling met Libmeldy wordt het aangeraden dat patiënten profylaxe krijgen voor veno-occlusieve ziekte (VOD) en daarmee samenhangende complicaties in verband met beschadigd endotheel, d.w.z. met transplantatie-geassocieerde trombotische microangiopathie (TA-TMA) of atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS), overeenkomstig de lokale voorschriften.

Afhankelijk van het toegediende myeloablatieve conditioneringsregime dient ook profylaxe voor epileptische aanvallen te worden overwogen. Fenytoïne wordt niet aanbevolen omdat het de klaring van busulfan kan verhogen.

Profylactisch en empirisch gebruik van anti-infectiemiddelen (bacterieel, schimmel, virus) moet worden overwogen voor de preventie en behandeling van infecties, in het bijzonder tijdens de neutropene periode na conditionering. Overeenkomstig de plaatselijke richtlijnen wordt routinematige controle op de meest voorkomende virussen die opnieuw worden geactiveerd, aanbevolen. Tijdens de ziekenhuisopname dienen maatregelen voor infectiebestrijding en isolatieprocedures te worden toegepast volgens de lokale normen.

#### *Premedicatie*

Aanbevolen wordt premedicatie met intraveneus chloorfeniramine (0,25 mg/kg, max. dosis 10 mg) of een gelijkwaardig geneesmiddel toe te dienen 15-30 minuten vóór infusie met Libmeldy om de kans op een allergische reactie op de infusie te verkleinen.

#### Bijzondere populaties

##### *Ouderen*

Libmeldy is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

##### *Verminderde nierfunctie*

Libmeldy is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten moeten worden beoordeeld op een verminderde nierfunctie om te verzekeren dat toediening van autologe HSPC-gentherapie aangewezen is. Er is geen dosisaanpassing nodig.

### *Verminderde leverfunctie*

Libmeldy is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Patiënten moeten worden beoordeeld op een verminderde leverfunctie om te verzekeren dat toediening van autologe HSPC-getherapie aangewezen is. Er is geen dosisaanpassing nodig.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Libmeldy zijn niet vastgesteld bij patiënten met de laat-juvenile vorm van de ziekte (d.w.z. waarbij de ziekte typisch aanvangt bij personen ouder dan 7 jaar). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Libmeldy is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze infusie (zie rubriek 6.6 voor alle details van het toedieningsproces).

### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde humane cellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten daarom passende voorzorgsmaatregelen nemen (dragen van handschoenen en een bril) om mogelijke overdracht van infectieziekten tijdens het hanteren van het product te voorkomen.

Voor instructies over bereiding, accidentele blootstelling en verwijdering van Libmeldy, zie rubriek 6.6.

### *Vorbereiding voor infusie*

Voordat infusie met Libmeldy plaatsvindt, moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de essentiële unieke informatie van de patiënt op de etiketten op de infuuszak(ken) en het bijbehorende partijinformatieblad.

Het tijdstip van ontdooiing en van infusie met Libmeldy moet op elkaar worden afgestemd. De begintijd van de infusie moet vooraf worden bevestigd en gecorrigeerd te worden voor ontdooiing, zodat Libmeldy beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt gereed is. Voor behoud van de levensvatbaarheid van het product wordt aanbevolen Libmeldy onmiddellijk toe te dienen nadat het volledig ontdooid is. De toediening dient binnen 2 uur na ontdooiing voltooid te zijn.

### *Toediening*

Dien het geneesmiddel toe als een intraveneuze infusie via een centraal-veneuze katheter. Wanneer meer dan één zak met Libmeldy nodig is, mag per uur slechts één zak met geneesmiddel via infusie worden toegediend. Elke zak dient binnen ongeveer 30 minuten via infusie te worden toegediend met een infusiesnelheid van niet meer dan 5 ml/kg/uur. De aanbevolen toedieningsset bestaat uit een bloedtransfusieset voorzien van een filter van 200 µm (zie rubriek 6.6).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Eerdere behandeling met therapie met hematopoëtische stamcellen.

Contra-indicaties voor de mobilisatie en de myeloablatieve geneesmiddelen moeten worden overwogen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

De voorschriften voor het terugvinden van de herkomst voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie op basis van cellen zijn van toepassing. Met het oog op het terugvinden van de herkomst

moeten de naam van het product, het partijnummer en de naam van de behandelde patiënt 30 jaar worden bewaard.

### Autoloog gebruik

Libmeldy is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend. Gebruik Libmeldy niet als de informatie op de productetiketten en het partijinformatieblad niet overeenkomt met de identiteit van de patiënt.

### Snel progressieve fase van de ziekte

Behandeling met Libmeldy moet worden uitgevoerd voordat de ziekte in de snel progressieve fase komt.

Eerst moet de behandelend arts beoordelen of de patiënt in aanmerking komt voor behandeling met Libmeldy door middel van een volledig neurologisch onderzoek, beoordeling van de motorische functies en neurocognitieve beoordeling, passend bij de leeftijd van de patiënt.

Voor aanvang van de celafname dient de behandelend arts zich ervan te vergewissen dat de patiënt niet klinisch is verslechterd. Daarna dient de behandelend arts, voordat de conditionering plaatsvindt, erop toe te zien dat toediening van autologe HSPC-getherapie klinisch passend blijft voor de patiënt, en dat behandeling met Libmeldy nog steeds geïndiceerd is.

### Geneesmiddelen voor mobilisatie en myeloablatieve conditionering

De waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot geneesmiddelen voor mobilisatie en myeloablatieve conditionering moeten in acht worden genomen.

### Complicaties van centraal-veneuze katheters (CVC), waaronder infecties en trombose

In klinische onderzoeken zijn infecties samenhangend met het gebruik van CVC's gemeld en de CVC brengt een risico op trombose met zich mee. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke infecties en kathetergerelateerde voorvallen.

### Overgevoeligheids- en infusiegerelateerde reacties

Het is bekend dat dimethylsulfoxide (DMSO), een van de hulpstoffen van Libmeldy, mogelijk anafylactische reacties na parenterale toediening veroorzaakt. Patiënten die niet eerder aan DMSO zijn blootgesteld, moeten nauwlettend worden geobserveerd. Vitale functies (bloeddruk, hartslag en zuurstofverzadiging) en het optreden van symptomen moeten vóór aanvang van de infusie, ongeveer elke tien minuten tijdens de infusie en elk uur, gedurende 3 uur, na de infusie worden gecontroleerd.

Wanneer meer dan één zak met Libmeldy nodig is, dient vóór de infusie te worden gecontroleerd of het via infusie toe te dienen volume geneesmiddel compatibel is met de aanbevolen DMSO-limiet, d.w.z. het totale toegediende volume DMSO moet ongeveer < 1% van het geschatte plasmavolume van de patiënt blijven. Het maximale toe te dienen volume Libmeldy dient daarom < 20% van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven (zie rubriek 6.6).

Bovendien geldt dat wanneer meer dan één zak met Libmeldy nodig is, per uur slechts één zak met geneesmiddel via infusie mag worden toegediend.

### Falen van *engraftment*

In klinische onderzoeken waren er geen patiënten met falende *engraftment* van beenmerg, gemeten aan de hand van het aantal neutrofielen in perifere bloed. Falen van neutrofielen-*engraftment* is een kortdurend, maar potentieel belangrijk risico, gedefinieerd als het niet bereiken van een absoluut aantal neutrofielen (ANC) > 500 cellen/ $\mu$ l waarbij op dag 60 na de infusie met Libmeldy geen aanwijzingen zijn voor beenmergherstel (d.w.z. hypocellulair beenmerg). In geval van falende *engraftment* moeten de niet-getransduceerde reservestamcellen via infusie worden toegediend overeenkomstig de lokale normen (zie rubriek 4.2).

### Langdurige cytopenie

Patiënten kunnen ernstige cytopenieën vertonen, met inbegrip van ernstige neutropenie [gedefinieerd als absoluut aantal neutrofielen (ANC) < 500/ $\mu$ l] en langdurige trombocytopenie, gedurende enkele weken na myeloablatieve conditionering en infusie met Libmeldy. Hematologisch herstel na conditionering met busulfan werd in klinische onderzoeken doorgaans vier tot vijf weken vanaf de dag van infusie met Libmeldy gezien. In het klinische onderzoek met de gecryopreserveerde (commerciële) formulering trad neutrofielen-*engraftment* op na een mediaan (min, max) van 36,5 (31-40) dagen na de genterapie. Patiënten moeten daarom gedurende ten minste 6 weken na de infusie worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van cytopenie.

Rode bloedcellen dienen te worden gecontroleerd tot naar medisch oordeel *engraftment* van deze cellen en herstel zijn bereikt. De toediening van ondersteunende transfusie van rode bloedcellen en bloedplaatjes dient plaats te vinden naar medisch oordeel en overeenkomstig de institutionele praktijk. Als er klinische symptomen optreden die wijzen op anemie, dienen de bepaling van het aantal bloedcellen en andere passende testen onmiddellijk te worden overwogen.

Als cytopenie langer dan zes tot zeven weken aanhoudt ondanks het gebruik van granulocyt-mobiliserende geneesmiddelen, moeten de niet-getransduceerde reservestamcellen via infusie worden toegediend. Als de cytopenie ondanks infusie met niet-getransduceerde reservestamcellen aanhoudt, dienen andere behandelingen te worden overwogen.

### Vertraagde bloedplaatjes-*engraftment*

Bloedplaatjes-*engraftment* wordt gedefinieerd als de eerste van 3 opeenvolgende dagen met bloedplaatjeswaarden  $\geq 20 \times 10^9/l$  op verschillende dagen na infusie met Libmeldy, waarbij geen bloedplaatjestransfusie werd toegediend gedurende 7 dagen direct voorafgaand aan en tijdens de evaluatieperiode (tot 60 dagen na de genterapie).

Tijdens de klinische ontwikkeling meldden 4/35 patiënten (11,4%) vertraagde bloedplaatjes-*engraftment* (mediaan: 73,5 dagen, spreiding 65-109 dagen), wat niet gecorreleerd was met een verhoogde incidentie van bloedingen. Als onderdeel van de standaardbehandeling/profylaxe kregen alle patiënten in de geïntegreerde veiligheidsset (n = 29) transfusieondersteuning met bloedplaatjes. Het aantal bloedplaatjes dient te worden gecontroleerd tot naar medisch oordeel *engraftment* van deze cellen en herstel zijn bereikt. De toediening van ondersteunende transfusie van bloedplaatjes dient plaats te vinden naar medisch oordeel en overeenkomstig de institutionele praktijk.

### Metabole acidose

Voorafgaand aan een behandeling met Libmeldy dient de aanwezigheid van renale tubulaire acidose te worden geëvalueerd, naast de risico's van het conditioneringsgeneesmiddel en de risico's van de genterapieprocedure, die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van metabole acidose. Het zuur-base-evenwicht dient te worden gecontroleerd gedurende de conditionering en tot de patiënt geen metabole stress meer heeft. De behandelend arts dient naast andere noodzakelijke behandelingen natriumbicarbonaatsubstitutie te overwegen en dient te trachten eventuele gelijktijdig optredende bijwerkingen die kunnen bijdragen aan metabole acidose te verbeteren.

### Overdracht van een infectieus agens

Hoewel Libmeldy bij vrijgifte op steriliteit en mycoplasma wordt getest, bestaat er een klein risico op overdracht van infectieuze agentia. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Libmeldy toedienen, dienen patiënten na behandeling daarom te controleren op tekenen en symptomen van infecties en zo nodig op passende wijze te behandelen.

### Schildkliercontrole

Tijdens klinische onderzoeken werd bij sommige patiënten tijdelijke verhoging van thyroïd-stimulerend hormoon (TSH), vrij T4 (FT4; thyroxine) en vrij T3 (FT3; tri-jodothyronine) waargenomen. Aangezien schildklieraandoeningen mogelijk kunnen worden gemaskeerd door een

kritieke ziekte of geïnduceerd door gelijktijdige medicatie, moeten patiënten worden onderzocht op de schildklierfunctie en -structuur alvorens hen te behandelen met Libmeldy. De schildklierfunctie en -structuur moeten ook op korte termijn na de behandeling worden gecontroleerd en daarna zo nodig.

#### Risico op oncogenese door insertie

Er bestaat een theoretisch risico op leukemie of lymfoom na behandeling met Libmeldy. Indien bij een patiënt die Libmeldy toegediend heeft gekregen leukemie of lymfoom wordt gedetecteerd, moeten bloedmonsters worden afgenomen voor analyse van de integratieplaats.

#### Anti-ARSA-antilichamen

Tijdens de klinische ontwikkeling werden bij 5 patiënten anti-ARSA-antilichamen (AAA) gemeld. De titers waren over het algemeen laag en verdwenen spontaan of na behandeling met rituximab (zie rubriek 4.8). Er werden geen effecten op de klinische werkzaamheid of veiligheidsuitkomsten waargenomen.

AAA-monitoring wordt aanbevolen voorafgaand aan de behandeling, tussen 1 en 2 maanden na de getherapie en vervolgens 6 maanden, 1 jaar, 3 jaar, 5 jaar, 7 jaar, 9 jaar, 12 jaar en 15 jaar na de behandeling.

Bij het optreden van ziekte of significante ziekteprogressie wordt aanvullende AAA-monitoring aanbevolen.

