

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde om enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) er en genterapi som inneholder en autolog CD34⁺ celleberiket populasjon som inneholder hematopoietiske stamme- og progenitorceller (HSPC) transduert *ex vivo* med en lentiviral vektor som koder det humane arylsulfatase A (ARSA)-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Legemidlet består av én eller flere infusjonsposer som inneholder en dispersjon av 2-10 x10⁶ celler/ml suspendert i en cryopreserveringsløsning. Hver infusjonspose inneholder 10 til 20 ml Libmeldy.

Siden det totale antall celler og konsentrasjon av CD34⁺ celler varierer mellom enkelte pasientpartier, er kvantitativ informasjon om styrke (total levedyktig celle-konsentrasjon), volum av dispersjon og totalt antall av CD34⁺ celler per pose, og forsynt dose av det medisinske produktet beskrevet i Lot-informasjonsarket. Lot-informasjonsarket er inkludert med cryosenderen som brukes til å transportere Libmeldy.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette medisinske produktet inneholder 3,5 mg natrium per ml og 55 mg dimetylsulfoksid (DMSO) per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Dispersjonen er klar til lett grumsete, fargeløs til gul eller rosa.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Libmeldy er indisert for behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kjennetegnes av bialleliske mutasjoner i arylsulfatase A (ARSA)-genet som fører til en reduksjon av ARSA-enzymaktivitet:

- hos barn med sene infantile eller tidlige juvenile former, uten kliniske manifestasjoner av sykdommen,
- hos barn med den tidlige juvenile formen, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, som fortsatt har evne til å gå selvstendig og før starten av kognitiv svikt (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Libmeldy skal administreres på et kvalifisert behandlingssenter med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Det forventes at pasientene melder seg inn i et register, og blir fulgt opp i en langsiktig oppfølgingsstudie for å få en bedre forståelse av den langsiktige sikkerheten og effekten av Libmeldy.

Dosering

Dosen av Libmeldy som skal administreres er definert basert på pasientens vekt på infusjonstidspunktet.

Minimum anbefalt dose av Libmeldy er 3×10^6 CD34⁺ celler/kg. I kliniske studier har doser opp til 30×10^6 CD34⁺ celler/kg blitt administrert.

Maksimum volum av Libmeldy som skal administreres skal forbli < 20 % av pasientens anslåtte plasmavolum (se pkt. 4.4 og pkt. 6.6).

Libmeldy er tiltenkt til autolog bruk (se pkt. 4.4) og skal kun administreres én gang.

Benmargshøsting eller perifer blodmobilisering og aferese

De autologe CD34⁺ celler blir isolert fra benmarg (BM)-høsting eller mobilisert perifert blod (mPB). I tilfelle CD34⁺ celler blir isolert fra mPB, vil aferese- prosedyren(e) utføres etter mobilisering av perifert blod.

Beslutningen om å bruke BM eller mPB som kildematerialet for isolering av CD34⁺ celler er etter den behandelende legens skjønn, ved å ta hensyn til pasientens alder og vekt, kliniske tilstand og egnethet av venøs tilgang.

Generelt er mPB den foretrukne cellulære kilden for produksjon av Libmeldy siden det er mindre invasivt for pasienten.

BM vil likevel være den foretrukne cellekilden for spedbarn og barn med lavere kroppsvekt enn 7 kg, i tilfelle kontraindikasjon om å bruke vekstfaktorer/mobiliseringsmidler, og når venøs tilgang anses uegnet for ageresekateterplassering.

Avhengig av cellekildematerialet, må pasienten være i stand til å donere minimum $8-10 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg, nødvendig for produksjonen av Libmeldy (se tabell 1).

Hvis CD34⁺ celler er isolert fra BM, når det er mulig, skal minimumsmengden CD34⁺ celler tas i en enkelt BM-høstingsprosedyre. Før denne prosedyren brukes det vanligvis en innledende beinmargspirat for å utføre en test av celletall som gjør det mulig å beregne det totale volumet av BM som vil være nødvendig for å oppnå tilstrekkelig antall celler for produksjon av legemiddel (se pkt. 5.1).

Hvis CD34⁺ celler er isolert fra mPB, kan minimumsantallet CD34⁺ celler oppnås ved bruk av én eller flere sykluser med aferese.

Tabell 1 Antall CD34⁺ celler som er nødvendig for produksjon av Libmeldy avhengig av cellekilden (antall celler uttrykt som 10^6 CD34⁺ celler/kg)

Cellekilde	Minimumsantall	Optimalt område
BM	10	20-40
mPB	8	20-30

Hvis minimumsdosen av Libmeldy etter legemiddelproduksjon på 3×10^6 CD34⁺ celler/kg ikke oppnås, kan pasienten gjennomgå ytterligere benmarghøsting eller ytterligere mobiliseringsprotokoll med én eller flere sykluser med aferese, for å få flere celler for ytterligere produksjon (se *Mobilisering og aferese* i pkt. 5.1).

En back-up-samling av HSPC som inneholder minst 2×10^6 CD34⁺ celler/kg kreves også for bruk som akuttbehandling skulle kvaliteten av Libmeldy forringes etter oppstart av myeloablativ kondisjonering

og før Libmeldy-infusjon, svikt i primær poding eller langvarig benmargsaplasi etter behandling med Libmeldy (se pkt. 4.4).

Disse cellene må bli tatt fra pasienten ved tidspunktet for BM-høsting eller mPB-aferease og være cryopreservert i henhold til institusjonens prosedyrer før myeloablative kondisjonering.

Perifer blodmobilisering

Når en beslutning er tatt om å bruke mPB som kildematerialet, kreves det at pasienter gjennomgår HSPC-mobilisering med granulocytstkoloni-stimuleringsfaktor (G-CSF) med eller uten pleriksafor etterfulgt av aferease for å få CD34⁺ stamceller for medisinsk produksjon (se pkt. 5.1 for en beskrivelse for mobiliseringsregimet brukt i kliniske studier).

Anbefalt forbehandlingskondisjonering

Den behandelende legen skal bekrefte at administrasjon av autolog HSPC-genterapi er klinisk egnet for pasienten før myeloablative kondisjonering initieres (se pkt. 4.4).

En myeloablative kondisjonering kreves før infusjon av Libmeldy for å effektivt fremme poding av genmodifiserte autologe CD34⁺ celler (se pkt. 5.1 for en beskrivelse av det myeloablative regimet brukt i kliniske studier).

Busulfan er det anbefalte kondisjoneringslegemidlet.

Myeloablative kondisjonering må ikke starte før det fullstendige settet med infusjonspose(r) som utgjør dosen av Libmeldy er blitt mottatt og lagret på det kvalifiserte behandlingssentret, og tilgjengeligheten av back-up-samlingen er bekreftet.

Samtidig med det kondisjonerende regimet, og før behandling med Libmeldy, anbefales det at pasientene mottar profylakse for veno-okklusiv sykdom (VOD) og relaterte endoteliale skadekomplikasjoner, dvs. transplanteringsforbundet trombotisk mikroangiopati (TA-TMA) eller atypiske hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) i tråd med lokale retningslinjer.

Avhengig av administrert myeloablative kondisjoneringsregimet, bør profylakse for anfall også vurderes. Fenytoin anbefales ikke siden det kan øke busulfanklaring.

Profylaktisk og empirisk bruk av anti-infektiver (bakteriell, fungal, viral) bør vurderes for forebygging og behandling av infeksjoner spesielt i løpet av nøytropenperioden som etterfølger kondisjonering.

Rutinemessig kontroll av de mest vanlige virusene utsatt for gjenaktivering anbefales som ifølge lokale retningslinjer. Infeksjonskontrolltiltak og isolasjonsprosedyrer bør benyttes under sykehusinnleggelsen i henhold til lokale standarder.

Pre-medisering

Det anbefales at pre-medisering med intravenøs klorfeniramin (0,25 mg/kg, maks. dose 10 mg) eller et tilsvarende legemiddel administreres 15-30 minutter før infusjonen av Libmeldy for å redusere muligheten for en allergisk reaksjon på infusjonen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Libmeldy har ikke blitt undersøkt hos pasienter > 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Libmeldy har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter bør bli vurdert for nedsatt nyrefunksjon for å sikre at administrasjon av autolog HSPC-genterapi er egnet. Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Libmeldy har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør bli vurdert for nedsatt leverfunksjon for å sikre at administrasjon av autolog HSPC-genterapi er egnet. Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten av Libmeldy har ennå ikke blitt fastslått hos pasienter med den sene juvenil-formen av sykdommen (dvs. med et typisk utbrudd etter 7 år). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Libmeldy er kun for intravenøs infusjon (se pkt. 6.6 for informasjon om administrasjonsprosessen).

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller. Helsepersonell må derfor ta nødvendige forholdsregler (bruke hansker, verneklær og vernebriller) for å unngå en potensiell overføring av smittsomme sykdommer når de håndterer produktet.

For instruksjoner om klargjøring, utilsiktet eksponering og destruksjon av Libmeldy, se pkt. 6.6.

Forberedelse for infusjon

Før Libmeldy-infusjon må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den grunnleggende, unike pasientinformasjonen på infusjonsposeetiketten(e) og det medfølgende lot-informasjonsarket. Tidspunktet for tining og infusjon av Libmeldy skal koordineres. Infusjonsstarttiden skal bekreftes på forhånd og justeres for tining slik at Libmeldy er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar. For å opprettholde produktets levedyktighet anbefales det at så snart tining er fullført skal Libmeldy administreres umiddelbart. Administrasjon må fullføres innen 2 timer etter tidspunktet for tining.

Administrasjon

Administrer produktet som en intravenøs infusjon via et sentralvenekateter. Når mer enn én pose av Libmeldy er nødvendig skal kun én pose av legemidlet infuseres per time. Hver pose skal infuseres med en infusjonshastighet som ikke overstiger 5 ml/kg/t, innen omtrent 30 minutter. Det anbefalte administrasjonssettet består av et blodoverføringssett utstyrt med et 200 µm filter (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere behandling med hematopoietisk stamcellegenterapi.