#### Serologische testen

Libmeldy is niet onderzocht bij patiënten met infectie met hiv-1, hiv-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV of mycoplasma.

Alle patiënten dienen voorafgaand aan mobilisatie of beenmergafname te worden getest op hiv-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV en mycoplasma om acceptatie van het cellulaire bronmateriaal voor de bereiding van Libmeldy te verzekeren.

#### Gebruik van antiretrovirale geneesmiddelen

Patiënten mogen geen antiretrovirale geneesmiddelen gebruiken vanaf ten minste één maand vóór de mobilisatie en/of beenmergafname tot ten minste 7 dagen na de infusie met Libmeldy (zie rubriek 4.5). Als een patiënt antiretrovirale middelen nodig heeft na blootstelling aan hiv/HTLV, moet de initiatie van de behandeling met Libmeldy worden uitgesteld totdat 6 maanden na blootstelling een westernblottest en *viral load test* op hiv/HTLV zijn uitgevoerd.

#### Interferentie met hiv-testen

Patiënten die Libmeldy hebben gekregen, zullen waarschijnlijk positief testen op polymerasekettingreactietesten (PCR-testen) op hiv door LVV-provirusinsertie, met als gevolg een fout-positieve test op hiv. Patiënten die Libmeldy hebben gekregen mogen daarom niet op hiv-infectie worden gescreend met een test op basis van PCR.

#### Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die met Libmeldy worden behandeld, mogen in de toekomst geen bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie meer doneren. Deze informatie vindt u op de waarschuwingskaart voor de patiënt die na de behandeling aan de patiënt moet worden verstrekt.

#### Na toediening van Libmeldy

Na de infusie moeten standaardprocedures voor de behandeling van patiënten na een HSPC-transplantatie worden gevolgd.



Immunoglobuline G moet worden gehandhaafd boven 5 g/l om te voorkomen dat er potentiële late infecties optreden (later dan 100 dagen na behandeling) die gepaard gaan met ernstige hypogammaglobulinemie als gevolg van aferese/beenmergafname en conditionering. Alle bloedproducten die nodig zijn in de eerste 3 maanden na de infusie met Libmeldy moeten worden bestraald.

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 35 – 560 mg natrium per dosis, wat overeenkomt met 2 tot 28% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Op basis van de aard van Libmeldy worden er geen farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen verwacht.

Patiënten mogen geen antiretrovirale geneesmiddelen gebruiken vanaf ten minste één maand vóór de mobilisatie en/of beenmergafname tot ten minste 7 dagen na de infusie met Libmeldy (zie rubriek 4.4).

#### Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met Libmeldy is niet onderzocht. Vaccinatie met levende virusvaccins wordt niet aanbevolen tijdens de 6 weken voor het begin van de myeloablatieve conditionering en tot hematologisch herstel is opgetreden na behandeling met Libmeldy.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Aangezien Libmeldy niet bedoeld is voor gebruik bij volwassenen, zijn gegevens over gebruik bij de mens tijdens zwangerschap of borstvoeding en onderzoek naar de voortplanting bij dieren niet beschikbaar.

Raadpleeg met betrekking tot de vruchtbaarheid de SPC van het myeloablatieve conditioneringsgeneesmiddel. NB: de behandelend arts dient de ouders/verzorgers van de patiënt te informeren over opties voor cryopreservatie van spermatogonia of ovariumweefsel.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Libmeldy heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er dient rekening te worden gehouden met de invloed van de mobilisatiemiddelen en het myeloablatieve conditioneringmiddel op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Libmeldy werd beoordeeld bij 35 patiënten met MLD.

De mediane follow-upduur in de geïntegreerde veiligheidsset, waarin 29 patiënten waren opgenomen die waren behandeld met de verse (onderzoeks-) formulering, bedroeg 4,51 jaar (spreiding: 0,64 tot 8,85 jaar). Drie patiënten overleden en in totaal bleven 26 patiënten in de follow-upfase.

De mediane follow-upduur van de 6 patiënten die waren behandeld met de gecryopreserveerde (commerciële) formulering bedroeg 0,87 jaar (spreiding: 0,0 tot 1,47 jaar). Zij bleven allemaal in de follow-upfase (zie rubriek 5.1).

Gezien de kleine patiëntenpopulatie vormen de bijwerkingen in onderstaande tabel geen volledig overzicht van de aard en frequentie van deze voorvallen.

Behandeling met Libmeldy wordt voorafgegaan door medische interventies, te weten het verzamelen van hematopoëtische stamcellen door beenmergafname of mobilisatie van perifere bloed met G-CSF met of zonder plerixafor gevolgd door aferese, en myeloablatieve conditionering (bij voorkeur met busulfan), die hun eigen risico's met zich meebrengen. Bij het beoordelen van de veiligheid van een behandeling met Libmeldy moet rekening worden gehouden met het veiligheidsprofiel en de productinformatie van de geneesmiddelen die worden gebruikt voor de mobilisatie van perifere bloed en myeloablatieve conditionering, naast de risico's van de genterapie.

#### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan in de lijst vermeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) en vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Tabel 2 Bijwerkingen toegeschreven aan Libmeldy**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Antilichaamtest positief (Anti-ARSA-antilichaam)	

**Tabel 3 Bijwerkingen mogelijk toegeschreven aan myeloablatieve conditionering\***

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen		Cytomegalovirus-viremie, pneumonie, stafylokokkeninfectie, urineweginfectie, virusinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febriele neutropenie, neutropenie	Anemie, trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Metabole acidose	Vochttopstapeling
Psychische stoornissen		Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Epistaxis, orofaryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis, braken	Ascites, diarree, gastro-intestinale bloeding, nausea
Lever- en galaandoeningen	Hepatomegalie, veno-occlusieve leverziekte	Hypertransaminasemie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huidexfoliatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn, botpijn
Nier- en urinewegaandoeningen		Oligurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Eierstokfalen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie
Onderzoeken		Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, test op <i>Aspergillus</i> positief

\* Op basis van 29 patiënten die myeloablatieve conditionering met busulfan hebben ondergaan in de geïntegreerde gegevensverzameling.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Aanwezigheid van anti-ARSA-antilichamen*

Vijf van de 35 patiënten testten op verscheidene tijdstippen na de behandeling positief op anti-ARSA-antilichamen en bij hen werd het voorval “Antilichaamtest positief/aanwezigheid van antilichamen tegen arylsulfatase A” door de onderzoeker gemeld.

Antilichaamtiteren waren over het algemeen laag en verdwenen spontaan of na een korte kuur met rituximab.

Bij alle patiënten met positieve AAA-testresultaten werden geen negatieve effecten gezien in de ARSA-activiteit na behandeling van de cellulaire subpopulaties perifeer bloed of beenmerg, noch in de ARSA-activiteit in de cerebrospinale vloeistof.

Patiënten die met Libmeldy worden behandeld, moeten regelmatig op AAA worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

### *Beenmergafname en mobilisatie van perifeer bloed en aferese*

Tijdens de klinische onderzoeken kwamen het veiligheidsprofiel van BM-afname en mobilisatie/aferese overeen met de bekende veiligheid en verdraagbaarheid van beide procedures en de SPC van mobilisatiemiddelen (G-CSF en plerixafor).

Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld als mogelijk toe te schrijven aan BM-afname binnen het bereik van de afgenomen BM-volumes (mediaan volume bedroeg 35,5 ml/kg; spreiding: 15,1-56,4 ml/kg). In de geïntegreerde veiligheidsset (n = 29) had één patiënt botpijn, die werd gekwalificeerd als een bijwerking van graad 2 en werd toegeschreven aan de BM-afnameprocedure, maar niet verband houdend met het afgenomen volume.

Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld als mogelijk toe te schrijven aan mobilisatie en aferese en bij geen van de patiënten die mobilisatie ondergingen deden zich ongewenste voorvallen voor in de voorbehandelingsfase die hadden kunnen worden toegeschreven aan de mobilisatiemiddelen.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot overdosering van Libmeldy.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige hematologische agentia, ATC-code: A16AB21.

### Werkingsmechanisme

Libmeldy is een gentherapie met *ex vivo* genetisch gemodificeerde autologe CD34<sup>+</sup> hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC). Autologe CD34<sup>+</sup>-HSPC's worden verzameld uit afgenomen beenmerg (BM) van de patiënt of uit gemobiliseerd perifeer bloed (mPB) en worden getransduceerd met een lentivirale vector (ARSA LVV), die een of meer kopieën van het humane ARSA-cDNA (complementair desoxyribonucleïnezuur) inbrengt in het genoom van de cel, zodat genetisch gemodificeerde cellen in staat zijn het functionele ARSA-enzym tot expressie te brengen. Bij toediening aan de patiënt, na de toediening van een regime van myeloablatieve conditionering, vindt

*engraftment* van de genetisch gemodificeerde cellen plaats, die kunnen zorgen voor repopulatie van het hematopoëtische compartiment. Een subpopulatie van de via infusie toegediende HSPC's en/of hun myeloïde nageslacht kan zich door de bloed-hersenbarrière naar de hersenen verspreiden en aanslaan als residente microglia in het centrale zenuwstelsel (CZS) en perivasculaire CZS-macrofagen evenals endoneurale macrofagen in het perifere zenuwstelsel (PZS). Deze genetisch gemodificeerde cellen kunnen het functionele ARSA-enzym produceren en afscheiden, waarna dit kan worden opgenomen door omliggende cellen, een proces dat bekendstaat als kruiscorrectie, en worden gebruikt om schadelijke sulfatiden af te breken of te voorkomen dat deze zich ophopen.

Na een succesvolle en stabiele *engraftment* bij de patiënt zijn de effecten van het product naar verwachting persistent.

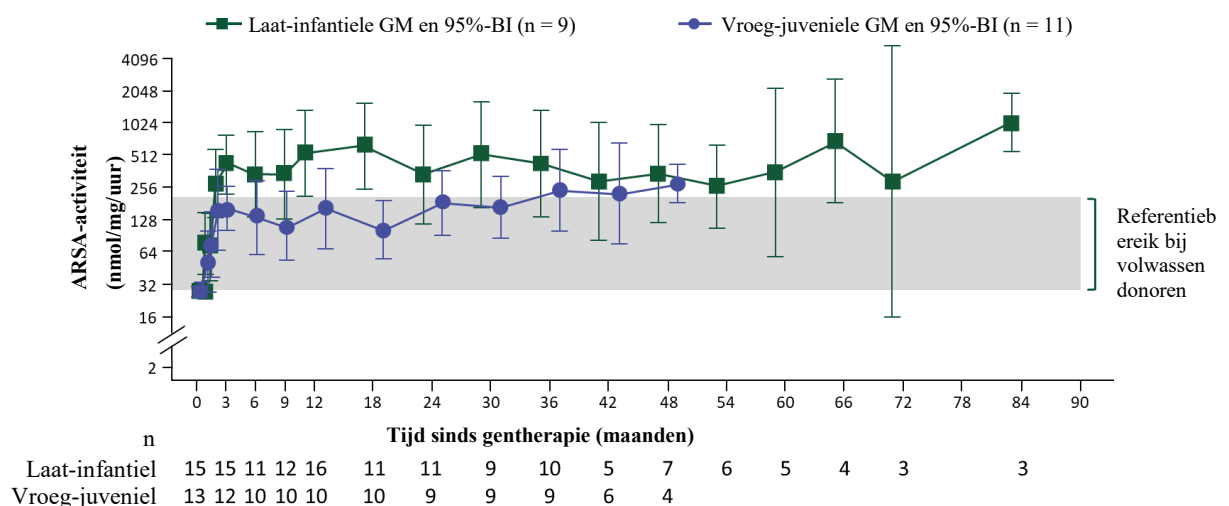
### Farmacodynamische effecten

Vanaf 1 maand na toediening van Libmeldy werd bij alle beoordeelbare patiënten een duurzame en stabiele perifere *engraftment* van genetisch gemodificeerde cellen waargenomen. Er werd ook gedurende de hele follow-upperiode een persistent aantal vectorkopieën ('*vector copy number*', VPN) waargenomen bij CD34<sup>+</sup>-cellen die uit het beenmerg waren geïsoleerd. Deze biologische bevindingen laten een langdurige multilineaire *engraftment* van gen-gecorrigeerde cellen zien, wat essentieel is voor een langdurige productie van ARSA en daardoor een langdurig klinisch voordeel.

Eén jaar na de behandeling bedroeg het percentage BM-afgeleide kolonies die het LVV-genoom bevatten (%LV<sup>+</sup>) in de totale behandelde populatie 54,8% (spreiding: 20,0% tot 100%, [n = 23]). Het percentage BM-afgeleide kolonies die het LVV-genoom bevatten (%LV<sup>+</sup>) bedroeg na 5 jaar 45,0% (spreiding: 18,8% tot 90,6% [n = 6, 4 laat-infantiel (LI) en 2 vroeg-juveniel (EJ)]), wat indicatief is voor een stabiele *engraftment* in de tijd in de behandelde populatie.

Bij alle behandelde MLD-patiënten werd reconstitutie van de ARSA-activiteit in het hematopoëtische systeem waargenomen, met een progressieve reconstitutie van ARSA-spiegels in mononucleaire cellen uit het perifere bloed (PBMc's) die na 3 maanden behandeling waarden bereikten binnen het normale referentiebereik en gedurende de gehele follow-up stabiel bleven binnen of boven het normale bereik (zie figuur 1).

**Figuur 1** ARSA-activiteit in PBMc's in de tijd (geometrisch gemiddelde en 95%-BI), naar ziektesubtype (geïntegreerde werkzaamheidsverzameling; n = 29)



N.B.: Waarden < LLQ worden aan LLQ toegerekend. LLQ is 25,79 nmol/mg/uur. GM's en 95%-BI's worden vermeld als er minstens 3 patiënten zijn met niet-ontbrekende gegevens. ARSA: arylsulfatase A; BI: betrouwbaarheidsinterval; GM: geometrisch gemiddelde; LLQ: onderste bepalingsgrens; PBMc's: mononucleaire cellen uit perifere bloed.

De ARSA-activiteit werd ook gemeten in cerebrospinale vloeistof (CSF) als surrogaatcompartiment van metabole correctie in de hersenen. De ARSA-activiteit in CSF nam toe van niet-detecteerbaar op

baseline tot detecteerbaar bij alle beoordeelbare patiënten 6 maanden na behandeling en bereikte 1 jaar na behandeling spiegels in het referentiebereik. Daarna bleef de centrale reconstitutie van enzymatische activiteit van ARSA stabiel binnen het referentiebereik.

### Klinische werkzaamheid

De klinische werkzaamheid was gebaseerd op de geïntegreerde analyse van resultaten van 29 patiënten met vroeg optredende MLD die werden behandeld met Libmeldy dat was bereid als een verse (niet-gecryopreserveerde) formulering. Deze resultaten kwamen van twintig (20) patiënten die werden behandeld in het registratieonderzoek (onderzoek 201222 - een open-label, niet-gerandomiseerd eenarmig klinisch onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid) met een mediane duur van de follow-up na behandeling van 4,0 jaar (spreiding: 0,6 tot 7,5 jaar) en negen (9) patiënten die werden behandeld in het kader van 3 'expanded access'-programma's met een mediane follow-up van 1,5 jaar (spreiding: 0,99 jaar - < 2,72 jaar).

Bovendien staat hieronder een samenvatting van de eerste resultaten van 9 patiënten die werden behandeld in een aanvullend onderzoek met de commerciële (gecryopreserveerde) formulering met Libmeldy (onderzoek 205756).

Het MLD-ziektespectrum kan in uiteenlopende klinische vormen voorkomen, vooral gebaseerd op de leeftijd waarop de eerste symptomen van de ziekte ontstaan. Bij de klinische ontwikkeling van Libmeldy waren presymptomatische laat-infantiele (LI) of vroeg-juvenile (EJ) MLD-patiënten en vroeg-symptomatische EJ MLD-patiënten met bi-allelische mutaties in het ARSA-gen resulterend in verminderde enzymatische activiteit van ARSA betrokken. Onder 'bi-allelische mutaties resulterend in verminderde enzymatische activiteit van ARSA' wordt verstaan mutaties die leiden tot een gedeeltelijke of volledige verstoring van de enzymatische activiteit van ARSA en die ophoping van sulfatiden tot gevolg hebben. Deze bi-allelische mutaties sluiten gewone neutrale mutaties uit die worden beschreven in verband met ARSA-pseudo-deficiëntieallelen.

### *Patiënten en ziektekenmerken*

Tijdens de klinische ontwikkeling werden de MLD-vormen (varianten) gedefinieerd op basis van de aanwezigheid van de volgende criteria:

- Laat-infantiel (LI): leeftijd bij aanvang van de symptomen bij de oudere broer(s)/zus(sen)  $\leq$  30 maanden en/of 2 nul (0) mutant ARSA-allelen en/of perifere neuropathie bij het elektroneurografie (ENG)-onderzoek.
- Vroeg-juvenile (EJ): leeftijd bij aanvang van de symptomen (bij de patiënt of bij de oudere broer/zus) tussen 30 maanden en voor 7 jaar en/of 1 nul (0) 1 rest (R) mutant ARSA-allel(en) en/of perifere neuropathie bij het ENG-onderzoek.

In de bovenstaande definitie duiden nul (0) of rest (R) allelen op bekende of nieuwe mutaties.

De symptomatische status van de patiënten werd als volgt gedefinieerd:

- Presymptomatisch: op het moment van opname in de klinische onderzoeken hadden LI- of EJ-patiënten geen neurologische stoornissen (ziektegerelateerde symptomen) met of zonder tekenen van de ziekte, vastgesteld door beoordelingen met meetapparatuur, d.w.z. elektroneurografisch onderzoek (ENG) en *magnetic resonance imaging* (MRI) van de hersenen.

Op basis van een analyse van de baselinekenmerken van presymptomatische LI- en EJ-patiënten die tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma werden behandeld, werd de definitie van de presymptomatische status verder verfijnd om het behandelvoordeel te optimaliseren.

Rekening houdend met de resultaten van deze analyse, dient behandeling met Libmeldy van een presymptomatische patiënt te worden overwogen:

- Voor een patiënt met de LI-vorm van de ziekte, indien er geen vertraging is in het zelfstandig kunnen staan of een vertraging in het zelfstandig kunnen lopen, gepaard gaande met abnormale verschijnselen bij de neurologische beoordeling.

- Voor een patiënt met de EJ-vorm van de ziekte, indien er geen neurologische tekenen of symptomen van de ziekte zijn die leiden tot cognitieve, motorische of gedragsmatige functiebeperkingen of regressie (onderbouwd door neurologisch onderzoek, beoordeling van het grofmotorisch functioneren en/of leeftijdsgebonden neuropsychologische tests).

• Vroeg-symptomatisch: op het moment van opname in de klinische onderzoeken voldeden vroeg-symptomatische EJ-patiënten aan de volgende 2 criteria: intelligentiequotiënt (IQ)  $\geq 70$  en  $\geq 10$  stappen zelfstandig kunnen lopen.

Op grond van de analyse van klinisch relevante voordelen voor de motorische en cognitieve functies werd werkzaamheid alleen aangetoond bij patiënten die werden behandeld vóór het optreden van cognitieve achteruitgang op een moment dat zij nog steeds zelfstandig konden lopen.

Rekening houdend met deze resultaten dient behandeling met Libmeldy van een patiënt met een vroeg-symptomatische EJ-vorm van de ziekte te worden overwogen:

- Als deze patiënt zelfstandig kan lopen, wat betekent dat de GMFC-MLD-score van de patiënt  $\leq 1$  is; en

- Als de cognitieve functie van de patiënt niet is afgenomen, wat betekent dat de IQ van de patiënt  $\geq 85$  is.

Van de 29 patiënten met vroeg optredende MLD waren er op het moment van opname in de klinische onderzoeken 20 presymptomatisch en 9 vroeg-symptomatisch, hadden er 16 een diagnose LI MLD en hadden er 13 een diagnose van EJ MLD. Alle LI-onderzoekspatiënten en enkele EJ-patiënten werden geïdentificeerd nadat een oudere broer/zus symptomen had ontwikkeld en een MLD-diagnose had gekregen, waardoor andere familieleden werden getest.

**Tabel 4**      **Overzicht van demografische kenmerken naar symptomatische status ten tijde van de gentherapie en naar ziektesubtype (geïntegreerde werkzaamheidsverzameling)**

	Presymptomatische patiënten		Vroeg-symptomatische patiënten	
	Laat-infantiele subgroep (n=15)	Vroeg-juvenile subgroep (n=5)	Laat-infantiele subgroep (n=1)	Vroeg-juvenile subgroep (n=8)
<b>Geslacht, n (%)</b>				
Vrouw	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Man	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Leeftijd bij GT, in maanden</b>				
Mediaan	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Max.	17,8	66,8	23,3	139,9

### *Beenmergafname*

Tijdens de klinische ontwikkeling werd het volume van het verzamelde BM voor iedere patiënt aangepast. Het mediane verzamelde BM-volume was 35 ml/kg (bereik 15-56 ml/kg), zonder gerelateerde veiligheidsvoorvallen.

### *Mobilisatie en afereze*

Tijdens de klinische ontwikkeling kregen alle (tien) patiënten voor wie werd besloten mPB te gebruiken als bronmateriaal voorafgaand aan de aferezeprocedure G-CSF (10-12,5 µg/kg/dag) toegediend om CD34<sup>+</sup>-cellen te mobiliseren. Vanaf dag 3 na de G-CSF-toediening werd eenmaal daags een extra mobilisatiemiddel, plerixafor, toegediend (0,24 mg/kg, subcutaan) indien dit klinisch geïndiceerd was afhankelijk van het aantal witte bloedcellen en het aantal CD34<sup>+</sup>-cellen in het perifere bloed van de patiënt. De afereze werd uitgevoerd, volgens de standaardprocedures, zodra het aantal CD34<sup>+</sup>-cellen een toereikend niveau bereikte.

Als het streefaantal CD34<sup>+</sup>-cellen voor de bereiding van Libmeldy en voor het leveren van het reservetransplantaat niet met één afereze werd gehaald, werd een tweede procedure uitgevoerd. Voor alle patiënten werd het minimale aantal CD34<sup>+</sup>-cellen voor de bereiding van Libmeldy ( $8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg) verzameld met 1 mobilisatiecyclus en 1 of 2 afereses.

### *Conditionering vóór behandeling*

Alle patiënten kregen voorafgaand aan behandeling met Libmeldy een systemische conditionering met busulfan.

Dertien patiënten (45%) werden behandeld met een regime van submyeloablatieve conditionering (SMAC), gedefinieerd als een streefwaarde voor de cumulatieve AUC van 67.200 µg\*uur/l. Zestien patiënten (55%) werden behandeld met een regime van myeloablatieve conditionering (MAC), gedefinieerd als een streefwaarde voor de cumulatieve AUC van 85.000 µg\*uur/l.

Voor het SMAC-conditioneringsregime kregen de patiënten in totaal 14 doses busulfan (afhankelijk van het gewicht van de patiënt) die als een 2 uur durende intraveneuze infusie elke 6 uur werd toegediend van dag -4 tot dag -1. De plasmaspiegels van busulfan werden gemonitord door middel van seriële farmacokinetische bemonstering en gecorrigeerd met gebruikmaking een streefdosis AUC van 4800 µg\*uur/l (spreiding: 4200 tot 5600 µg\*uur/l), wat overeenkomt met een verwachte totale cumulatieve AUC van 67.200 µg\*uur/l (spreiding 58.800 tot 78.400 µg\*uur/l). De gemiddelde, cumulatieve AUC bij patiënten die een SMAC-regime kregen, was hoger dan verwacht maar bleef binnen het streefbereik (geometrisch gemiddelde 71.923,53 [95%-BI: 68.751,04, 75.242,41]).

Voor het MAC-conditioneringsregime kregen de patiënten een op de lichaamsoppervlakte gebaseerde dosering busulfan volgens de leeftijd van de patiënt (80 mg/m<sup>2</sup>/dosis indien ≤ 1 jaar; 120 mg/m<sup>2</sup>/dosis indien > 1 jaar) voor in totaal 4 doses, die als een 3 uur durende intraveneuze infusie elke 20 tot 24 uur werd toegediend van dag -4 tot dag -1. De plasmaspiegels van busulfan werden gemonitord door middel van seriële farmacokinetische bemonstering en gecorrigeerd met gebruikmaking van een streefwaarde voor de totale cumulatieve AUC van 85.000 µg\*uur/l (spreiding: 76.500 tot 93.500 µg\*uur/l).

Subgroepanalyses naar conditioneringsregime, d.w.z. vergelijking van de subgroepen van patiënten die het MAC-regime kregen vs. die het SMAC-regime kregen, lieten geen waarneembare verschillen zien in de mate van *engraftment* van getransduceerde cellen, en evenmin in de ARSA-enzymactiviteit (totaal van PBMC's en van BM afkomstige mononucleaire cellen). Bovendien bleken de veiligheidsprofielen van beide regimes vergelijkbaar.

Daarom is de beslissing om het MAC- of het SMAC-regime te gebruiken voor conditionering vóór behandeling aan de behandeld arts, daarbij rekening houdend met de klinische kenmerken van de patiënt, zoals maar niet beperkt tot, leeftijd, leverfunctie, prematuriteit en trombofilie.

Tijdens de klinische ontwikkeling was overeenkomstig de institutionele praktijk profylaxe voor veno-occlusieve ziekte (VOD) en gerelateerde complicaties in verband met beschadigd endotheel met ursodeoxycholzuur of defibrotide vereist.

#### *Toediening van Libmeldy*

Alle patiënten (n = 29) kregen het geneesmiddel toegediend met een gemiddelde (min, max) celdosis van  $10,81 \times 10^6$  (4,2, 25,9) CD34<sup>+</sup>-cellen/kg als intraveneuze infusie.

#### *Geïntegreerde werkzaamheidsresultaten (n = 29)*

De co-primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren:

- Meting van het grofmotorisch functioneren (*Gross Motor Function Measure*, GMFM): Een verbetering van > 10% van de totale GMFM-score bij behandelde patiënten, in vergelijking met de GMFM-scores in de naar leeftijd gematchte, onbehandelde, historische controle-MLD-populatie (d.w.z. TIGET natuurlijk beloop [NHx] onderzoek), beoordeeld 2 jaar na de behandeling (zie tabel 5); en
- ARSA-activiteit: een significante ( $\geq 2$  SD) toename van residuale ARSA-activiteit in vergelijking met waarden vóór behandeling, gemeten in mononucleaire cellen uit perifeer bloed (PBMC) 2 jaar na behandeling (zie Farmacodynamische effecten, figuur 1 en tabel 6).