Kontraindikasjoner til mobiliseringen og de myeloablative legemidlene må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene til cellebaserte avanserte legemiddelbehandlingsprodukter må gjelde. For å sikre sporbarhet skal navnet på produktet, batchnummeret og navnet på den behandlede pasienten oppbevares i en periode på 30 år.

Autolog bruk

Libmeldy er kun tiltenkt til autolog bruk og skal under ingen omstendigheter administreres til andre pasienter. Ikke infuser Libmeldy hvis informasjonen på produktetikettene og lot-informasjonsarket ikke samsvarer med pasientens identitet.

Raskt progressiv fase av sykdommen

Behandling med Libmeldy bør foretas før sykdommen går inn i sin raske progressive fase. Kvalifisering for behandling med Libmeldy skal først bli vurdert av behandlende lege via fullstendig nevrologisk undersøkelse, motorisk funksjonsvurdering og nevrokognitiv vurdering, som egnet for pasientens alder.

Før oppstart av celleinnhøstingen må behandlende lege sørge for at pasienten ikke har blitt klinisk forringet. Deretter, før oppstart av kondisjonering, skal den behandlende legen sikre at administrasjon av autolog HSPC-genterapi er klinisk egnet for pasienten, og at behandling med Libmeldy fremdeles er indisert.

Mobilisering og myeloablative kondisjoningslegemidler

Advarsler og forsiktighetsregler for mobilseringen og myeloablative kondisjoningslegemidler må vurderes.

Sentralt venøst kateter (CVC)-komplikasjoner inkludert infeksjoner og tromboser

Infeksjoner forbundet med bruken av CVC har blitt rapportert i kliniske studier og det er fare for trombose knyttet til CVC. Pasienter bør overvåkes nøye for potensielle infeksjoner og kateter-relaterte hendelser.

Overfølsomhet og infusjonsrelaterte reaksjoner

Dimetylsulfoksid (DMSO), et av virkestoffene i Libmeldy, er kjent for å muligens føre til anafylaktiske reaksjoner etter parenteral administrasjon. Pasienter som ikke tidligere er eksponert for DMSO skal observeres nøye. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens og oksygenmetning) og forekomsten av symptomer som skal overvåkes før starten på infusjonen, omtrent hvert tiende minutt under infusjonen og hver time, i 3 timer, etter infusjonen.

Når det er behov for mer enn én pose med Libmeldy, bør det sikres at volumet av legemidlet som skal infunderes før infusjon er kompatibelt med den anbefalte grensen for DMSO, dvs. at det totale volumet av DMSO som administreres skal forbli < 1 % av pasientens antatte plasmavolum.

Maksimum volum av Libmeldy som skal administreres skal derfor være < 20 % av pasientens anslåtte plasmavolum (se pkt. 6.6).

I tillegg, når mer enn én pose av Libmeldy er nødvendig, skal kun én pose av legemidlet induseres per time.

Podingssvikt

I kliniske studier mislyktes ingen pasienter å pøde benmarg, som målt ved nøytrofiltall i perifert blod. Svikt av nøytrofil poding er en kortsiktig, men potensielt betydningsfull risiko, definert som unnlattelse av å få et absolutt nøytrofiltall (ANC) > 500 celler/ μ l forbundet med ingen bevis på benmarggjenoppretting (dvs. hypocellulær marg) ved dag 60 etter Libmeldy-infusjon. Ved podingssvikt skal de ikke-transduserte back-up-stamcellene infuseres i henhold til gjeldende regler (se pkt. 4.2).

Langvarig cytopeni

Pasienter kan vise alvorlige cytopenier, inkludert alvorlig nøytropeni [definert som absolutt nøytrofiltall (ANC) < 500/ μ l] og langvarig trombocytopeni i flere uker etter myeloablative kondisjonering og Libmeldy-infusjon. I kliniske studier ble hematologisk bedring etter kondisjonering med busulfan vanligvis sett fire til fem uker fra dagen for infusjon av Libmeldy. I den kliniske studien med cryopreservert (kommersiell) formulering, oppstod nøytrofil poding etter en median (min, maks.) av 36,5 (31-40) dager etter genterapi. Pasienter skal derfor overvåkes for tegn og symptomer på cytopeni i minst 6 uker etter infusjon.

Røde blodceller skal overvåkes i henhold til medisinsk vurdering til poding i disse cellene og bedring er oppnådd. Støttende transfusjon av røde blodceller og blodplater skal gis i henhold til medisinsk vurdering og institusjonell praksis. Beregning av blodcelletall og andre egnede tester må straks vurderes når det oppstår kliniske symptomer som tyder på anemi.

Hvis cytopeni fortsetter utover seks til sju uker til tross for bruk av granulocyt-mobiliserende legemidler, skal de ikke-transduserte back-up-stamcellene infuseres. Hvis cytopeni vedvarer til tross for infusjon av ikke-transduserte back-up-stamceller, bør alternative behandlinger vurderes.

Forsinket poding av blodplater

Blodplatepoding er definert som de første 3 påfølgende dagene med blodplateverdier $\geq 20 \times 10^9/l$ innhentet på ulike dager etter Libmeldy-infusjon, uten administrasjon av blodplatetransfusjoner i 7 dager umiddelbart forut for og i løpet av evalueringsperioden (opptil 60 dager etter genterapi). Under den kliniske utviklingen rapporterte 4/35 pasienter (11,4 %) forsinket blodplatepoding (median: 73,5 dager, verdiområde 65-109 dager) som ikke ble korrelert med en økt forekomst av blødning. Som en del av standardpleien/profylaksen, fikk alle pasienter i det integrerte sikkerhetssettet (N=29) transfusjonstøtte med blodplater. Blodplatetall skal overvåkes i henhold til medisinsk vurdering inntil poding av blodplater og bedring er oppnådd. Støttende blodplatetransfusjon skal gis i henhold til medisinsk vurdering og institusjonell praksis.

Metabolisk acidose

Før en behandling med Libmeldy bør tilstedeværelsen av renal tubulær acidose vurderes sammen med risikoer for kondisjoneringslegemidlet og risikoer for genterapiprosedyre, som kan bidra til utviklingen av metabolisk acidose. Syrebasestatus skal overvåkes gjennom hele kondisjoneringen og til pasienten ikke lenger er under metabolisk stress. Den behandelende legen skal vurdere natriumbikarbonatstatning sammen med eventuell annen nødvendig behandling og bør sikte på å korrigere eventuell(e) samtidig(e) bivirkning(er) som kan bidra til metabolisk acidose.

Overføring av et smittestoff

Selv om Libmeldy er testet for sterilitet og mycoplasma ved utgivelse, finnes det en liten risiko for overføring av smittsomme stoffer. Helsepersonell som administrerer Libmeldy bør derfor overvåke pasienten for tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling og behandle på en egnet måte, om nødvendig.

Overvåking av skjoldbruskkjertelen

Midlertidige økninger i skjoldbruskkjertelstimulerende hormon (TSH), fri T4 (FT4; tyroksin) og fri T3 (FT3; tri-iodotyronin) ble observert hos noen pasienter i løpet av kliniske studier. Tatt i betraktning at skjoldbruskkjertelsykdommer potensielt kan være maskert av kritisk sykdom eller indusert av samtidige legemidler, bør pasienter vurderes for skjoldbruskkjertelfunksjon og -struktur før behandling med Libmeldy. Skjoldbruskkjertelfunksjon og -struktur bør også overvåkes på kort sikt etter behandling, og etter behov deretter.

Fare for innsettende onkogenese

Det er en teoretisk risiko for leukemi eller lymfom etter behandling med Libmeldy. I tilfelle leukemi eller lymfom blir detektert i noen som helst pasient som mottok Libmeldy, skal det samles inn blodprøver for integreringsstedanalyse.

Anti-ARSA-antistoffer

Under kliniske utvikling, ble anti-ARSA-antistoffer (AAA) rapportert hos 5 pasienter. Titere var generelt lave og løste seg spontant eller etter behandling med rituksimab (se pkt. 4.8). Ingen påvirkning av klinisk effekt eller sikkerhetsresultater ble observert. Overvåking av AAA anbefales før behandling, mellom 1 og 2 måneder etter genterapi, og deretter ved 6 måneder, 1 år, 3 år, 5 år, 7 år, 9 år, 12 år og 15 år etter behandling. I tilfeller av sykdomsutbrudd eller betydelig sykdomsprogresjon, anbefales ekstra AAA monitorering.

Serologisk testing

Libmeldy har ikke blitt undersøkt hos pasienter med hiv-1, hiv-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV eller mycoplasma-infeksjon.

Alle pasienter skal testes for hiv-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV og mycoplasma før mobilisering eller benmarghøsting for å sikre aksept av cellekildematerialet for Libmeldy-produksjon.

Anti-retroviral bruk

Pasienter skal ikke ta antiretrovirale legemidler fra minst én måned før mobilisering og/eller benmarghøsting til minst 7 dager etter Libmeldy-infusjon (se pkt. 4,5). Hvis en pasient trenger anti-retroviraler etter eksponering for hiv/HTLV, skal oppstart av Libmeldy-behandling utsettes til en hiv/HTLV western blot- og virusmengde-analyse har blitt utført 6 måneder etter eksponering.

Interferens med hiv-testing

Pasienter som har fått Libmeldy vil sannsynligvis teste positivt ved polymerasekjedereaksjons-analyser (PCR) for hiv på grunn av LVV-provirusinnsetting som resulterer i en falsk positiv test for hiv. Derfor skal pasienter som har fått Libmeldy ikke bli undersøkt for hiv-infeksjon ved bruk av en PCR-basert analyse.

Blod-, organ-, vev- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Libmeldy skal ikke på noe tidspunkt i fremtiden donere blod, organer, vev eller celler for transplantasjon. Denne informasjonen finner du i pasientvarslingskortet som skal gis til pasienten etter behandling.