Patiënten met vroeg optredende MLD die waren behandeld vóór het optreden van duidelijke symptomen vertoonden een normale motorische ontwikkeling, stabilisatie of vertraagde progressie van de motorische disfunctie, zoals bepaald aan de hand van de totale GMFM-score (%) (zie tabel 5). Met gebruikmaking van een ANCOVA-model, gecorrigeerd voor leeftijd bij de GMFM-beoordeling en behandeling, bedroeg het gemiddelde verschil tussen behandelde presymptomatische LI-patiënten en naar leeftijd gematchte, onbehandelde LI-patiënten uit het NHx-onderzoek 71,0% na 2 jaar en 79,8% na 3 jaar. Evenzo bedroeg het gemiddelde verschil tussen behandelde presymptomatische EJ-patiënten en naar leeftijd gematchte, onbehandelde EJ-patiënten 52,4% na 2 jaar en 74,9% na 3 jaar. Deze verschillen in behandeling waren statistisch significant ( $p \leq 0,008$ ) ten gunste van Libmeldy. Hoewel niet statistisch significant werd ook een duidelijk verschil in totale GMFM-score opgemerkt tussen behandelde vroeg-symptomatische EJ-patiënten en naar leeftijd gematchte, onbehandelde EJ-patiënten (28,7% na 2 jaar;  $p=0,350$  en 43,9% na 3 jaar;  $p=0,054$ ).

**Tabel 5 Totale GMFM-score (%) na 2 jaar en 3 jaar bij presymptomatische en vroeg-symptomatische patiënten (laat-infantiele en vroeg-juvenile subgroepen) in vergelijking met naar leeftijd gematchte gegevens voor het natuurlijke beloop (geïntegreerde werkzaamheidsverzameling).**

	Aangepaste gemiddelde totale GMFM-score		Gemiddeld behandelingsverschil in de totale GMFM-score tussen behandelde patiënten en naar leeftijd gematchte, onbehandelde patiënten met een natuurlijk beloop	
	Behandelde patiënten	Onbehandelde patiënten met een natuurlijk beloop		
Presymptomatische patiënten	<b>Laat-infantiel</b>			
	<b>2 JAAR</b> *	79,5% (n=10)	8,4% (n=8)	71,0% (95%-BI: 60,4 – 81,7); $p < 0,001$
	<b>3 JAAR</b>	82,6% (n=9)	2,8% (n=9)	79,8% (95%-BI: 66,2 – 93,3); $p < 0,001$
<b>Vroeg-juveniel</b>				



	<b>2 jaar</b> *	96,7% (n=4)	44,3% (n=8)	52,4% (95%-BI: 25,1 – 79,6); p=0,008
	<b>3 jaar</b>	93,2% (n=4)	18,2% (n=9)	74,9% (95%-BI: 50,8 – 99,1); p<0,001
<b>Vroeg-symptomatische patiënten</b>	<b>Vroeg-juveniel</b>			
	<b>2 jaar</b> *	60,7% (n=6)	31,9% (n=10)	28,7% (95%-BI: -14,1 – 71,5); p=0,350
	<b>3 jaar</b>	59,8% (n=6)	15,9% (n=10)	43,9% (95%-BI: 9,2 – 78,5); p=0,054

\* De meting van het grofmotorisch functioneren (GMFM) twee jaar na behandeling was een coprimair eindpunt van het klinische registratieonderzoek. N.B.: analyse van covariantie, gecorrigeerd voor behandeling en leeftijd. P-waarden zijn afkomstig van een tweezijdige 5% hypothesetest met een nulhypothese van 10% verschil. BI: betrouwbaarheidsinterval; EJ: vroeg-juveniel; GMFM: meting van het grofmotorisch functioneren; LI: laat-infantiel; MLD: metachromatische leukodystrofie.

De verslechtering van het grofmotorisch functioneren werd beoordeeld op basis van het optreden van ziekte bij EJ-patiënten die vroeg-symptomatisch waren op het moment van de gentherapie. Vier jaar na het optreden van de ziekte was het geschatte percentage patiënten dat overleefde en zich nog kon voortbewegen en nog zonder steun kon zitten (GMFC-MLD niveau 5 of hoger) 62,5% in de behandelde groep, tegen 26,3% in de onbehandelde groep, wat duidt op vertraagde ziekteprogressie na behandeling met Libmeldy.

Ook 2 jaar na de behandeling werd een statistisch significante toename van de ARSA-activiteit in PBMC's waargenomen in vergelijking met baseline vóór behandeling bij zowel presymptomatische patiënten (een 20,0-voudige verhoging; p<0,001) als vroeg-symptomatische patiënten (4,2-voudige toename; p=0,004)(zie tabel 6).

**Tabel 6 ARSA-activiteit gemeten in PBMC's (geometrisch gemiddelde) op baseline en 2 jaar na behandeling bij presymptomatische en vroeg-symptomatische patiënten (geïntegreerde werkzaamheidsverzameling).**

	Geometrisch gemiddelde (%CVb) ARSA-activiteit in PBMC's		Factor toename van baseline tot 2 jaar *
	Baseline	2 jaar	
<b>Presymptomatisch</b>	26,923 (6,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95%-BI: 9,0, 44,0) p<0,001
<b>Vroeg-symptomatisch</b>	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95%-BI: 1,6, 11,2) p=0,004

\* Verhouding aangepast overeenkomstig een gemengd model van herhaalde metingen van gegevens op logschaal, met aanpassing voor bezoek, baseline, baseline\*bezoek, ziektesubtype en ziektesubtype\*bezoek

Een secundair werkzaamheidseindpunt van de geïntegreerde werkzaamheidsanalyse was de meting van een IQ van meer dan 55 na behandeling met Libmeldy, de drempel voor matige mentale retardatie (DSM-IV), aan de hand van neuropsychologische tests. Intelligentiequotiënt/ontwikkelingsquotiënt (IQ/DQ)-meetwaarden, d.w.z. cognitieve en taalvaardigheden, vormen een aanvulling op de resultaten van de GMFM en verschaffen nader bewijs dat de hoge niveaus van *engraftment* en enzymatische reconstitutie zich vertalen in relevante behandel-effecten op belangrijke symptomatische domeinen bij MLD-patiënten.

In de LI-subgroep (allemaal presymptomatisch op het moment van behandeling, behalve één) hadden 12 van de 15 beoordeelde patiënten gedurende de follow-up een tamelijk constante IQ/DQ, binnen de normale waarden (IQ/DQ-score van  $100 \pm SD$  van 15). Alle patiënten, met uitzondering van 2 (één presymptomatische, één vroeg-symptomatische), bleven boven de drempel van ernstige verstandelijke beperking (IQ/DQ >55) op chronologische leeftijden waarbij alle 14 onbehandelde NHx-patiënten met neuropsychologische beoordelingen aanwijzingen vertoonden voor ernstige cognitieve achteruitgang (d.w.z. IQ/DQ lager dan 55 en bijna 0).

Van de 10 overlevende EJ-patiënten vertoonden alle 4 presymptomatische patiënten en 4 van de 6 vroeg-symptomatische patiënten een normale IQ/DQ gedurende de follow-up. Daarentegen toonden

11 van de 12 NHx-patiënten met neuropsychologische beoordelingen aanwijzingen voor ernstige cognitieve achteruitgang tijdens de follow-up.

Op het moment van de geïntegreerde gegevensanalyse, d.w.z. bij een mediane follow-up tijd van 3,035 jaar na behandeling (spreiding 0,99 tot 7,51), was geen van de 16 patiënten in de behandelde LI-subgroep - allemaal presymptomatisch op het moment van de behandeling behalve één - overleden (100% totale overleving). Vier presymptomatische LI-patiënten waren 6 of meer jaar na de behandeling nog in leven en 2 presymptomatische LI-patiënten waren 7 of meer jaar na de behandeling nog in leven. Ter vergelijking: op het moment van de analyse waren 12 van de 19 (63,2%) onbehandelde LI-patiënten in het NHx-onderzoek overleden.

Een vergelijkbare totale overleving werd waargenomen in de behandelde en onbehandelde EJ-groepen met een mediane follow-up tijd van 3,49 jaar na behandeling (spreiding 0,64 tot 6,55). Eén van de 5 (20%) EJ-patiënten die in het presymptomatische stadium waren behandeld, overleed als gevolg van cerebraal ischemisch infarct, wat niet werd beschouwd als verband houdend met Libmeldy. Er waren 2 sterfgevallen onder de 8 (25,0%) EJ-patiënten die in het vroeg-symptomatische stadium waren behandeld, die beide het gevolg waren van ziekteprogressie en ook niet werden beschouwd als verband houdend met behandeling met Libmeldy. Evenzo waren op het moment van de analyse 3 van de 12 (25%) onbehandelde EJ-patiënten in het NHx-onderzoek overleden.

Bij een sensitiviteitsanalyse die werd uitgevoerd om klinische factoren te identificeren die van invloed zouden kunnen zijn geweest op de mate van behandelingsvoordeel met Libmeldy en om het aanbevolen gebruik van de behandeling te optimaliseren, werd 4 keer falen van de behandeling vastgesteld:

- Eén LI-patiënt kreeg ziektegerelateerde symptomen tussen screening en toediening van Libmeldy en werd op het moment van de behandeling als symptomatisch beschouwd. De progressie van deze patiënt na behandeling was vergelijkbaar met die van onbehandelde NHx-patiënten, zowel wat betreft cognitieve functie als motorische ontwikkeling.
- Drie vroeg-symptomatische EJ-patiënten die waren behandeld met Libmeldy lieten een verslechtering van de motorische en cognitieve functies zien die vergelijkbaar was met wat was waargenomen bij onbehandelde NHx-patiënten en progressie van de ziekte had bij twee van hen de dood tot gevolg. Twee van de drie patiënten vertoonden op het moment van de behandeling  $IQ < 85$  (82 en 58). Bij twee van de drie patiënten trad verslechtering op tussen de beoordelingen bij screening en op baseline (begin van conditioneringsregime).

#### *Onderzoek 205756 (gecryopreserveerde commerciële formulering)*

Onderzoek 205756 is een open-label, eenarmig onderzoek ter beoordeling van de gecryopreserveerde (commerciële) formulering van Libmeldy bij de behandeling van presymptomatische LI MLD-patiënten en presymptomatische en vroeg-symptomatische EJ MLD-patiënten. Het celdoseringsbereik dat werd gebruikt bij de eerste 9 patiënten in onderzoek 205756 ( $10,45-30,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg) ligt dicht bij het bereik dat werd gebruikt bij patiënten die werden behandeld met de verse (onderzoeks-) formulering van het geneesmiddel ( $4,2-25,9 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg).

Op het moment van afsluiting van de gegevens waren 6 patiënten (3 LI's, 3 EJ's), die allen presymptomatisch waren op het moment van de behandeling, behandeld, met een mediane follow-up na behandeling van 0,87 jaar (spreiding: 0,0 tot 1,47 jaar). Voorlopige werkzaamheidsgegevens tonen niveaus van *engraftment*, aantal vectorkopieën, ARSA-activiteit in PBMC's en CSF op verschillende meetpunten na genterapie binnen het bereik dat werd waargenomen bij de geïntegreerde gegevensanalyse van de patiënten die met de verse formulering van Libmeldy werden behandeld.

Voorlopige veiligheidsgegevens wijzen erop dat Libmeldy goed werd verdragen. Het in dit onderzoek waargenomen veiligheidsprofiel met de gecryopreserveerde formulering komt overeen met het profiel dat is vastgesteld voor patiënten die met de verse formulering werden behandeld, wat betreft aard, tijd van aanvang en frequentie van gemelde bijwerkingen.

## *Pediatrische patiënten*

Libmeldy is onderzocht bij zuigelingen en kinderen met een leeftijdsbereik tussen 7,6 maanden en 11,6 jaar.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Libmeldy in de laat-juvenile subgroep van pediatrische patiënten met metachromatische leukodystrofie (d.w.z. MLD-patiënten met een leeftijd vanaf 7 jaar en jonger dan 17 jaar op het moment van optreden van de ziekte) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Libmeldy is een geneesmiddel voor genterapie dat bestaat uit autologe cellen die *ex vivo* genetisch gemodificeerd zijn. Vanwege de aard van Libmeldy zijn conventionele onderzoeken naar farmacokinetiek, absorptie, metabolisme en eliminatie niet van toepassing. De biodistributie van Libmeldy werd niettemin bestudeerd en distributie naar hematopoëtische weefsels en ziektedoelorganen (waaronder de hersenen) werd aangetoond.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Vanwege de aard van Libmeldy was een standaard toxicologische beoordeling niet van toepassing en is er geen conventioneel onderzoek op het gebied van mutageniteit, carcinogeniciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd.