Etter Libmeldy-administrasjon

Etter infusjonen skal standard prosedyrer for pasientadministrasjon etter HSC-transplantasjon følges. Immunoglobulin G skal opprettholdes over 5 g/l for å forhindre mulige sene infeksjoner (som forekommer senere enn 100 dager etter behandling) knyttet til alvorlige hypogammaglobinami som følge av aferese/benmarghøsting og kondisjonering. Alle blodprodukter som kreves innen de første 3 månedene etter Libmeldy-infusjon bør bestråles.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 35 - 560 mg natrium per dose som tilsvarer 2 til 28 % av WHO-anbefalt maksimalt daglig inntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Libmeldys natur er slik at ingen farmakokinetiske interaksjoner forventes med andre legemidler.

Pasienter skal ikke ta anti-retrovirale legemidler fra minst én måned før mobilisering og/eller benmarghøsting til minst 7 dager etter Libmeldy-infusjon (se pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Sikkerheten til immunisering med levende virusvaksiner under eller etter Libmeldy-behandling er ikke blitt undersøkt. Vaksinasjon med levende virus-vaksiner anbefales ikke i løpet av de 6 ukene forut for starten av myeloablativ kondisjonering, og til hematologiske bedring etter behandling med Libmeldy.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Siden Libmeldy ikke er beregnet til bruk hos voksne, er humane data om bruk under graviditet eller amming og undersøkelser av forplantning hos dyr ikke tilgjengelig.

Med hensyn til fertilitet, se preparatomtalen til de myeloablative kondisjoneringsproduktet. Vær oppmerksom på at den behandlende legen må informere pasientens foreldre/omsorgspersoner om alternativer for cryopreservering av spermatogoniale stamceller eller eggstokkvev.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Libmeldy har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Effekten av mobiliseringsmidlet og det myeloablative kondisjoningsmidlet på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner må vurderes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerheten til Libmeldy ble vurdert hos 35 pasienter med MLD. Median varighet av oppfølging i det integrerte settet med sikkerhetsdata, som inkluderte 29 pasienter behandlet med den ferske (eksperimentelle) formuleringen var 4,51 år (verdiområde: 0,64 til 8,85 år). Tre pasienter døde og ialt 26 pasienter forble i oppfølgingsfasen. Median oppfølgingstid hos de 6 pasientene behandlet med cryopreservert (kommersiell) formulering var 0,87 år (verdiområde: 0,0 til 1,47 år). Alle disse forble i oppfølgingsfasen (se pkt. 5.1). På grunn av den lille pasientgruppen gir ikke bivirkninger i tabellen nedenfor et fullstendig perspektiv av naturen og hyppigheten av disse hendelsene.

Behandling med Libmeldy blir innledet av medisinske intervensjoner, nemlig hematopoietisk stamcelleinnsamling gjennom benmarghøsting eller perifer blodmobilisering med G-CSF med eller uten pleriksafor etterfulgt av aferese, og myeloablative kondisjonering (fortrinnsvis med busulfan) som har sine egne risikoer. Ved vurdering av sikkerheten av en behandling med Libmeldy, bør sikkerhetsprofilen og produktinformasjonen av legemidlene som brukes for mobilisering av perifert blod og myeloablative kondisjonering vurderes, i tillegg til risikoene knyttet til genterapien.

Tabulert liste med bivirkningsreaksjoner

Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRA-systemorganklasse og etter frekvens. Frekvenser defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), og vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$).

Tabell 1 Bivirkninger knyttet til Libmeldy

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Antistofftest positiv (Anti-ARSA-antistoff)	

Tabell 2 Bivirkninger potensielt knyttet til myeloablative kondisjonering*

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Cytomegalovirus viraemi, pneumoni, stafylokokkal infeksjon, urinveisinfeksjon, viral infeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøyropeni, Nøyropeni	Anemi, trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Metabolisk acidose	Væskeoverbelastning
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer		Hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning, orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt, oppkast	Ascites, diaré, Gastrointestinal blødning, kvalme

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatomegaly, veno-okklusiv leversykdom	Hypertransaminasami
Hud-og underhudssykdommer		Hudeksfoliasjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter, bensmerter
Sykdommer i nyre og urinveier		Oliguri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ovariesvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi
Undersøkelser		Alaninaminotransferase økt, aspartataminotransferase økt, aspergillus- test positiv

* Basert på 29 pasienter som har gjennomgått myeloablative kondisjonering med busulfan i det integrerte datasettet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilstedeværelse av anti-ARSA-antistoffer

Fem av 35 pasienter testet positivt for anti-ARSA-antistoffer (AAA) på ulike tidspunkter etter behandling og hadde hendelsen "antistoff-test positiv/Tilstedeværelse av antistoffer mot arylsulfatase A" rapportert av utprøveren.

Antibody-titere var generelt lave og løste seg enten spontant eller etter en kort kur med rituksimab. Hos alle pasienter med positive AAA-testresultater ble ingen negative virkninger observert i etterbehandling ARSA-aktiviteten av perifert blod eller benmargcelle-underpopulasjoner eller i ARSA-aktiviteten i cerebrospinalvæsken.

Pasienter som behandles med Libmeldy bør overvåkes regelmessig for AAA (se pkt. 4.4).

Benmarghøsting og perifert blodmobilisering og aferese

Under de kliniske studiene var sikkerhetsprofilen til BM-høsting og mobilisering/aferese i samsvar med den kjente sikkerheten og toleransen av begge prosedyrene og SmPC av mobiliseringsmidler (G-CSF og pleriksafor).

Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert som potensielt kan være relatert til BM-høsting innenfor verdiområdet av BM-volumer høstet (median volum var 35,5 ml/kg; verdiområdet: 15,1-56,4 ml/kg). I det integrerte sikkerhetssettet (n=29), fikk én pasient bensmerter, som ble kvalifisert som en grad 2 bivirkning og ansett som knyttet til BM- høstingsprosedyren, men som ikke var relatert til volumet høstet.

Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert som potensielt kunne være relatert til mobilisering og aferese og ingen av pasienter som gjennomgikk mobilisering opplevd bivirkninger i forbehandlingsfasen som kunne ha vært knyttet til mobiliseringsmidlene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet oppført i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelige data fra kliniske studier vedrørende overdosering av Libmeldy.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Libmeldy er en *ex vivo* genetisk modifisert autolog CD34⁺ hematopoietisk stam- og progenitorcelle (HSPC) genterapi. Autologe CD34⁺ HSPC-er samles inn fra pasientens benmarg (BM)-høsting eller fra mobilisert perifert blod (mPB) og transdusert med en lentiviral vektor (ARSA LVV), som setter inn én eller flere kopier av den humane ARSA komplementære deoksyribonukleinsyren (cDNA) i cellens genom, slik at genetisk modifiserte celler blir i stand til å uttrykke det funksjonelle ARSA-enzymet. Når administrert til pasienten etter administrasjon av et myeloablativt kondisjoningsregimet, poder de genetisk modifiserte cellene seg og kan gjenbefolke den hematopoietiske delen. En underpopulasjon av de infuserte HSPC-ene og/eller deres myeloide etterkommere kan migrere over blodhjernebarrieren til hjernen og pode som sentralnervesystem (CNS)-beboende microgli og perivaskulære CNS-makrofager i tillegg til endonevralske makrofager i det perifere nervesystemet (PNS). Disse genetisk modifiserte cellene kan produsere og utskille det funksjonelle ARSA-enzymet som kan tas opp av de omliggende cellene, en prosess kjent som kryss-tilkobling, og brukes til å bryte ned, eller forhindre oppbygging av skadelige sulfatider. Etter en vellykket og stabil poding hos pasienten, er effektene av legemidlet forventet å være vedvarende.

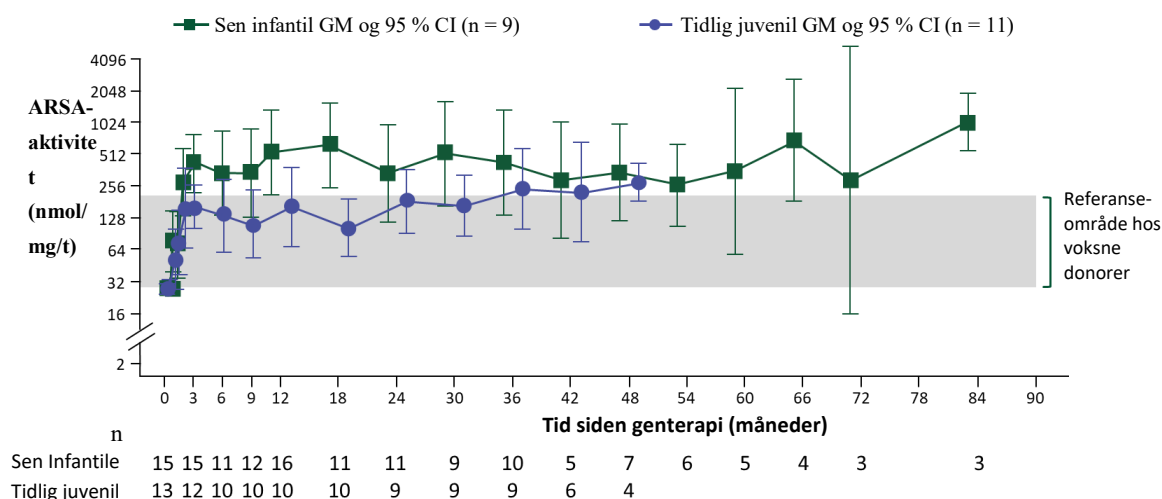
Farmakodynamiske effekter

Varig og stabil perifer poding av genetisk modifiserte celler ble observert fra 1 måned etter Libmeldy-administrasjon hos alle evaluerbare pasienter. Et vedvarende vektortall (VCN) ble også observert i CD34⁺ celler isolert fra benmargen gjennom hele oppfølgingsperioden. Disse biologiske funnene viser en vedvarende multiavstammingspoding av gen-korrigerte celler, noe som er avgjørende for å støtte den langsiktige produksjonen av ARSA og resulterende langsiktig klinisk nytte.

Ved År 1 etter behandling var andelen av BM-avlede kolonier som gir ly til LVV-genomet (%LV⁺) hos den generelle behandlede populasjonen 54,8 % (verdiområde: 20,0 % til 100 %, [N=23]). Andelen av BM-avlede kolonier som gir ly til LVV genomet (%LV⁺) var ved År 5 45,0 % (verdiområde: 18,8 % til 90,6 % [n=6, 4 sen infantil (LI) og 2 tidlig juvenil (EJ)]) som tyder på stabil poding over tid hos den behandlede populasjonen.

Rekonstitusjon av ARSA-aktivitet i det hematopoietiske systemet ble observert hos alle MLD-pasienter behandlet med en progressiv rekonstituering av ARSA-nivåer i periferisk blodmononukleære celler (PBMC-er) som nådde verdier innenfor det normale referanseområdet innen 3 måneder etter behandling, og forble stabile innenfor eller over det normale verdiområdet gjennom hele oppfølgingen (se figur 1).

Figur 1 ARSA-aktivitet i PBMC-er over tid (geometrisk middelværdi og 95 % CI-er), av sykdomsundertype (integrert effektsett; N=29)



Merk: Verdier < LLQ er tilregnet ved LLQ. LLQ er 25,79 nmol/mg/t. GM-er og 95 % CI-er vises der det er minst 3 pasienter med ikke-manglende data. ARSA: arylsulfatase A; CI: konfidensintervall; GM: geometriske middelværdi; LLQ: nedre grense for kvantifisering; PBMC-er: perifere mononukleære blodceller.

ARSA-aktivitet ble også målt i cerebrospinalvæske (CSF) som en erstatningsdel av metabolsk korrigering i hjernen. ARSA-aktiviteten i CSF gikk fra udetekterbar ved baselinje til detekterbar hos alle evaluerbare pasienter ved Måned 6 etter behandling og nådde referanseområde nivåverdier ved År 1 etter behandling. Deretter forble sentral rekonstituering av enzymaktiviteten til ARSA stabil innenfor referanseområdet.

Klinisk effektivitet

Klinisk effekt var basert på integrert analyse av resultatene fra 29 tidlig-debut MLD-pasienter behandlet med Libmeldy forberedt som en fersk (ikke-cryopreservert) formulering. Disse resultatene ble generert hos tjue (20) pasienter som ble behandlet i Registrational Study (studie 201222 - en åpen, ikke-randomisert, enarmet klinisk sikkerhets- og effektstudie) med en median varighet av oppfølging av etterbehandling på 4,0 år (verdiområde: 0,6 til 7,5 år) og ni (9) pasienter behandlet i forbindelse med tre programmer med utvidet tilgang med en gjennomsnittlig oppfølging på 1,5 år (verdiområde: 0,99 år til 2,72 år).

I tillegg er innledende resultater fra 9 pasienter behandlet i en ytterligere studie med den kommersielle (cryopreserverte) formuleringen av Libmeldy (studie 205756) oppsummert nedenfor.

MLD-sykdomsspektrumet kan vise seg i en rekke kliniske former, hovedsakelig basert på alderen av de første symptomene på sykdommen. Pre-symptomatisk sen infantil (LI) eller tidlig juvenil (EJ) MLD-pasienter og tidlig symptomatisk EJ MLD-pasienter med bialleliske mutasjoner i ARSA-genet som fører til en reduksjon av ARSA-enzymaktiviteten ble inkludert i den kliniske utviklingen av Libmeldy. 'Bialleliske mutasjoner som fører til en reduksjon av ARSA-enzymaktivitet henviser til mutasjoner som fører til delvis eller total forstyrrelse av ARSA-enzymaktiviteten og resulterer i akkumulasjon av sulfatider. Disse bialleliske mutasjonene ekskluderer vanlige nøytrale mutasjoner beskrevet i forbindelse med ARSA pseudo-mangel alleler.

Pasienter og sykdomsegenskaper

MLD-formene (varianter) ble definert av tilstedeværelsen av følgende kriterier under den kliniske utviklingen:

- Sen infantil (LI): alder ved begynnelsen av symptomer i de eldre søsken(ene) \leq 30 måneder og/eller 2 null (0) mutante ARSA-alleler og/eller perifer neuropati på electroneurografi (ENG)-studie.

- Tidlig juvenil (EJ): alder ved symptomstart (hos pasienten eller hos pasientens eldre søsken) mellom 30 måneder og før 7 år, og/eller 1 null (0) og 1 gjenværende (R) mutant(e) ARSA-allele(r) og/eller perifer neuropati i ENG-studien.

I den ovenstående definisjonen henviser null (0) eller rester av (R)-alleler til enten kjente eller nye mutasjoner.

Den symptomatiske statusen til pasientene ble definert som følger:

- Pre-symptomatisk: Ved tidspunktet for deltakelse i kliniske studier var LI- eller EJ-pasienter uten neurologisk svekkelse (sykdomsrelaterte symptomer), med eller uten tegn på sykdommen som avdekkes under instrumentelle evalueringer, dvs. electroneurografisk studie (ENG) og magnetisk resonansavbildning (MR) av hjernen.

Basert på en analyse av baselinje-egenskaper av pre-symptomatiske LI- og EJ-pasienter behandlet i løpet av det kliniske utviklingsprogrammet, ble definisjonen av pre-symptomatisk status ytterligere videreutviklet for å maksimere behandlingsfordelen.

Ved å ta analyseresultatene i betraktning, bør behandling med Libmeldy av en pre-symptomatisk pasient vurderes:

- For en pasient med LI-formen av sykdommen, i fravær av en forsinkelse med hensyn til å stå selvstendig, eller en forsinkelse med hensyn til selvstendig gange, forbundet med unormale tegn ved neurologisk evaluering.
- For en pasient med EJ-formen av sykdommen, i fravær av neurologiske tegn eller symptomer på sykdommen som resulterer i kognitiv, motor-, eller atferdsmessige funksjonssvikt eller regresjon (underbygget av neurologisk undersøkelse, vurdering av grovmotorisk funksjon og/eller aldersegnete nevropsykologiske tester).
- Tidlig symptomatisk: Ved tidspunktet for deltakelse i kliniske studier oppfylte tidlig symptomatiske EJ-pasienter de følgende to kriteriene: intelligens kvotient (IQ) ≥ 70 og evnen til å gå selvstendig i ≥ 10 skritt.

Basert på analyse av klinisk relevante fordeler på motor- og kognitive funksjoner ble effektiviteten kun målt hos pasienter behandlet før kognitiv forringelse på et tidspunkt da de fortsatt var i stand til å gå selvstendig.

Disse resultatene tatt i betraktning bør behandling med Libmeldy av en pasient med en tidlig-symptomatisk EJ-form av sykdommen vurderes:

- Hvis denne pasienten er i stand til å gå selvstendig som betyr at pasientens GMFC-MLD-skåring er ≤ 1 , og
- Hvis pasientens kognitive funksjon ikke har begynt å bli redusert, som betyr at pasientens IQ er ≥ 85 .

Ved tidspunktet for deltakelse i kliniske studier, av de 29 tidlig-debut MLD-pasientene, var 20 pre-symptomatiske og 9 var tidlig symptomatiske, 16 hadde en diagnose på LI MLD og 13 hadde diagnosen EJ MLD. Alle LI-studiepasienter og noen EJ-pasienter ble identifisert etter at en eldre søsken hadde utviklet symptomer og fått en MLD-diagnose, som foranlediget testing hos andre familiemedlemmer.

Tabell 3 Oppsummering av demografiske egenskaper ved symptomatisk status ved tidspunktet for genterapi og etter sykdomsundertype (integreert effektsett)

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

Benmarghøsting

Under den kliniske utviklingen, ble volumet av innsamlet BM justert for hver pasient. Median BM-volum innsamlet var 35 ml/kg (verdiområde 15 - 56 ml/kg), uten noen relaterte sikkerhetshendelser.

Mobilisering og aferese

Under den kliniske utviklingen ble alle (ti) pasienter som det har blitt besluttet å bruke mPB som kildemateriale for, administrert G-CSF (10-12,5 µg/kg/dag) for å mobilisere CD34⁺ celler før aferese- prosedyren. Fra Dag 3 av G-CSF-administrasjon ble et ekstra mobiliseringsmiddel, pleriksafor, gitt én gang daglig (0,24 mg/kg, subkutant) hvis klinisk indikert avhengig av de hvite blodcellene og CD34⁺ celletall i pasientens perifere blod. Aferese ble utført så snart som CD34⁺ celletallet nådde et tilstrekkelig nivå, i henhold til standardprosedyrer.

Hvis måltallet av innsamlede CD34⁺ celler til å produsere Libmeldy og for å skaffe back-up-transplantasjonen ikke ble nådd med et enkelt aferese, ble en prosedyre nr. 2 utført. For alle pasienter ble minimumsantallet på CD34⁺ celler for å produsere Libmeldy (8×10^6 CD34⁺ celler/kg) innsamlet med 1 mobiliseringssyklus og 1 eller 2 afereser.

Forbehandling ved kondisjonering

Alle pasienter fikk systemisk kondisjonering med busulfan før behandling med Libmeldy.

Tretten pasienter (45 %) ble behandlet med en under-myeloablativ kondisjonering (SMAC)-behandling, definert som et kumulativt AUC-mål på 67,200 µg*t/l. Seksten pasienter (55 %) ble behandlet med myeloablativ (MAC) kondisjoneringsregimet, definert som et kumulativt AUC-mål på 85,000 µg*t/l.

For SMAC-kondisjoneringsregimet, fikk pasienter totalt 14 doser av busulfan (i henhold til pasientens vekt), som en 2-timers IV-infusjon administrert hver 6. time fra Dag -4 til Dag -1.