De farmacologie, toxicologie en genotoxiciteit van Libmeldy werden zowel *in vitro* als *in vivo* beoordeeld. Er werd voor en na transplantatie in muizen '*integration site*'-analyse uitgevoerd van muizen Lin-beenmergcellen en humane CD34<sup>+</sup>-cellen die waren getransduceerd met ARSA-LVV, waaruit geen verrijking voor insertie in of nabij kankergerelateerde genen bleek, en evenmin klonale dominantie. Een prototype lentivirale vector die verwant is aan ARSA-LVV induceerde *in vitro* geen transformatie en aanhoudende groei van getransduceerde wildtype muizen Lin-beenmergcellen door insertietransformatie. Lin-beenmergcellen van Cdkn2a<sup>-/-</sup> muizen, een stam die gevoelig is voor kanker die wordt geïnitieerd door gamma-retrovirale insertiemutagenese, die waren getransduceerd met hetzelfde prototype lentivirale vector, vertoonden geen genotoxisch potentieel bij transplantatie in wildtype muizen.

Toxiciteits- en oncogenese- (tumorigeniciteits) onderzoeken werden uitgevoerd met het muismodel van MLD. Er zijn geen aanwijzingen voor toxiciteit door ARSA-overexpressie en geen abnormale of maligne groei van getransplanteerde cellen of hematopoëtische tumoren gerelateerd aan de integratie van ARSA-LVV waargenomen. Overexpressie van ARSA in humane HSPC's en in ARSA Tg-muizen had geen negatieve invloed op de activering van andere sulfatasen afhankelijk van de sulfatase-activator SUMF-1, had geen effect op de proliferatie- en differentiatiecapaciteiten van getransduceerde cellen en induceerde geen toxiciteit of functionele stoornissen bij ARSA-Tg-muizen.

Uit aanvullende onderzoeken met humane CD34<sup>+</sup>-cellen die waren getransduceerd met ARSA-LVV en werden toegediend aan immuundeficiënte, myeloablatief behandelde muizen bleek geen toxiciteit, geen vectormobilisatie en omstandert-transductie van mannelijke gonaden.

Moleculaire monitoring liet geen replicatiecompetent lentivirus (RCL) zien.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dimethylsulfoxide  
Natriumchloride  
Humane albumine

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

6 maanden

Na ontdooiing: maximaal 2 uur bij kamertemperatuur (20°C-25°C).

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Infuuszakken met Libmeldy moeten worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof (< -130°C) tot ze gereed zijn voor ontdooiing en toediening.

Bewaar de infuuszak(zak) in de metalen cassette(s). Niet opnieuw invriezen na ontdooiing.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Infuuszak(ken) van 50 ml van ethyleenvinylacetaat (EVA) met twee beschikbare spikepoorten, verpakt in een zakverpakking van EVA die in een metalen cassette is geplaatst.

Libmeldy wordt van de productiefaciliteit naar de opslagruimte van de behandelinstelling vervoerd in een cryoshipper, die meerdere metalen cassettes kan bevatten die voor één patiënt zijn bestemd. Elke metalen cassette bevat één infuuszak met Libmeldy.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

- Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde humane bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Libmeldy hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (dragen van handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.
- Libmeldy moet te allen tijde < -130°C blijven totdat de inhoud van de zak wordt ontdooid voor infusie.

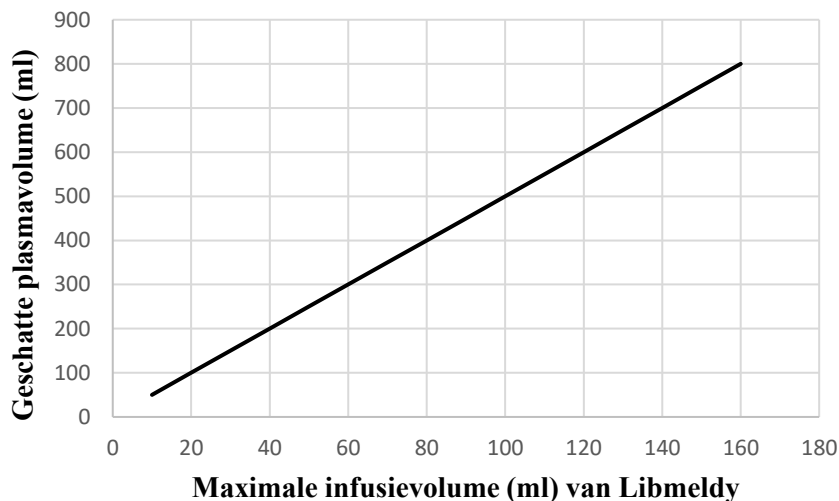
### Definitie van de toe te dienen dosis

- Rekening houdend met de doseringsinformatie in rubriek 4.2, moeten de via infusie toe te dienen dosis en het aantal te gebruiken infuuszakken worden bepaald op basis van het totale aantal geleverde CD34<sup>+</sup>-cellen dat is vermeld op het partijinformatieblad (d.w.z. de 'geleverde dosis', berekend op basis van het gewicht van de patiënt op het moment van celafname). Bij het vaststellen van de toe te dienen dosis Libmeldy moet ook rekening worden gehouden met het gewicht van de patiënt op het moment van de behandeling en met het feit dat een gebruikte zak in zijn geheel moet worden toegediend.
- Het infusievolume moet zorgvuldig worden bepaald aan de hand van de leeftijd en het gewicht van de patiënt. Wanneer de via infusie toe te dienen dosis Libmeldy uit meer dan één zak bestaat, dient vóór de infusie te worden gecontroleerd of het door infusie toe te dienen volume geneesmiddel compatibel is met de aanbevolen DMSO-limiet, d.w.z. het totale toegediende volume DMSO moet ongeveer < 1% van het geschatte plasmavolume van de patiënt blijven. Het

maximale toe te dienen volume Libmeldy dient daarom < 20% van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven.

- De volgende grafiek dient als hulp bij het bepalen van het maximale volume Libmeldy dat via infusie aan een patiënt kan worden toegediend op basis van het geschatte plasmavolume van de patiënt.

**Afbeelding 2 Richtsnoer voor de veiligheidsgrenswaarde van DMSO: het maximale toe te dienen volume Libmeldy dient < 20% van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven.**



#### Vorbereiding voor de infusie

- Het kan zijn dat een patiënt meerdere infuuszakken nodig heeft. Elke infuuszak wordt geleverd in een zakverpakking, die zich in een metalen cassette bevindt.
- De infuuszak(ken) moet(en) in zakverpakking in de metalen cassette(s) worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof bij <math>-130^{\circ}\text{C}</math> tot deze gereed is/zijn voor ontdooing en infusie.
- Controleer of alle infuuszakken aanwezig zijn en ga na of de uiterste gebruiksdatum van elke infuuszak niet is verstreken met behulp van het bijbehorende partijinformatieblad.
- De steriele natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) moet voorhanden zijn om vóór de infusie de slangen te primen en na de infusie de infuuszak en de slangen te spoelen.

#### Controles voorafgaand aan het ontdooien

- Haal de metalen cassette pas uit cryogene opslag en ontdooi Libmeldy pas als de patiënt klaar is voor de infusie. Het moment van ontdooing van de infuuszak(zak) met Libmeldy moet worden afgestemd op het moment van infusie. Bevestig vooraf de infusietijd en pas de begintijd van het ontdooien daarop aan, zodat de behandeling beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt gereed is.
- Open de metalen cassette en inspecteer vóór het ontdooien de zakverpakking en de infuuszak op eventuele beschadigingen. Als een infuuszak beschadigd is, volg dan de plaatselijke richtlijnen voor het verwerken van afval van materiaal van menselijke oorsprong en neem onmiddellijk contact op met Orchard Therapeutics.
- Alvorens Libmeldy te ontdooien moet worden gecontroleerd of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke informatie van de patiënt die staat vermeld op de verpakkingsetiketten en op het bijbehorende partijinformatieblad. Libmeldy is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik. Libmeldy niet ontdooien of via infusie toedienen als de informatie op het patiëntspecifieke etiket op de infuuszak niet overeenkomt met de desbetreffende patiënt.

## Ontdooien

- Haal de infuuszak voorzichtig uit de metalen cassette en ontdooi de infuuszak dan in de afgesloten zakverpakking bij 37°C in een gecontroleerd ontdooi-instrument totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak.
- Na het ontdooien moet de zak onmiddellijk uit het ontdooi-instrument worden genomen.
- De zakverpakking dient voorzichtig te worden geopend om de infuuszak eruit te nemen, die tot de infusie bij kamertemperatuur (20°C-25°C) moet worden bewaard.
- Masseer de infuuszak voorzichtig om de cellen te resuspenderen. De inhoud van de infuuszak moet worden gecontroleerd op eventuele resterende zichtbare celaggregaten. Kleine klontjes van cellulair materiaal moeten door voorzichtig handmatig mengen uiteenvallen. De zak niet schudden.
- De infuuszak mag vóór de infusie niet worden gewassen, gecentrifugeerd, bemonsterd en/of geresuspendeerd in nieuwe media.
- Libmeldy mag niet worden bestraald aangezien bestraling het product kan inactiveren.
- Als de behandelingsdosis van de patiënt bestaat uit meer dan één infuuszak, mag de volgende zak pas worden ontdooid nadat de inhoud van de voorgaande zak volledig via infusie is toegediend.

## Toediening

- Libmeldy moet worden toegediend als intraveneuze infusie via een centraal-veneuze katheter volgens de standaardprocedures voor celtherapieproducten van de instelling.
- De aanbevolen toedieningsset bestaat uit een bloedtransfusieset voorzien van een filter van 200 µm.
- De infusie van elke zak dient onder zwaartekracht en binnen 2 uur na ontdooiing plaats te vinden, met inbegrip van onderbrekingen tijdens de infusie, voor een maximaal behoud van levensvatbaarheid van het product.
- De maximale infusiesnelheid bedraagt 5 ml/kg/uur en de inhoud van elke zak moet binnen ongeveer 30 minuten via infusie worden toegediend.
- Wanneer meer dan één zak met Libmeldy nodig is, mag per uur slechts één zak met product via infusie worden toegediend.
- Patiënten die niet eerder aan DMSO zijn blootgesteld, moeten nauwlettend worden geobserveerd. Vitale functies (bloeddruk, hartslag en zuurstofverzadiging) en het optreden van symptomen moeten tot 3 uur na de infusie worden gecontroleerd.
- Spoel na afloop van de infusie al het in de infuuszak achtergebleven Libmeldy en bijbehorende slangen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk cellen via infusie aan de patiënt worden toegediend. Het infusievolume moet zorgvuldig worden bepaald aan de hand van de leeftijd en het gewicht van de patiënt.

## Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het geneesmiddel

- Libmeldy bevat genetisch gemodificeerde humane cellen. Op ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal zijn de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong van toepassing.
- Alle materialen die met Libmeldy in contact zijn geweest (vast en vloeibaar afval), moeten als potentieel besmettelijk afval worden verwerkt en verwijderd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

## Accidentele blootstelling

- Accidentele blootstelling aan Libmeldy moet worden vermeden. Bij accidentele blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materialen van menselijke oorsprong in acht worden genomen, waaronder het wassen van de besmette huid en verwijdering van besmette kleding. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Libmeldy moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1493/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milaan  
Italië

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milaan  
Italië

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

### **• Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van Libmeldy in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma en het programma voor gecontroleerde distributie. Het voorlichtingsprogramma en het programma voor gecontroleerde distributie dienen om informatie over een veilig gebruik van Libmeldy te verstrekken.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Libmeldy in de handel wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die Libmeldy naar verwachting zullen voorschrijven, verstrekken en/of gebruiken beschikken over/worden voorzien van het volgende voorlichtingspakket:

- voorlichtingsmateriaal voor artsen;
- informatiepakket voor de patiënt.

**Het voorlichtingsmateriaal voor artsen** dient te bestaan uit:

- de samenvatting van de productkenmerken;
- de handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg;
- de handleiding voor gebruik en wijze van toediening.

**•De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Waarschuwing dat er een theoretische kans bestaat dat de behandeling met Libmeldy het risico op insertiemutagenese met zich kan meebrengen, wat mogelijk kan leiden tot het ontstaan van maligniteit. Alle patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van oncogene transformatie, leukemie of lymfoom, en moeten worden ingelicht over de symptomen en tekenen van leukemie of lymfoom en worden verteld onmiddellijk een arts te raadplegen wanneer zij een van de symptomen krijgen.
- Waarschuwing over vertraagde *engraftment* van bloedplaatjes en richtsnoeren voor de behandeling ervan.
- Waarschuwing over de ontwikkeling van anti-ARSA antilichamen en richtsnoeren voor de behandeling ervan.
- Waarschuwing over het mogelijke risico op falen van *engraftment* en de noodzaak van monitoring van de patiënt.
- Informatie over het LongTERM-MLD-onderzoek en wat dit onderzoek inhoudt.
- Aanbeveling van de belangrijke punten die met patiënten en/of verzorgers moeten worden besproken met betrekking tot Libmeldy:
  - Mogelijke risico's van een behandeling met Libmeldy

- Tekenen van maligniteiten zoals leukemie/lymfoom en welke maatregelen moeten worden genomen
- Inhoud van de handleiding voor de patiënt en de ouder/verzorger
- De noodzaak om de waarschuwingskaart voor de patiënt bij zich te dragen en de kaart aan elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te laten zien
- Het belang van regelmatige monitoring en langetermijnfollow-up.
- Het verstrekken van contactgegevens voor het melden van alle vermoedelijke bijwerkingen, met inbegrip van het unieke partijnummer van het geneesmiddel dat op de waarschuwingskaart voor de patiënt is te vinden.