Busulfanplasmanivåer ble overvåket ved farmakokinetisk prøvetaking og justert ved bruk av en måldose AUC på 4800 µg*t/l (verdiområde: 4200 til 5600 µg*t/l), som tilsvarer en forventet samlet AUC av 67 200 µg*t/l (verdiområde 58 800 til 78 400 µg*t/l). Gjennomsnittlig, kumulativ AUC hos pasienter som fikk SMAC-regimet var høyere enn forventet, men forble innen målområdet (geometrisk middelværdi 71 923,53 [95 CI: 68 751,04, 75 242,41]).

For MAC-kondisjoneringsregimet fikk pasienter kroppsoverflateområde-basert dosering av busulfan i henhold til pasientens alder (80 mg/m²/dose hvis ≤ 1 year; 120 mg/m²/dose hvis > 1 år) for totalt fire doser, administrert som en 3-timers IV-infusjon hver 20 til 24 timer fra Dag -4 til Dag -1. Busulfan-plasmanivåer ble overvåket med seriell farmakokinetisk prøvetaking og justert ved bruk av et totalt kumulativt AUC-mål på 85 000 µg*t/l (verdiområde: 76 500 til 93 500 µg*t/l).

Undergruppeanalyser av kondisjoneringsregimet dvs. sammenligning av undergruppene av pasienter som fikk MAC vs. SMAC-regimet, viste ikke merkbare forskjeller i nivået av transduert cellepoding eller i ARSA-enzymaktivitet (totalt PBMC-er og BM-avledede mononukleære celler). Dessuten ble sikkerhetsprofilen til begge regimene vist å være sammenlignbare.

Derfor er avgjørelsen om å bruke MAC- eller SMAC-regimet for forhåndsbehandlingskondisjonering etter den behandelende legens skjønn, tatt i betraktning pasientens kliniske egenskaper slik som, men ikke begrenset til, alder, leverfunksjon, prematuritet og trombofili.

Under klinisk utvikling var profylakse for veno-okklusiv sykdom (VOD) og relaterte endotelial skadekomplikasjoner nødvendig i henhold til sykehusets praksis med ursodeoksykolsyre eller defibrotid.

Libmeldy-administrasjon

Alle pasienter (N=29) ble administrert legemidlet med en gjennomsnittlig (min., maks.) celledose på $10,81 \times 10^6$ (4,2, 25,9) CD34⁺ celler/kg som en intravenøs infusjon.

Integrerte effektresultater (N=29)

De felles primære effektivitetsendepunktene var:

- Grovmotorfunksjonsmål (GMFM): En forbedring på > 10 % av den totale GMFM-skåringen i behandlede pasienter, når sammenlignet med GMFM-skåringer i den alderstilpassede, ubehandlet historisk kontroll MLD-populasjonen (dvs., TIGET naturlig historie [NHx]-studie), evaluert ved År 2 etter behandling (se tabell 5), og
- ARSA-aktivitet: En betydelig (≥ 2 SD) økning i gjenværende ARSA-aktivitet sammenlignet med forbehandlingsverdier, målt i perifere mononukleære celler (PBMC) ved År 2 etter behandling (se farmakodynamiske virkninger, figur 1 og tabell 6).

Tidlig-deput MLD-pasienter behandlet før utbrudd av åpenbare symptomer viste normal motorisk utvikling, stabilisering eller forsinkelse i progresjonshastigheten av motoriske vansker som målt av GMFM total skåring (%) (se tabell 5).

Ved bruk av en ANCOVA-modell justert for alder ved GMFM-vurderingen og behandlingen, var gjennomsnittsforskjellen mellom behandlede pre-symptomatiske LI-pasienter og alderssamsvarte ubehandlede LI-pasienter fra NHx-studien 71,0 % ved År 2 og 79,8 % ved År 3. På samme måte var gjennomsnittsforskjellen mellom behandlede pre-symptomatiske EJ-pasienter og alderssamsvarte ubehandlede EJ-pasienter 52,4 % ved År 2 og 74,9 % ved År 3. Disse behandlingsforskjellene var statistisk signifikant ($p \leq 0,008$) til fordel for Libmeldy.

Selv om ikke statistisk signifikant, ble en tydelig forskjell i GMFM-totalskåring også observert mellom tidlig symptomatiske EJ-pasienter og alderssamsvarte ubehandlede EJ-pasienter (28,7 % ved År 2; $p=0,350$ og 43,9 % ved År 3; $p=0,054$).

Tabell 4 GMFM-totalskåring (%) ved År 2 og År 3 i pre-symptomatiske og tidlig-symptomatiske pasienter (sene infantile og tidlig juvenile undergrupper) sammenlignet med alderstilpasset naturlige historiedata (integrert effektsett).

	Justert gjennomsnittlig GMFM-totalskåring		Gjennomsnittlig behandlingsforskjell i GMFM-totalskåring mellom behandlede pasienter og alderstilpassede ubehandlede pasienter med naturlig historie	
	Behandlede pasienter	Ubehandlede pasienter med naturlig historie		
Pre-symptomatiske pasienter	Sen infantil			
	År 2 *	79,5 % (n=10)	8,4 % (n=8)	71,0 % (95 % CI: 60,4 – 81,7) ; p < 0,001
	År 3	82,6 % (n=9)	2,8 % (n=9)	79,8 % (95 % CI: 66,2 – 93,3) ; p < 0,001
	Tidlig juvenil			
	År 2 *	96,7 % (n=4)	44,3 % (n=8)	52,4 % (95 % CI: 25,1 – 79,6) ; p=0,008
År 3	93,2 % (n=4)	18,2 (n=9)	74,9 % (95 % CI: 50,8 – 99,1) ; p < 0,001	
Tidlig Symptomatiske pasienter	Tidlig juvenil			
	År 2 *	60,7 % (n=6)	31,9 % (n=10)	28,7 % (95 % CI: -14,1 – 71,5) ; p=0,350
	År 3	59,8 % (n=6)	15,9 % (n=10)	43,9 % (95 % CI: 9,2 – 78,5) ; p=0,054

* Grovmotorfunksjonsmål ved to år etter behandling var et ko-primært endepunkt av den kliniske registrasjonale studien. Merk: Analyse av kovariansmodellen justering for behandling og alder. P-verdier er fra en tosidig 5 % hypotesetest med nullhypotese for 10 % forskjell. CI: konfidensintervall; EJ: tidlig juvenil; GMFM: grovmotorfunksjonsmåling; LI: sen infantil; MLD: metakromatisk leukodystrofi.

Nedbryting av grovmotorisk funksjon ble vurdert fra sykdomsutbrudd i EJ-pasienter som var tidlig-symptomatisk ved genterapi. Ved fire år etter sykdomsutbrudd var den estimerte andelen av pasienter som overlevde og opprettholdt bevegelse og evne til å sitte uten støtte (GMFC-MLD nivå 5 eller høyere) ble 62,5 % i den behandlede gruppen sammenlignet med 26,3 % i den ubehandlede gruppen, som representerer en forsinkelse i sykdomsutvikling etter behandling med Libmeldy.

En statistisk signifikant økning i ARSA-aktivitet i PBMC-er ble også observert År 2 etter behandling sammenlignet med forbehandlingsbaselinje i både pre-symptomatiske pasienter (20,0 gangers økning; $p < 0,001$) og tidlig symptomatiske pasienter (4,2- gangers økning; $p=0,004$) (Se tabell 6).

Tabell 5 ARSA-aktivitet målt i PBMC-er (geometrisk middelveidi) ved baselinje og År 2 etter behandling i pre-symptomatiske og tidlig-symptomatiske pasienter (integrert effekt angitt).

	Geometrisk middelveidi (% CVb) ARSA-aktivitet i PBMC-er		Ganger økning fra baselinje til År 2*
	Baselinje	År 2	
Pre-symptomatisk	26 923 (6,72) (n=19)	339 736 (270 85) (n=14)	20,0 (95 % CI: 9,0, 44,0) <0,001
Tidlig symptomatisk	26 025 (2,72) (n=9)	134 056 (55,94) (n=6)	4,2 (95 % CI: 1,6, 11,2) p=0,004

* Forhold i justerte midler fra en blandet modell gjentok målinger av data på den logaritmiske skalaen, som justerer for besøk, baselinje, baselinje* besøk, sykdomsundertype og sykdomsundertype* besøk

Et sekundært effektssluttpunkt for den integrerte effektanalysen var måling av IQ over 55 etter behandling med Libmeldy, terskelen for moderat mental utviklingshemning (DSM-IV) ved hjelp av

nevropsykologiske tester. Intelligenskvotient-/utviklingskvotient (IQ/DQ)-tiltak, dvs. kognitive- og språkevner, kompletterer resultater fra GMFM og gir ytterligere bevis for at høye nivåer av poding og enzymatisk rekonstituering oversetter til relevante behandlingseffekter på viktige symptomatiske elementer hos MLD-pasienter.

I LI-undergruppen (alle pre-symptomatiske på behandlingstidspunktet bortsett fra én), 12 av de 15 vurderte pasientene hadde en nokså konstant IQ/DQ, innenfor det normale området (IQ/DQ-skåring på 100 +/- SD av 15) gjennom hele oppfølgingen. Alle unntatt to av disse pasientene (en pre-symptomatic, en tidlig-symptomatisk) var over terskelen for alvorlig mental tilstand (IQ/DQ > 55) ved kronologisk alder hvor alle 14 ubehandlede NHx-pasienter med nevropsykologiske vurderinger viste tegn på alvorlig kognitiv svikt (dvs. IQ/DQ under 55 og nær 0).

Av de 10 overlevende EJ-pasientene viste alle 4 pre-symptomatiske pasientene og 4 av 6 tidlig-symptomatiske pasientene normal IQ/DQ gjennom hele oppfølgingen. I motsetning, viste 11 av 12 NHx-pasientene med nevropsykologisk vurderinger tegn på alvorlig kognitiv svikt under oppfølging.

På tidspunktet for den integrerte dataanalysen, dvs. ved en median oppfølgingstid på 3,035 år etter behandling (verdiområde 0,99 til 7,51), hadde ingen av de 16 pasientene i den behandlede LI-undergruppen, alle pre-symptomatiske på behandlingstidspunktet unntatt én, dødd (100 % generell overlevelse). Fire pre-symptomatiske LI-pasienter var i live 6 eller flere år etter behandling og 2 pre-symptomatiske LI-pasienter var i live 7 eller flere år etter behandling. Til sammenligning hadde 12 av 19 (63,2 %) ubehandlede LI-pasienter i NHx-studien dødd ved analysetidspunktet. Sammenlignbar generell overlevelse ble observert i behandlede og ubehandlede EJ-grupper med median oppfølgingstid på 3,49 år etter behandling (verdiområde 0,64 til 6,55). Én av fem (20 %) EJ-pasienter behandlet på pre-symptomatisk stadiet døde på grunn av cerebral iskemisk infarkt, ikke ansett som relatert til Libmeldy. Det var 2 dødsfall blant de 8 (25,0 %) EJ-pasienter behandlet på tidlig-symptomatisk stadiet, både på grunn av sykdomsprogresjon, og var heller ikke betraktet som relatert til Libmeldy-behandling. På samme måte hadde 3 av 12 (25 %) ubehandlede EJ-pasienter i NHx-studien dødd ved analysetidspunktet.

En sensitivitetsanalyse utført for å identifisere kliniske faktorer som kan ha innflytelse på nivået av behandlingsfordel med Libmeldy og optimalisere den anbefalte bruken av behandlingen, identifiserte 4 behandlingssvikter:

- En LI-pasient opplevde utbrudd av sykdomsrelaterte symptomer mellom screening og administrasjon av Libmeldy og ble ansett som symptomatisk på behandlingstidspunktet. Utviklingen av denne pasientens etterbehandling var sammenlignbar med ubehandlede NHx-pasienter i både kognitiv funksjon og motorutvikling.
- Tre tidlig symptomatiske EJ-pasienter behandlet med Libmeldy viste forringelse i både motoriske og kognitive funksjoner sammenlignbart med den som ble observert hos ubehandlede NHx-pasienter og progresjon av sykdommen førte til død av to av dem. To av de tre pasientene viste IQ < 85 (82 og 58) på behandlingstidspunktet. To av de tre pasientene viste forringelse mellom screening og baselinje (begynnelse av kondisjoneringsregimet)-vurderinger.

Studie 205756 (cryopreservert kommersiell blanding)

Studie 205756 er en åpen, enkelt-arm studie for å evaluere cryopreservert (kommersiell) formulering av Libmeldy i behandlingen av pre-symptomatiske LI- og pre-symptomatiske og tidlig symptomatiske EJ MLD-pasienter. Celledoseområde brukt hos de første ni pasientene i

Studie 205756 ($10,45\text{-}30,0 \times 10^6$ CD34+ celler/kg) er nær verdiområdet brukt hos pasienter som ble behandlet med fersk (eksperimentell) formulering av legemidlet ($4,2\text{-}25,9 \times 10^6$ CD34+ celler/kg).

På tidspunktet for datakutt, hadde seks pasienter (3 LI-er, 3 EJ-er), alle pre-symptomatiske på behandlingstidspunktet, blitt behandlet, med en median oppfølgings etterbehandling på 0,87 år (verdiområde: 0,0 til 1,47 år). Innledende effektdata viser nivåer av poding, vektorkopinumner, ARSA-aktivitet i PBMC-er og CSF på forskjellige tidspunkter etter genbehandling innen verdiområdet observert i den integrerte dataanalysen av pasientene behandlet med den ferske formuleringen av Libmeldy.

Foreløpige sikkerhetsdata viser at Libmeldy ble godt tolerert. Sikkerhetsprofilen observert i denne studien med cryopreservert formulering er i samsvar med profilen etablert hos pasienter behandlet med den ferske formuleringen med hensyn til natur, tiden for utbrudd og frekvens av rapporterte bivirkninger.

Pediatrik populasjon

Libmeldy har blitt studert hos spedbarn og barn med et aldersområde mellom 7,6 måneder og 11,6 år. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Libmeldy i det sene juvenile undersett av den pediatrike populasjonen med metakromatisk leukodystrofi (dvs. MLD-pasienter i alderen mellom 7 og under 17 år ved tidspunktet for sykdomsutbrudd) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Libmeldy er et autologt genterapi-legemiddel som består av autologe celler som er blitt genetisk modifisert *ex vivo*. Libmeldys natur er slik at vanlige studier angående farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon ikke er anvendelige. Biodistribusjonen av Libmeldy ble likevel undersøkt og distribusjon til hematopoietisk vev og sykdomsmålorganer (inkludert hjernen) ble demonstrert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

På grunn av Libmeldy's natur var en standard toksikologiske vurdering ikke utførbar og konvensjonell mutagenisitet, karsinogenisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitetstudier har ikke blitt utført.

Farmakologi, toksikologi og gentoksisitet av Libmeldy ble evaluert *in vitro* og *in vivo*.

Integrasjonsområdeanalyse (ISA) av mus Lin⁻ beinmargceller og humane CD34⁺ celler transduerte med ARSA LVV ble utført før og etter transplantasjon i mus og viste ingen berikelse for innsetting i eller i nærheten av kreftrelaterte gener, eller klonal dominans. En prototype lentiviral vektor knyttet til ARSA LVV fremkalte ikke *in vitro*-forvandling og vedvarende vekst av transduerte vill type mus Lin⁻ beinmargceller på grunn av innsettningstransformasjon. Lin⁻beinmargceller fra Cdkn2a^{-/-} mus, en stamme utsatt for kreft utløst av gamma-retroviral innsettningmutagenese, transduerte med den samme prototype lentivirale vektoren viste ikke genotoksisk potensial når transplantert i vill type mus. Toksisitet- og onkogenese- (tumorgenisitet) studiene ble utført i musemodellen av MLD. Ingen tegn på toksisitet på grunn av ARSA-overuttrykk og ingen unormal eller ondartet vekst i transplanterte celler eller hematopoietiske tumorer knyttet til integrering av ARSA LVV ble observert.

ARSA-overuttrykk i humane HSPC-er og i ARSA Tg-mus hemmet ikke aktiveringen av andre sulfataser avhengig av sulfataseaktivator SUMF-1, innvirket ikke på spredningen og differensieringskapasiteter av transduerte celler og fremkalte ikke toksisitet eller funksjonshemming i ARSA Tg-mus.

Flere studier med humane CD34⁺ celler transduerte med ARSA LVV administrert til immunodefisiente, myeloablaterte mus viste ingen toksisitet, ingen vektormobilisering og transduksjon i nærheten av mannlige gonader.

Molekylær overvåking detekterte ingen replikeringskompetent lentivirus (RCL).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dimetylsulfoksid
Natriumklorid
Humant albumin

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

6 måneder.

Etter tining: maksimalt 2 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Libmeldy-infusjonsposer må oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen (< -130 °C) til de er klar til tining og administrasjon.

Hold infusjonsposen(e) i metallkassetten(e).

Skal ikke fryses ned igjen etter tining.

For oppbevaringsbetingelser etter opptining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml etylenvinylacetat (EVA)-infusjonspose(r) med to tilgjengelige stiftporter, pakket i en EVA-ytteremballasjepose plassert inne i en metallkassett.

Libmeldy sendes fra produksjonsanlegget til behandlingssenterets lagringssted i en cryosender som kan inneholde flere metallkassetter beregnet for én enkelt pasient. Hver metallkassett inneholder en infusjonspose med Libmeldy.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

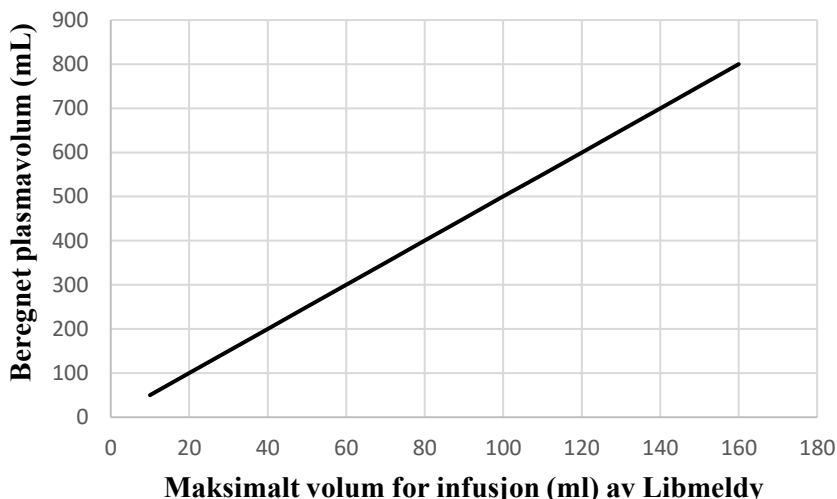
- Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Libmeldy må ta nødvendige forholdsregler (bruk hansker, verneklær og vernebriller) for å unngå en potensiell overføring av smittsomme sykdommer.
- Libmeldy må forbli ved <-130 °C til enhver tid, til innholdet i posen blir tint for infusjon.

Definisjon av dosen som skal administreres

- Tatt i betraktning doseringsinformasjonen gitt i pkt. 4.2, skal dosen som skal infuseres og antall infusjonsposer som skal brukes bør defineres basert på det totale antallet CD34⁺ celler levert som angitt på Lot-informasjonsarket (dvs. den «leverte dosen», beregnet basert på pasientens vekt på tidspunktet for cellehøsting). Dosen av Libmeldy som skal administreres bør også ta hensyn til pasientens vekt på behandlingstidspunktet, og det faktum at enhver pose som brukes skal administreres i sin helhet.
- Nøyre overveielse må gis til volumet av infusjon i forhold til pasientens alder og vekt. Når det er behov for mer enn én pose med Libmeldy, bør det før infusjon sikres at volumet av legemidlet som skal infunderes er kompatibelt med den anbefalte grensen for DMSO, dvs. at det totale volumet av DMSO som administreres skal forbli < 1 % av pasientens estimert plasmavolum. Derfor skal det maksimale volumet av Libmeldy som skal administreres forbli < 20 % av pasientens anslåtte plasmavolum.
- Følgende graf er gitt som en referanse for å fastslå maksimalt volum av Libmeldy som kan infuseres til en pasient basert på vedkommendes anslåtte plasmavolum.