**•De handleiding voor gebruik en wijze van toediening voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Richtsnoeren dat Libmeldy moet worden toegediend in een gekwalificeerde behandelinstelling met ervaring in hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)
- Instructies voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van Libmeldy
- Instructies voor het ontvangen en bewaren van Libmeldy
- Instructies om Libmeldy vóór toediening te controleren
- Instructies voor de ontdooring van Libmeldy
- Het verstrekken van contactgegevens voor het melden van alle vermoedelijke bijwerkingen, met inbegrip van het unieke partijnummer van het geneesmiddel dat op de waarschuwingskaart voor de patiënt is te vinden.

**Het informatiepakket voor de patiënt** dient te bestaan uit:

- De bijsluiter
- De handleiding voor de patiënt en de ouder/verzorger
- De waarschuwingskaart voor de patiënt.

**•De handleiding voor de patiënt en de ouder/verzorger** dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- Waarschuwing dat de patiënt moet worden gecontroleerd op symptomen van leukemie of lymfoom en er onmiddellijk contact moet worden opgenomen met de specialist in geval van symptomen aangezien er een klein risico bestaat dat een patiënt leukemie of lymfoom kan krijgen. De specialist zal het bloed van de patiënt tijdens de routinematige jaarlijkse controles, die na de behandeling worden voortgezet, controleren op eventuele tekenen van leukemie of lymfoom.
- Richtsnoeren over de noodzaak dat de patiënt of zijn/haar ouder/verzorger de waarschuwingskaart voor de patiënt bij zich moet dragen om een behandelende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te kunnen laten weten dat het kind met Libmeldy is behandeld.
- Richtsnoeren over het belang van regelmatige monitoring en het melden van eventuele symptomen of bedenkingen aan de specialist die het kind behandelt.
- Informatie over het LongTERM-MLD-onderzoek en het doel van het onderzoek.
- Het verstrekken van contactgegevens voor het melden van eventuele bijwerkingen of symptomen van de patiënt en wat een geneesmiddel dat is onderworpen aan aanvullende monitoring (▼) inhoudt.
- **De waarschuwingskaart voor de patiënt** dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:
  - Verklaring dat de patiënt werd behandeld met Libmeldy, met het partijnummer van het geneesmiddel en de behandeldatum, om de herkomst terug te kunnen vinden conform het *“Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products”* (Richtsnoer inzake veiligheids- en werkzaamheidsfollow-up en risicobeheer van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, EMEA/149995/2008).

- Contactgegevens van de behandelende arts.
- Informatie over de mogelijkheid van fout-positieve resultaten van bepaalde commerciële hiv-tests als gevolg van Libmeldy.
- Verklaring dat de patiënt werd behandeld met genterapie en geen bloed, organen, weefsels of cellen mag doneren.
- Informatie over het melden van bijwerkingen en dat Libmeldy is onderworpen aan aanvullende monitoring ▼.
- Contactgegevens waar een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg meer informatie kan krijgen.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in iedere lidstaat waar Libmeldy in de handel wordt gebracht een systeem aanwezig is voor de controle van de distributie van dit middel dat verder gaat dan het controleniveau dat wordt gegarandeerd door standaard risicobeperkende maatregelen. Er dient aan de volgende vereisten te worden voldaan voordat het product wordt voorgeschreven, vervaardigd, verstrekt en gebruikt:

Libmeldy zal alleen verkrijgbaar zijn via behandelinstellingen die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gekwalificeerd zijn om het terugvinden van de herkomst van de cellen van de patiënt en het vervaardigde geneesmiddel tussen het behandelcentrum en de productielocatie te waarborgen. De behandelinstellingen worden in voorkomend geval in samenwerking met de nationale gezondheidsinstanties geselecteerd. De beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zullen in het kader van het kwalificatieproces van de instelling een opleiding krijgen over het voorlichtingsmateriaal voor artsen.

#### •Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Voor verdere karakterisering van de langetermijnwerkzaamheid en -veiligheid van Libmeldy bij kinderen met laat-infantiele of vroeg-juvenile vormen van MLD voert de vergunninghouder een prospectief onderzoek uit op basis van gegevens uit een register en dient hij de resultaten ervan in, overeenkomstig een overeengekomen protocol.	Tussentijdse rapporten die moeten worden ingediend in overeenstemming met het RMP  Definitief onderzoeksrapport: maart 2046
De vergunninghouder dient maatregelen te nemen om de totale tijd vanaf de screening van de patiënt tot de behandeling terug te brengen tot binnen de waarden die tijdens de klinische ontwikkeling zijn waargenomen (mediaan 8,2 weken; spreiding 6-12,4 weken). Het verkorten van de benodigde tijd voor productonderzoek en vrijgifte zou deel moeten uitmaken van deze maatregelen.	Voortgangsverslagen: juni 2021, juni 2022  Verslag over invoering van maatregelen: december 2022

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**METALEN CASSETTE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> cellen/ml dispersie voor infusie  
atidarsagen autotemcel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Een autologe CD34<sup>+</sup>-cel-verrijkte populatie met hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC) die *ex vivo* getransduceerd zijn met behulp van een lentivirale vector die het humane arylsulfatase A-gen (ARSA-gen) codeert.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook dimethylsulfoxide, humane albumine en natriumchloride.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor infusie

10-20 ml

Zie het partijinformatieblad voor het aantal infuuszakken en CD34<sup>+</sup>-cellen per zak voor deze patiënt.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG**

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Houdbaarheid na ontdooing: 2 uur bij kamertemperatuur (20°C-25°C)

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (< -130°C). De infuuszak in de metalen cassette bewaren tot deze gereed is voor ontdooiing en toediening. De zakverpakking pas openen als de infuuszak is ontdooid. Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1493/001

**13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

Achternaam:  
Voornaam:  
Geboortedatum:  
DIN:  
COI-ID:  
Partij:  
Zak-ID:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ZAKVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> cellen/ml dispersie voor infusie  
atidarsagen autotemcel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Een autologe CD34<sup>+</sup>-cel-verrijkte populatie met hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC) die *ex vivo* getransduceerd zijn met behulp van een lentivirale vector die het humane arylsulfatase A-gen (ARSA-gen) codeert.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook dimethylsulfoxide, humane albumine en natriumchloride.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor infusie  
10-20 ml

Zie het partijinformatieblad voor het aantal infuuszakken en CD34<sup>+</sup>-cellen per zak voor deze patiënt.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG**

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:  
Houdbaarheid na ontdooing: 2 uur bij kamertemperatuur (20°C-25°C)

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (< -130°C). De infuuszak in de metalen cassette bewaren tot deze gereed is voor ontdooiing en toediening. De zakverpakking pas openen als de infuuszak is ontdooid. Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1493/001

**13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

Achternaam:  
Voornaam:  
Geboortedatum:  
DIN:  
COI-ID:  
Partij:  
Zak-ID:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INFUUSZAK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Libmeldy  $2-10 \times 10^6$  cellen/ml dispersie voor infusie  
atidarsagen autotemcel  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

Achternaam:  
Voornaam:  
Geboortedatum:  
DIN:  
COI-ID:  
Partij:  
Zak-ID:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

10-20 ml celdispersie per zak.

Zie het partijinformatieblad voor het aantal infuuszakken en CD34<sup>+</sup>-cellen per zak voor deze patiënt.

**6. OVERIGE**

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

**GEGEVENS DIE OP HET PARTIJINFORMATIEBLAD MOETEN WORDEN VERMELD DAT MET ELKE ZENDING VOOR ÉÉN PATIËNT WORDT MEEGELEVERD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> cellen/ml dispersie voor infusie  
atidarsagen autotemcel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Een autologe CD34<sup>+</sup>-cel-verrijkte populatie met hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC) die *ex vivo* getransduceerd zijn met behulp van een lentivirale vector die het humane arylsulfatase A-gen (ARSA-gen) codeert.

**3. IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

INFORMATIE OVER DE PATIËNT

Naam (achternaam, voornaam):  
Geboortedatum (DD-MMM-JJJJ):  
Gewicht bij de eerste verzameling (kg):  
DIN:  
COI-ID:

**4. PARTIJNUMMER, INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID, EN UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

INFORMATIE OVER GELEVERDE PARTIJ(EN)

De zending bevat de volgende partij(en):

Partijnummer	Celbron (BM of mPB)	Zak- ID:	Volume van dispersie voor infusie (ml)	Sterkte (x10 <sup>6</sup> cellen/ml)	Totaal CD34 <sup>+</sup> - cellen (x10 <sup>6</sup> )	Uiterste gebruiksdatum (DD-MMM-JJJJ)

Totaal aantal zakken:

Totaal aantal CD34<sup>+</sup>-cellen (x10<sup>6</sup>)

BM: beenmerg; mPB: gemobiliseerd perifere bloed

## 5. DOSIS VAN HET GENEESMIDDEL

De *geleverde dosis* (berekend op basis van het gewicht van de patiënt op het moment van de celafname) is:

$$\text{_____} \times 10^6 \text{ CD34}^+\text{-cellen/kg.}$$

De minimale aanbevolen toe te dienen dosis Libmeldy is  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg. In klinische onderzoeken zijn doses tot  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg toegediend.

De *via infusie toe te dienen dosis* wordt vastgesteld door de behandelende arts op basis van het totale aantal geleverde CD34<sup>+</sup>-cellen, het gewicht van de patiënt op het moment van de behandeling en het feit dat een gebruikte zak in zijn geheel moet worden toegediend.

Wanneer meer dan één zak met Libmeldy nodig is, dient vóór de infusie te worden gecontroleerd of het via infusie toe te dienen volume geneesmiddel compatibel is met de aanbevolen **DMSO-limiet**, d.w.z. het totale toegediende volume DMSO moet ongeveer < 1% van het geschatte plasmavolume van de patiënt blijven.

Het maximale toe te dienen volume Libmeldy dient daarom < 20% van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven.

## 6. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

BEWAAR DIT DOCUMENT EN HOUD HET BIJ DE HAND OP HET MOMENT VAN DE LIBMELDY-INFUSIE

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

## 7. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

INSTRUCTIES VOOR BEWARING EN GEBRUIK

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (< -130°C). De infuuszak in de metalen cassette bewaren tot deze gereed is voor ontdooiing en toediening. De zakverpakking pas openen als de infuuszak is ontdooid. Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Houdbaarheid: 6 maanden bij < -130°C. Houdbaarheid na ontdooiing: 2 uur bij kamertemperatuur (20°C-25°C).

## 8. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

**9. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**10. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1493/001

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt of verzorger**

### **Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> cellen/ml dispersie voor infusie atidarsagen autotemcel**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind.
- De arts of verpleegkundige van uw kind zal u een waarschuwingskaart voor de patiënt geven. Hierop staat belangrijke veiligheidsinformatie over de behandeling van uw kind met Libmeldy. Lees deze informatie zorgvuldig door en volg de instructies op.
- Draag de waarschuwingskaart voor de patiënt altijd bij u en laat deze altijd zien als uw kind een arts of verpleegkundige bezoekt of als uw kind naar het ziekenhuis gaat.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Libmeldy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gemaakt en toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
  - Bijwerkingen van het conditioneringsgeneesmiddel
  - Bijwerkingen van Libmeldy
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Libmeldy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Libmeldy?**

Libmeldy is een type geneesmiddel dat **gentherapie** wordt genoemd. Het wordt speciaal gemaakt voor uw kind uit het eigen beenmerg of de bloedcellen van uw kind.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Libmeldy wordt gebruikt voor de behandeling van een ernstige aandoening met de naam metachromatische leukodystrofie (MLD):

- bij kinderen met de ‘laat-infantiele’ of ‘vroeg-juvenile’ vormen van de ziekte bij wie nog geen tekenen of symptomen zijn ontstaan;
- bij kinderen met de ‘vroeg-juvenile’ vorm van de ziekte bij wie symptomen zijn ontstaan die echter niet snel verslechteren.

Mensen met MLD hebben een defect in het gen dat het enzym arylsulfatase A (ARSA) maakt. Dit leidt ertoe dat stoffen met de naam *sulfatiden* zich ophopen in de hersenen en het zenuwstelsel, wat leidt tot schade aan het zenuwstelsel, een geleidelijk verlies van lichamelijke vaardigheden en later van geestelijke vermogens, en uiteindelijk de dood tot gevolg heeft.



## Hoe werkt Libmeldy?

Cellen genaamd *stamcellen* worden verzameld uit het beenmerg of bloed van uw kind. Dan worden ze in een laboratorium aangepast door inbrenging van een werkend gen voor het aanmaken van ARSA. Wanneer uw kind Libmeldy toegediend krijgt, dat bestaat uit deze aangepaste cellen, zullen de cellen ARSA gaan aanmaken dat de sulfatiden in de zenuwcellen en andere cellen in het lichaam van uw kind gaat afbreken. Naar verwachting vertraagt dit de progressie (voortschrijding) van de ziekte en zorgt het voor verbetering van de kwaliteit van leven van uw kind.

Libmeldy wordt toegediend via een infuus (*infusie*) in een ader (*intraveneus*). Raadpleeg voor meer informatie over wat er voor en tijdens de behandeling gebeurt rubriek 3 *Hoe wordt dit middel toegediend?*.

Heeft u nog vragen over de werking van dit geneesmiddel of waarom dit geneesmiddel aan uw kind is voorgeschreven? Neem dan contact op met de arts van uw kind.

## 2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat uw kind mogelijk allergisch is, neem dan contact op met uw arts.
- Uw kind heeft al eerder genterapie gehad op basis van zijn/haar bloed-stamcellen.
- Uw kind is allergisch is voor een van de stoffen in de geneesmiddelen die uw kind krijgt toegediend voorafgaand aan de behandeling met Libmeldy. Of uw arts denkt dat uw kind onaanvaardbare bijwerkingen kan krijgen van deze stoffen (zie rubriek 3).

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Informatie over op cellen gebaseerde geneesmiddelen, zoals Libmeldy, moet 30 jaar in het ziekenhuis worden bewaard. Van uw kind worden zijn/haar naam en het partijnummer van Libmeldy dat aan hem/haar is toegediend bewaard.
- Libmeldy wordt gemaakt van de eigen stamcellen van uw kind en mag alleen aan uw kind worden gegeven.

### *Voor de behandeling met Libmeldy*

- Voordat wordt besloten Libmeldy te gebruiken vindt beoordeling van uw kind door zijn/haar arts plaats om te bevestigen dat hij/zij MLD heeft en om hem/haar te onderzoeken op de symptomen en effecten van de ziekte. Het kan zijn dat uw kind bij de eerste beoordeling geen lichamelijke symptomen van de ziekte vertoont.  
Als de MLD van uw kind is voortgeschreden en is verergerd vóór het begin van de behandeling, kan zijn/haar arts bepalen dat de ziekte in een ‘snel progressieve fase’ is gekomen. Als dit gebeurt, heeft uw kind mogelijk geen voordeel van de behandeling en kan de arts van uw kind besluiten geen Libmeldy te geven.
- Uw kind kan geneesmiddelen krijgen die **mobilisatiegeneesmiddel** en **conditioneringgeneesmiddel** worden genoemd (zie rubriek 3 en 4 voor meer informatie over deze geneesmiddelen, waaronder mogelijke bijwerkingen).
- Centraal-veneuze katheters zijn dunne, buigzame slangetjes die door een arts worden ingebracht in een grote ader om toegang te krijgen tot de bloedsomloop van uw kind. De risico's van deze lijnen

zijn infecties en de vorming van bloedstolsels. De arts en verpleegkundigen zullen uw kind controleren op complicaties van de centraal-veneuze katheter.

- Libmeldy wordt getest op de aanwezigheid van infectieuze micro-organismen voordat het aan uw kind wordt toegediend. Er bestaat een klein risico op infectie. De artsen en verpleegkundigen van uw kind zullen hem/haar tijdens de infusie controleren op tekenen van infectie en zo nodig behandelen.
- De arts zal de schildklier van uw kind controleren. De schildklier bevindt zich in de hals en maakt hormonen aan die belangrijk zijn voor een normale functionering van het lichaam. Indien nodig zal de schildklier ook na de behandeling gecontroleerd worden.

#### *Na de behandeling met Libmeldy*

- Na de behandeling kan uw kind worden gevraagd mee te doen aan een **follow-uponderzoek** dat tot 15 jaar kan duren en dient om een beter inzicht te krijgen in de langetermijneffecten van Libmeldy.
- Als uw kind een bloedtransfusie nodig heeft in de eerste 3 maanden nadat hij/zij Libmeldy heeft gekregen, moeten de bloedproducten worden bestraald. Dit betekent dat de witte bloedcellen (lymfocyten genaamd) zijn verlaagd om het risico op een reactie op de transfusie tot een minimum te beperken. De arts zal uw kind controleren op eventuele bloedtransfusiereacties.
- Uw kind zal gedurende een bepaalde periode na de behandeling met Libmeldy minder bloedcellen hebben. Dit is van invloed op infectiebestrijdende bloedcellen, neutrofielen genaamd, die met een eenvoudige bloedtest kunnen worden gemeten. Als de neutrofielen van uw kind na 60 dagen nog steeds laag zijn, kan dit 'falen van *engraftment*' (niet aanslaan van de cellen) worden genoemd. In dergelijke gevallen kan de arts van uw kind besluiten de eerder verzamelde noodcellen terug te geven aan uw kind (zie rubriek 3). De noodcellen hebben niet het werkende ARSA-gen ingevoegd en ze zullen het ARSA-enzym niet aanmaken.
- Na toediening van het conditioneringsgeneesmiddel kan uw kind een laag aantal bloedplaatjes in het bloed hebben. Dit betekent dat het bloed van uw kind mogelijk niet normaal stolt en dat uw kind enige tijd na de behandeling last kan hebben van bloedingen. De arts zal het aantal bloedplaatjes van uw kind controleren door middel van eenvoudige bloedtests en uw kind zo nodig behandelen. Dit kan bestaan uit een transfusie met bloedplaatjes om het aantal bloedplaatjes te helpen verhogen.
- Er kan metabole acidose optreden. Bij deze aandoening stijgt de concentratie van zuur in het bloed. Dit kan veel verschillende redenen hebben en de aandoening komt vaker voor bij patiënten met MLD. Symptomen van metabole acidose zijn onder meer kortademigheid, snelle ademhaling, misselijkheid en braken. De arts zal uw kind controleren op tekenen en symptomen van metabole acidose.
- Het inbrengen van een nieuw gen in de stamcellen kan theoretisch bloedkanker (leukemie en lymfoom) veroorzaken. Na de behandeling zal uw arts uw kind controleren op eventuele tekenen van leukemie of lymfoom.
- Tijdens de klinische onderzoeken ontwikkelden sommige patiënten antilichamen tegen het ARSA-enzym, de zogenaamde anti-ARSA-antilichamen (zie de bijwerkingen van Libmeldy in rubriek 4). Dit verdween vanzelf of na behandeling met aangepaste geneesmiddelen. De arts van uw kind zal zijn/haar bloed op anti-ARSA-antilichamen controleren en zo nodig een behandeling geven.
- Nadat uw kind Libmeldy heeft gekregen, wordt hij/zij gecontroleerd met regelmatige bloedtests. Dit bestaat onder meer uit meting van de antilichamen in zijn/haar bloed, de zogeheten immunoglobulinen. Als de concentratie ervan laag is, heeft uw kind mogelijk

immunoglobulinesubstitutie therapie (aanvulling van immunoglobulinen) nodig. Indien nodig zal de arts van uw kind dit met u bespreken.

- Libmeldy wordt bereid met delen van het humane immunodeficiëntievirus (hiv), die zodanig zijn veranderd dat ze geen infectie kunnen veroorzaken. Met behulp van het veranderde virus wordt het ARSA-gen ingebracht in de eigen stamcellen van uw kind. Hoewel uw kind van dit geneesmiddel geen hiv-infectie kan krijgen, kan de aanwezigheid van Libmeldy in het bloed een fout-positieve hiv-test veroorzaken bij sommige commerciële testen (zogenaamde “PCR-gebaseerde tests”) die een stukje hiv herkennen waarmee Libmeldy is gemaakt. Neem contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind als uw kind positief test op hiv na behandeling met Libmeldy.
- Na een behandeling met Libmeldy kan uw kind geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren. Dat komt omdat Libmeldy een gentherapieproduct is.

### **Vóór de toediening van Libmeldy aan uw kind zal de arts het volgende doen:**

- Controleren van de longen, het hart, de nieren, de lever en de bloeddruk van uw kind.
- Kijken naar tekenen van infectie; eventuele infectie zal worden behandeld voordat uw kind Libmeldy krijgt.
- Controleren op hepatitis B, hepatitis C, humaan T-cel-lymfotroop virus (HTLV), hiv of mycoplasma-infectie.
- Controleren of uw kind in de afgelopen 6 weken is gevaccineerd of dat er voor uw kind in de komende maanden een vaccinatie is gepland.

### **Als de behandeling met Libmeldy niet kan worden afgemaakt**

Vóór de toediening van Libmeldy aan uw kind krijgt uw kind een conditioneringsmiddel om cellen uit zijn/haar beenmerg te verwijderen.

Als Libmeldy niet kan worden toegediend nadat uw kind het conditioneringsmiddel heeft gekregen of als de gemodificeerde stamcellen niet aanslaan in het lichaam van uw kind (*engraftment*), kan de arts besluiten de eerder verzamelde noodcellen via infusie aan uw kind terug te geven (zie ook rubriek 3, *Hoe wordt dit middel toegediend?*). De noodcellen hebben niet het werkende ARSA-gen ingevoegd en ze zullen het ARSA-enzym niet aanmaken. Neem voor meer informatie contact op met de arts van uw kind.

### **Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?**

Neemt uw kind naast Libmeldy nog andere geneesmiddelen in, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? **Vertel dat dan uw arts.** Dit geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen recept nodig heeft.

- Uw kind mag geen **geneesmiddelen voor hiv-infectie** gebruiken vanaf ten minste één maand voordat uw kind de mobilisatiemiddelen krijgt of afname van beenmerg ondergaat tot ten minste 7 dagen na de infusie met Libmeldy (zie ook rubriek 3, *Hoe wordt dit middel gemaakt en toegediend?*).
- Uw kind mag niet worden gevaccineerd met zogenaamde **levende vaccins** gedurende 6 weken voordat hij/zij het conditioneringsmiddel krijgt ter voorbereiding op de behandeling met Libmeldy, en evenmin na de behandeling terwijl het immuunsysteem van uw kind (het afweersysteem van het lichaam) aan het herstellen is.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Libmeldy heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De mobilisatie- en conditioneringsmiddelen kunnen echter duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken.

## Libmeldy bevat natrium en dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit geneesmiddel bevat 35-560 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) per dosis. Dit komt neer op 2 tot 28% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

Als uw kind niet eerder in contact is gekomen met DMSO (een stof voor het conserveren van bevroren cellen), dient de arts of verpleegkundige uw kind nauwlettend te controleren op reacties tijdens de infusie en om het uur, gedurende 3 uur, na de infusie.

### 3. Hoe wordt dit middel gemaakt en toegediend?

Aangezien Libmeldy wordt gemaakt uit eigen stamcellen van uw kind, wordt ongeveer 2 maanden vóór de behandeling beenmerg of bloed van uw kind afgenomen om het geneesmiddel te kunnen bereiden. Het beenmerg kan worden verzameld uit de heupbotten van uw kind en het bloed kan worden afgenomen uit een ader van uw kind. Raadpleeg voor meer informatie uw arts.

#### Het verzamelen van stamcellen uit het beenmerg van uw kind gaat als volgt:

- Uw kind krijgt vóór de procedure geneesmiddelen toegediend om zich te ontspannen en pijn te voorkomen of buiten bewustzijn te brengen. De arts zal het beenmerg van uw kind verzamelen met behulp van een speciale spuit.

#### Het verzamelen van stamcellen uit het bloed van uw kind gaat als volgt:

- Uw kind krijgt eerst een mobilisatiemiddel om de bloed-stamcellen te verplaatsen van het beenmerg van uw kind naar de bloedsomloop.
- De bloed-stamcellen kunnen vervolgens worden verzameld door een machine die bloedcomponenten scheidt (*aferesemachine*). Het kan meer dan 1 dag duren voordat voldoende bloed-stamcellen verzameld zijn voor de bereiding van Libmeldy.

#### De afgenomen stamcellen uit het beenmerg of bloed zullen worden verdeeld in:

- Het **reservemonster**, dat ingevroren en opgeslagen zal worden, voor toediening aan uw kind als vervangende stamcellen als Libmeldy niet kan worden toegediend of niet werkt (zie *'Als de behandeling met Libmeldy niet kan worden afgemaakt'* in rubriek 2).
- Het **behandelingsmonster**, dat wordt opgestuurd om Libmeldy te maken door inbrenging van een werkende kopie van het ARSA-gen in de stamcellen in het monster.

#### Hoe wordt dit middel toegediend?

- Libmeldy zal aan uw kind worden gegeven in een gekwalificeerde behandelinstelling en door artsen die geoefend zijn in het gebruik van dit type geneesmiddel.
- De artsen zullen nagaan of op alle Libmeldy-infuuszakken staat dat het middel is gemaakt uit het eigen monster van uw kind.
- Libmeldy is een eenmalige behandeling. Uw kind krijgt het niet opnieuw.

Wanneer	Wat gebeurt er	Waarom
Ongeveer 2 maanden vóór de infusie met Libmeldy	Mobilisatiegeneesmiddel wordt gegeven als Libmeldy wordt gemaakt van bloed-stamcellen	Om de bloed-stamcellen te verplaatsen van het beenmerg van uw kind naar de bloedsomloop.
Ongeveer 2 maanden vóór de infusie met Libmeldy	Bloed of beenmerg wordt afgenomen	Om Libmeldy te maken en zo nodig als vervangingscellen te dienen.
5 dagen vóór de infusie met Libmeldy	In een ziekenhuis wordt een conditioneringgeneesmiddel toegediend gedurende 3 tot 4 dagen	Om het beenmerg van uw kind voor te bereiden op de behandeling door de cellen in het beenmerg te vernietigen,

		zodat deze kunnen worden vervangen door de gemodificeerde (gewijzigde) cellen in Libmeldy.
15 tot 30 minuten vóór de infusie met Libmeldy	Er kan een geneesmiddel dat antihistaminicum heet worden gegeven	Om een allergische reactie op de infusie te helpen voorkomen.
Start van infusie met Libmeldy	Libmeldy wordt gegeven door een infuus (infusie) in een ader. Dit vindt plaats in een ziekenhuis en duurt ongeveer 30 minuten per infuuszak. Het aantal zakken varieert per patiënt.	Om stamcellen met het ARSAGen in te brengen in het beenmerg van uw kind.
Na infusie met Libmeldy	Uw kind verblijft ongeveer 4 tot 12 weken in het ziekenhuis	Om te herstellen en gemonitord te worden om te controleren of de behandeling van uw kind werkt en uw kind te helpen in geval van bijwerkingen tot de arts ervan overtuigd is dat uw kind het ziekenhuis veilig kan verlaten.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen houden verband met het conditioneringsgeneesmiddel om het beenmerg van uw kind voor te bereiden op behandeling met Libmeldy.

Bespreek met de arts van uw kind de bijwerkingen van het conditioneringsgeneesmiddel. U kunt ook de bijsluiter van dat geneesmiddel raadplegen.

#### **Bijwerkingen van het conditioneringsgeneesmiddel**

→ Krijgt uw kind na toediening van het conditioneringsgeneesmiddel last van een van de volgende bijwerkingen? **Neem dan onmiddellijk contact op met de arts of verpleegkundige.** Deze bijwerkingen treden meestal op tussen de eerste paar dagen en enkele weken na toediening van het conditioneringsgeneesmiddel, maar kunnen ook veel later ontstaan.

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen)**

- een laag aantal witte bloedcellen (gebleken uit bloedonderzoek) met of zonder koorts
- metabole acidose, een aandoening waarbij de zuurconcentratie van het bloed verhoogd is
- ontsteking en zweren van de mond en lippen
- misselijkheid (*braken*)
- vergrote lever
- pijn rechts in de bovenbuik onder de ribben, gele verkleuring van ogen of huid, snelle gewichtstoename, zwelling van armen, benen en buik en moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige leveraandoening met de naam *veno-occlusieve ziekte*
- verlies van functie of verminderde functie van de eierstokken

### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen)**

- abnormale bloedingen of bloeduitstortingen - kunnen worden veroorzaakt door een laag aantal bloedplaatjes, waardoor het bloed minder goed stolt
- infecties waardoor uw kind het heet kan hebben (koortsig), het koud kan hebben of zweterig kan zijn
- borstkasinfectie (*pneumonie*)
- infectie van de organen die een rol spelen bij de uitscheiding van urine (zoals de blaas en de urinewegen)
- laag aantal rode bloedcellen (*anemie*)
- overmatig vocht in het lichaam
- vochtophoping in de buik
- slaapproblemen
- hoofdpijn
- bloedneuzen
- pijn in de mond en keel
- diarree
- bloedingen in het maag-darmkanaal
- misselijkheid
- leverenzymen verhoogd (transaminasen en aminotransferasen, gebleken uit bloedonderzoek)
- jeukende huid
- rugpijn
- botpijn
- verminderde urineproductie
- koorts
- positieve test op *Aspergillus* (longziekte veroorzaakt door schimmel)

### **Bijwerkingen van Libmeldy**

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Libmeldy.

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen)**

- positieve test op antilichamen tegen ARSA. Antilichamen zijn de natuurlijke afweer van het lichaam tegen alles wat lichaam vreemd vindt.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Deze informatie is alleen bestemd voor artsen.

Aangezien dit geneesmiddel in een ziekenhuis wordt toegediend, is het ziekenhuis verantwoordelijk voor de juiste manier van bewaring van het geneesmiddel vóór en tijdens het gebruik, en voor de juiste verwijdering ervan.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en de etiketten op de infuuszakken.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de infuuszak beschadigd is of lekt.

Bewaren bij  $< -130^{\circ}\text{C}$  gedurende maximaal 6 maanden. Het product pas ontdooien als het gereed is om te worden gebruikt. Na ontdooiing bij kamertemperatuur ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ) bewaren en binnen 2 uur gebruiken. Niet opnieuw invriezen.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde (gewijzigde) menselijke cellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof van Libmeldy bestaat uit de eigen stamcellen van uw kind die werkende kopieën van het ARSA-gen bevatten. De concentratie per zak is  $2-10 \times 10^6$  cellen per milliliter.

De andere stoffen in dit middel zijn een oplossing voor het conserveren van bevroren cellen en natriumchloride (zie rubriek 2, *Libmeldy bevat natrium*).

### **Hoe ziet Libmeldy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Libmeldy is een heldere tot enigszins troebele, kleurloze tot gele of roze dispersie van cellen die wordt geleverd in een of meer doorzichtige infuuszakken, die elk zijn verpakt in een zak in een gesloten metalen houder.

De naam en de geboortedatum van uw kind, en gecodeerde informatie waarmee uw kind als de patiënt wordt geïdentificeerd, staan afgedrukt op iedere infuuszak en elke metalen houder.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milaan  
Italië

## Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

### De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het is belangrijk dat u vóór toediening van Libmeldy alle informatie over deze procedure leest.

#### Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

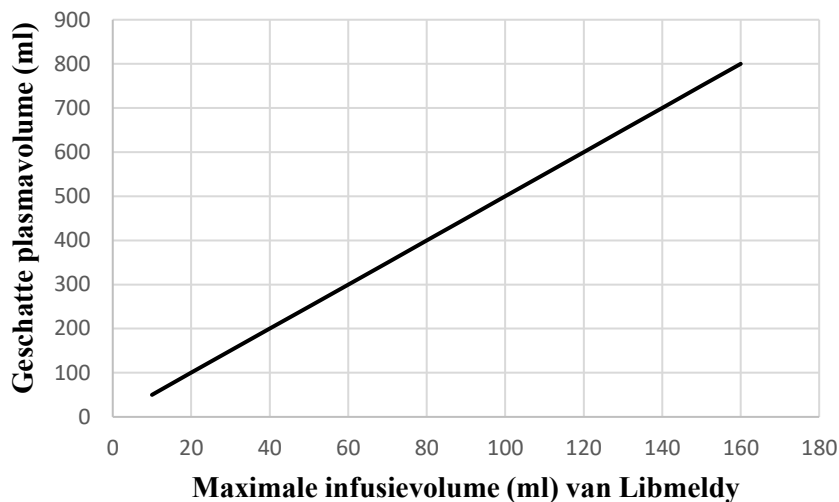
- Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde humane bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Libmeldy hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (dragen van handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.
- Libmeldy moet te allen tijde < -130°C blijven totdat de inhoud van de zak wordt ontdooid voor infusie.

#### Bepalen van de toe te dienen dosis

- De via infusie toe te dienen dosis en het aantal te gebruiken Libmeldy-infuuszakken worden bepaald op basis van het totale aantal geleverde CD34<sup>+</sup>-cellen dat is vermeld op het partijinformatieblad (d.w.z. de 'geleverde dosis', berekend op basis van het gewicht van de patiënt op het moment van celafname). Bij het vaststellen van de toe te dienen dosis Libmeldy moet ook rekening worden gehouden met het gewicht van de patiënt op het moment van de behandeling en met het feit dat een gebruikte zak in zijn geheel moet worden toegediend.
- Het infusievolume moet zorgvuldig worden bepaald aan de hand van de leeftijd en het gewicht van de patiënt. Wanneer de via infusie toe te dienen dosis Libmeldy uit meer dan één zak bestaat, dient vóór de infusie te worden gecontroleerd of het door infusie toe te dienen volume geneesmiddel compatibel is met de aanbevolen DMSO-limiet, d.w.z. het totale toegediende volume DMSO moet ongeveer < 1% van het geschatte plasmavolume van de patiënt blijven. Het maximale toe te dienen volume Libmeldy dient daarom < 20% van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven.
- De volgende grafiek dient als hulp bij het bepalen van het maximale volume Libmeldy dat via infusie aan een patiënt kan worden toegediend op basis van het geschatte plasmavolume van de patiënt.



**Richtsnoer voor de veiligheidsgrenswaarde van DMSO: het maximale toe te dienen volume Libmeldy dient < 20% van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven.**



#### Voorbereiding voor de infusie

- Het kan zijn dat een patiënt meerdere infuuszakken nodig heeft. Elke infuuszak wordt geleverd in een zakverpakking, die zich in een metalen cassette bevindt.
- De infuuszak(ken) moet(en) in zakverpakking in de metalen cassette(s) worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof bij <math>-130^{\circ}\text{C}</math> tot deze gereed is/zijn voor ontdooiing en infusie.
- Controleer of alle infuuszakken aanwezig zijn en ga na of de uiterste gebruiksdatum van elke infuuszak niet is verstreken met behulp van het bijbehorende partijinformatieblad.
- De steriele natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) moet voorhanden zijn om vóór de infusie de slangen te primen en na de infusie de infuuszak en de slangen te spoelen.

#### Controles voorafgaand aan het ontdooien

- Haal de metalen cassette pas uit cryogene opslag en ontdooi Libmeldy pas als de patiënt klaar is voor de infusie. Het moment van ontdooiing van de infuuszak(zak) met Libmeldy moet worden afgestemd op het moment van infusie. Bevestig vooraf de infusietijd en pas de begintijd van het ontdooien daarop aan, zodat Libmeldy klaar is voor infusie wanneer de patiënt gereed is.
- Open de metalen cassette en inspecteer vóór het ontdooien de zakverpakking en de infuuszak op eventuele beschadigingen. Als een infuuszak beschadigd is, volg dan de lokale voorschriften voor het verwerken van afval van materiaal van menselijke oorsprong en neem onmiddellijk contact op met Orchard Therapeutics.
- Alvorens Libmeldy te ontdooien, moet worden gecontroleerd of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke informatie van de patiënt die staat vermeld op de verpakkingsetiketten en op het bijbehorende partijinformatieblad. Libmeldy is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik. Libmeldy niet ontdooien of via infusie toedienen als de informatie op het patiëntspecifieke etiket op de infuuszak niet overeenkomt met de desbetreffende patiënt.

#### Ontdooien

- Haal de infuuszak voorzichtig uit de metalen cassette en ontdooi de infuuszak dan in de afgesloten zakverpakking bij  $37^{\circ}\text{C}$  in een gecontroleerde ontdooier totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak.
- Na het ontdooien moet de zak onmiddellijk uit de ontdooier worden genomen.
- De zakverpakking dient voorzichtig te worden geopend om de infuuszak eruit te nemen, die tot de infusie bij kamertemperatuur ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ) moet worden bewaard.
- Masseer de infuuszak voorzichtig om de cellen te resuspenderen. De inhoud van de infuuszak moet worden gecontroleerd op eventuele resterende zichtbare celaggregaten. Kleine klontjes van

cellulair materiaal moeten door voorzichtig handmatig mengen uiteenvallen. De zak niet schudden.

- De infuuszak mag vóór de infusie niet worden gewassen, gecentrifugeerd, bemonsterd en/of geresuspendeerd in nieuwe media.
- Libmeldy mag niet worden bestraald aangezien bestraling het product kan inactiveren.
- Als de behandelingsdosis van de patiënt bestaat uit meer dan één infuuszak, mag de volgende zak pas worden ontdooid nadat de inhoud van de voorgaande zak volledig via infusie is toegediend.

### Toediening

- Libmeldy moet worden toegediend als intraveneuze infusie via een centraal-veneuze katheter volgens de standaardprocedures voor celtherapieproducten van de gekwalificeerde behandelinstelling.
- De aanbevolen toedieningsset bestaat uit een bloedtransfusieset voorzien van een filter van 200 µm.
- De infusie van elke zak dient onder zwaartekracht en binnen 2 uur na ontdooiing plaats te vinden, met inbegrip van onderbrekingen tijdens de infusie, voor een maximaal behoud van levensvatbaarheid van het product.
- De maximale infusiesnelheid bedraagt 5 ml/kg/uur en de inhoud van elke zak moet binnen ongeveer 30 minuten via infusie worden toegediend.
- Wanneer meer dan één zak met Libmeldy nodig is, mag per uur slechts één zak met product via infusie worden toegediend.
- Patiënten die niet eerder aan DMSO zijn blootgesteld, moeten nauwlettend worden geobserveerd. Vitale functies (bloeddruk, hartslag en zuurstofverzadiging) en het optreden van symptomen moeten tot 3 uur na de infusie worden gecontroleerd.
- Spoel na afloop van de infusie al het in de infuuszak achtergebleven Libmeldy en bijbehorende slangen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk cellen via infusie aan de patiënt worden toegediend. Het infusievolume moet zorgvuldig worden bepaald aan de hand van de leeftijd en het gewicht van de patiënt.

### Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het geneesmiddel

- Libmeldy bevat genetisch gemodificeerde humane cellen. Op ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal zijn de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong van toepassing.
- Alle materialen die met Libmeldy in contact zijn geweest (vast en vloeibaar afval), moeten als potentieel besmettelijk afval worden verwerkt en verwijderd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

### Accidentele blootstelling

- Accidentele blootstelling aan Libmeldy moet worden vermeden. Bij accidentele blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materialen van menselijke oorsprong in acht worden genomen, waaronder het wassen van de besmette huid en verwijdering van besmette kleding. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Libmeldy moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.