Figur 2

Veiledning om DMSO-sikkerhetsgrense: maksimalt volum av Libmeldy som skal administreres skal være < 20 % av pasientens anslåtte plasmavolum.



Forberedelse for infusjon

- En pasient kan ha flere infusjonsposer. Hver infusjonspose leveres inne i en ytteremballasjepose i en metallkassett.
- Den (de) innpakke de infusjonsposen (e) skal holdes inne i metallkassetten(e) i dampfasen av flytende nitrogen ved < -130 °C til det er klart for tining og infusjon.
- Gjør rede for alle infusjonsposene og bekreft at hver infusjonspose er innenfor utløpsdatoen ved bruk av det tilhørende Lot-informasjonsarket.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske skal være tilgjengelig for å klargjøre slanger før infusjon, og for å skylle infusjonsposen og slangen etter infusjon.

Kontrollere før opptining

- Ikke fjern metallkassetten fra kryogenisk oppbevaring eller tin Libmeldy før pasienten er klar til å bli infusert. Tidspunktet for opptining av infusjonsposen(e) som inneholder Libmeldy og av infusjonen bør koordineres. Bekreft infusjonstiden på forhånd og juster starttidspunktet for tining slik at behandlingen er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar.
- Åpne metallkassetten og inspiser ytteremballasjeposen og infusjonsposen for eventuelle brudd på integritet før tining. Hvis en infusjonspose er kompromittert, følg lokale retningslinjer for håndtering av avfall av humant derivert materiale og kontakt Orchard Therapeutics umiddelbart.
- Før tining av Libmeldy må det verifiseres at pasientens identitet samsvarer med den unike pasientinformasjonen rapportert på pakningsetikettene og på det medfølgende Lot-informasjonsarket. Libmeldy er kun tiltenkt til autolog bruk. Ikke tine eller infusere Libmeldy hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

Tining

- Etter forsiktig fjerning fra metallkassetten, tin infusjonsposen i den forseglede posen ved 37 °C i en kontrollert tiningseenhet til ingen is er synlig i infusjonsposen.
- Når tining er fullført må posen umiddelbart fjernes fra tiningseenheten.
- Ytteremballasjeposen skal åpnes forsiktig for å fjerne infusjonsposen som skal oppbevares i romtemperatur (20 °C - 25 °C) til infusjon.
- Masser forsiktig infusjonsposen for å resuspendere cellene. Innholdet av infusjonsposen bør inspiseres for eventuell gjenværende synlige celleaggregater. Små klumper av cellemateriale skal spres ved forsiktig manuell blanding. Ikke rist posen.
- Infusjonsposen skal ikke vaskes, spinnes ned, bli tatt prøve av og/eller resuspenderes i nye medier før infusjon.

- Libmeldy skal ikke bestråles siden stråling kan føre til deaktivering av legemidlet.
- Hvis mer enn én infusjonspose leveres for pasientbehandlingsdosen, skal den neste posen kun bli tint opp etter at innholdet i den foregående posen er helt infusert.

Administrasjon

- Libmeldy skal administreres som en intravenøs infusjon via et sentralvenekateter, i henhold til administrasjonstedets standardprosedyrer for cellebehandlingsprodukter.
- Det anbefalte administrasjonssettet består av et blodoverføringssett utstyrt med et 200 µm filter.
- Hver pose skal infuseres ved hjelp av tyngdekraft innen 2 timer etter tining, inkludert eventuelle avbrudd under infusjonen for å opprettholde maksimal produktlevedyktighet.
- Maksimal infusjonshastighet er 5 ml/kg/t, og innholdet i hver pose skal infuseres innen omtrent 30 minutter.
- Når mer enn én pose av Libmeldy er nødvendig, skal kun én pose av legemidlet infuseres per time.
- Pasienter som ikke tidligere var eksponert for DMSO skal observeres nøye. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens, og oksygenmetning) og forekomst av eventuelle symptomer skal overvåkes i opptil 3 timer etter infusjonen.
- Ved slutten av infusjonen skal all Libmeldy som er igjen i infusjonsposen og eventuell tilhørende slange skylles ut med 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsløsning for å sikre at så mange celler som mulig blir infusert inn i pasienten. Nøye overveielse må gis til volumet av infusjon i forhold til pasientens alder og vekt.

Forholdsregler som bør tas for avhending av legemidlet

- Libmeldy inneholder genetisk modifiserte humane celler. Lokale retningslinjer for håndtering av human-avledet materiale må følges for ubrukte legemidler eller avfallsmateriale.
- Alt materiale som har vært i kontakt med Libmeldy (fast og flytende avfall) skal håndteres og destrueres som potensielt smittefarlig avfall i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av materiale innhentet fra mennesker.

Utilsiktet eksponering

- Utilsiktet eksponering for Libmeldy må unngås. Lokale retningslinjer om håndtering av humant deriverte materialer må følges i tilfelle en utilsiktet eksponering, som kan inkludere vasking av kontaminert hud og fjerning av kontaminerte klær. Arbeidsoverflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Libmeldy, må dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER

EU1/20/1493/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologiskvirkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch-release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset foreskrivning (se Vedlegg I, Oppsummering av preparatomtalen, avsnitt 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date List), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen, samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (EMA - The European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Libmeldy i hver medlemsstat, må innehaver av markedsføringstillatelsen (MDH) bli enig i innholdet og formatet i utdanningsprogrammet med den nasjonale kompetente myndigheten. Det pedagogiske og kontrollert distribusjonsprogrammet er rettet mot å gi informasjon om den sikre bruken av Libmeldy.

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal sikre at i hvert medlemsland hvor Libmeldy markedsføres, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å foreskrive, gi eller bruke Libmeldy ha tilgang til/motta følgende opplæringspakke:

- Legeutdanningsmateriale
- Pasientinformasjonspakke.

Opplæringsmaterialet for leger skal inneholde:

- Sammendrag av produkttegenskaper
- Veiledning for helsepersonell
- Veiledning for håndtering og administrasjonsmåte.

• Veiledning for helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

- Varsel om at det er en teoretisk mulighet for at behandlingen med Libmeldy kan være forbundet med risiko for innføringsmutagenese, og potensielt kan føre til utvikling av malignitet. Alle pasienter skal bli overvåkt for tegn og symptomer på incogenisk transformasjon, leukemi eller lymfom, og må informeres om symptomene og tegn på leukemi eller lymfom og om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler noen av symptomene.
- Advarsel om forsinket platepoding og veiledning i administrasjonen av disse.
- Advarsel om fremvekst av anti-ARSA-antistoffer og veiledning om administrasjonen av disse.
- Advarsel om den potensielle risikoen for podingsvikt og behovet for å overvåke pasienter
- Informasjon om langtids -MLD-studien og hva den vil innebære
- Anbefaling av viktige overveielser som skal drøftes med pasienter og/eller omsorgspersoner om Libmeldy:
 - Potensielle risikoer ved behandling med Libmeldy
 - Tegn på eventuell malignitet slik som leukemi/lymfom og hvilken handling som skal foretas
 - Innhold i pasient- og forelder/omsorgsperson-veiledningen
 - Behovet for å ha med seg pasientvarslingskort og vise det til hvert helsepersonell
 - Betydningen av regelmessig overvåking og langsiktig oppfølging.

- Levering av kontaktdetaljer for å rapportere alle mistenkte bivirkninger og å inkludere de enkelte legemidlenes lotnummer som du finner i pasientvarslingskort.
- **Veiledningen for håndtering og administrasjonsmåte for helsepersonell** skal inneholde følgende hovedelementer:
 - Veiledning om at Libmeldy må administreres i et kvalifisert behandlingssenter med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)
 - Instruksjoner om forholdsreglene som må tas før håndtering eller administrering av Libmeldy
 - Instruksjoner for mottak og oppbevaring av Libmeldy
 - Instruksjoner for å kontrollere Libmeldy før administrering
 - Instruksjoner for tining av Libmeldy
 - Levering av kontaktinformasjon for å rapportere alle mistenkte bivirkninger og å inkludere de enkelte legemidlenes lotnumre som du finner i pasientvarslingskortet.

Informasjonspakken for pasienten skal inneholde:

- Pakningsvedlegget
- Pasient- og forelder-/omsorgspersonveiledningen
- Pasientvarselkortet.

- **Pasient- og forelder/omsorgspersonveiledningen** skal inneholde følgende hovedmeldinger:
 - Advarsel om å overvåke pasienten for symptomer på leukemi eller lymfom og å kontakte spesialistlegen umiddelbart ved eventuelle symptomer siden det er en liten risiko for at en pasient kan utvikle leukemi eller lymfom. Spesialistlegen vil kontrollere pasientens blod for tegn på leukemi eller lymfom i løpet av de rutinemessige årlige kontrollene, som skal fortsette etter behandling.
 - Veiledning om behovet for pasienten eller deres forelder/omsorgsperson for å ha med seg pasientvarslingskortet for å informere alt behandlende helsepersonell om at barnet ble behandlet med Libmeldy.
 - Veiledning om viktigheten av jevnlig overvåking og å melde fra om eventuelle symptomer eller bekymringer til spesialistlegen som behandler barnet.
 - Informasjon om langtids MLD-studien og formålet med studien.
 - Tilveiebringelse av kontaktinformasjon for rapportering av eventuelle bivirkninger eller symptomer på pasienten og hva et legemiddel som er underlagt ytterligere overvåking (▼) betyr.
- **Pasientvarselkortet** skal inneholde følgende hovedmeldinger:
 - Erklæring om at pasienten ble behandlet med Libmeldy, med legemiddel lotnummer og behandlingsdato for å sikre sporbarhet i henhold til retningslinjene om sikkerhets- og effektoppfølgning og risikostyringen av avanserte behandlingslegemidler (EMA/149995/2008).
 - Kontaktdetaljer for den behandlende legen.
 - Informasjon om muligheten for falske positive resultater av visse kommersielle hiv-tester på grunn av Libmeldy.
 - Erklæring om at pasienten ble behandlet med genterapi og ikke bør donere blod, organer, vev eller celler.
 - Produktbeskrivelse for rapportering av bivirkninger og at Libmeldy er underlagt særlig overvåking ▼.
 - Kontaktdetaljer hvor helsepersonell kan få mer informasjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal sørge for at, i alle de medlemsstater der Libmeldy markedsføres, et system som tar sikte til å kontrollere distribusjon utover nivået av kontroll sikret ved rutinemessig risikobegrensningstiltak blir implementert. Følgende forutsetninger må være oppfylt før produktet er foreskrevet, produsert, utlevert og brukes:

Libmeldy vil kun være tilgjengelig gjennom behandlingssentre kvalifisert av markedsføringstillatelsen (MAH) for å sikre sporbarhet av cellene til pasienten og produsert legemiddel mellom behandlende sykehus og produksjonsstedet. Valg av behandlingssentre vil bli utført i samarbeid med nasjonale helsemyndigheter etter som det er egnet. Helsepersonell vil få opplæring i legens opplæringsmateriale som en del av kvalifiseringsprosessen til senteret.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere karakterisere den langsiktige effektiviteten og sikkerheten til Libmeldy hos barn med sene infantile og tidlig juvenile former av MLD, skal MAH gjennomføre og sende inn resultatene av en prospektiv studie basert på data fra et register, i henhold til en avtalt protokoll.	Midlertidige rapporter skal sendes inn i samsvar med RMP Endelig studierapport: Mars 2046
MAH skal ta tiltak for å redusere helhetlig tid fra pasientscreening til behandling til innenfor de områdene som er observert under klinisk utvikling (median 8,2 uker; område 6-12,4 uker). Reduksjon av tiden som trengs til produkttesting og utgivelse skal være en del av disse tiltakene.	Fremskrittssrapporter: Juni 2021, Juni 2022 Erklæring: Desember 2022

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

METALLKASSETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
atidarsagene autotemcel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En autologe CD34⁺ celleberiket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduert *ex vivo* med en lentiviral vektor som koder human arylsulfatasen A (ARSA)-genet.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også dimetylsulfoksid, humant albumin og natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

10-20 ml

Se Lot-informasjonsarket for antall infusjonsposer og CD34⁺ celler per pose for denne pasienten.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE- OG VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

For intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP:

Holdbarhet etter tining: 2 timer ved romtemperatur (20 °C - 25 °C)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Oppbevar infusjonsposen i metallkassetten til klar for tining og administrasjon. Ikke bryt forseglingen på den ytre posen før etter tining. Etter tining skal den ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Legemidlet inneholder genetisk modifiserte celler. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal avhendes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall av humant derivert materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER

EU/1/20/1493/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Etternavn:
Fornavn:
Fødselsdato:
DIN:
COI-ID:
Lot:
Pose-ID:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
atidarsagene autotemcel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En autologe CD34⁺ celleberiket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transdusert *ex vivo* med en lentiviral vektor som koder det humane arylsulfatase A (ARSA)-genet.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også dimetylsulfoksid, humant albumin og natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

infusjonsvæske, dispersjon

10-20 ml

Se Lot-informasjonsarket for antall infusjonsposer og CD34⁺ celler per pose for denne pasienten.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE- OG VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

For intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP:

Holdbarhet etter tining: 2 timer ved romtemperatur (20 °C - 25 °C)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset (< -130 *C). Oppbevar infusjonsposen i metallkassetten til den er klar for tining og administrasjon. Ikke bruk ytterposens forsegling før etter tining. Etter tining skal den ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Legemidlet inneholder genetisk modifiserte celler. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale må avhendes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall av humant derivert materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER

EU/1/20/1493/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Etternavn:
Fornavn:
Fødselsdato:
DIN:
COI-ID:
Lot:
Pose-ID:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Libmeldy $2-10 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
atidarsagene autotemcel
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Etternavn:
Fornavn:
Fødselsdato:
DIN:
COI-ID:
Lot:
Pose-ID:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10-20 ml av celledispersjon per pose.

Se Lot-informasjonsarket for antall infusjonsposer og CD34⁺ celler per pose for denne pasienten.

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ LOT-INFORMASJONSARKET INKLUDERT I HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
atidarsagene autotemcel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En autolog CD34⁺ celleberiket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduert *ex vivo* med en lentiviral vektor som koder det humane arylsulfatase A (ARSA)-genet.

3. DONASJONS- OG PRODUKTKODER

PASIENTINFORMASJON

Navn (etternavn, fornavn):
Fødselsdato (DD-MMM-ÅÅÅÅ):
Vekt ved første innsamling (kg):
DIN:
COI-ID:

4. PRODUKSJONSNUMMER, INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER OG UTLØPSDATO

INFORMASJON OM LEVERT(E) LOT(-ER)

Følgende lot(er) er inkludert i forsendelsen:

Lot-nummer	Cellekilde (BM eller mPB)	Pose-ID	Dispersjonsvolum for infusjon (ml)	Styrke (x10 ⁶ celler/ml)	Totalt antall CD34 ⁺ celler (x10 ⁶)	Utløpsdato (DD-MMM-ÅÅÅÅ)

Totalt antall poser:

Totalt antall CD34⁺ celler (x10⁶):

BM: benmarg; mPB: mobilisert perifert blod

5. LEGEMIDLETS DOSE

Den *leverte dosen* (beregnet basert på pasientvekt på tidspunktet for cellehøsting) er:
_____ $\times 10^6$ CD34⁺ celler/kg.

Minimum anbefalte dose av Libmeldy som skal administreres er 3×10^6 CD34⁺ celler/kg.
I kliniske studier har doser på opptil 30×10^6 CD34⁺ celler/kg blitt administrert.

Dosen som skal infuseres bør defineres av den behandelende lege basert på det totale antallet CD34⁺ celler levert, pasientens vekt på behandlingstidspunktet, og det faktum at enhver pose som brukes skal administreres i sin helhet.

Når mer enn én pose av Libmeldy er nødvendig, skal det før infusjon sørges for infusjon at legemidlets volum som skal infuseres, er kompatibelt med den anbefalte **grensen for DMSO**, dvs. det totale volumet av DMSO administrert skal forbli < 1 % av pasientens anslåtte plasmavolum. Maksimum volum av Libmeldy som skal administreres skal derfor forbli < 20 % av pasientens anslåtte plasmavolum.

6. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

SPAR PÅ DETTE DOKUMENTET OG HA DET TILGJENGELIG VED TIDSPUNKTET FOR INFUSJON AV LIBMELDY

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til autolog bruk.

7. OPPBEVARINGSBETINGELSER

INSTRUKSJONER FOR OPPBEVARING OG BRUK

Oppbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Oppbevar infusjonsposen i metallkassetten til man er klar for tining og administrasjon. Ikke bryt forseglingen på ytteremballasjeposen før etter tining. Etter tining skal den ikke fryses på nytt.

Holdbarhet: 6 måneder ved < -130 °C. Holdbarhet etter tining: 2 timer ved romtemperatur (20 °C - 25 °C).

8. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Legemidlet inneholder genetisk modifiserte celler. Ubrukt legemiddel eller avfall skal kasseres i henhold til de lokale sikkerhetsregler for biologisk materiale for håndtering av avfall av humant derivert materiale.

9. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

10. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER

EU/1/20/1493/001

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten eller omsorgspersoner

Libmeldy 2-10 × 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon atidarsagene autotemcel

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les hele dette pakningsvedlegget nøye før du gir dette legemidlet til barnet fordi det inneholder viktig informasjon for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål.
- Kontakt barnets lege eller sykepleier dersom barnet får bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Barnets lege eller sykepleier vil gi deg et pasientvarslingskort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon om barnets behandling med Libmeldy. Les det grundig og følg instruksjonene i det.
- Ha alltid pasientvarslingskortet med deg og vis det til legen eller sykepleieren når barnet ditt ser dem eller hvis barnet blir innlagt på sykehus.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Libmeldy er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet får Libmeldy
3. Hvordan Libmeldy blir laget og gitt
4. Mulige bivirkninger
 - Bivirkninger av kondisjoneringslegemidlet
 - Bivirkninger av Libmeldy
5. Hvordan du oppbevarer Libmeldy
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Libmeldy er og hva det brukes mot

Hva Libmeldy er

Libmeldy er en type legemiddel kalt **generapi**. Det er laget spesielt for barnet ditt fra barnets egen benmarg eller blodceller.

Hva Libmeldy brukes mot

Libmeldy brukes til å behandle en alvorlig tilstand som kalles metakromatisk leukodystrofi (MLD):

- hos barn med 'sene infantile'- eller 'tidlig juvenile'-former av sykdommen som ennå ikke har utviklet noen tegn eller symptomer,
- hos barn med en 'tidlig juvenil'-form av sykdommen som har begynt å utvikle symptomer, men hvis symptomer ennå ikke forverres raskt.

Pasienter med MLD har en feil i genet som lager enzymet som heter arylsulfatase A (ARSA). Dette fører til oppbygging av substanser kalt *sulfatider* i hjernen og nervesystemet, som forårsaker skader på nervesystemet og progressivt tap av fysiske ferdigheter og, senere, mental evne, som til slutt fører til død.

Hvordan virker Libmeldy?

Celler kalt *stamceller* samles inn fra barnets benmarg eller blod. De blir deretter endret i et laboratorium for å sette inn et fungerende gen for å lage ARSA. Når barnet gis Libmeldy, som er laget

av disse endrede cellene, vil cellene begynne å lage ARSA for å bryte ned sulfatidene i nervecellene og andre celler i barnets kropp. Dette forventes å forsinke utviklingen av sykdommen og forbedre barnets livskvalitet.

Libmeldy gis som et drypp (*infusjon*) inn i en vene (*intravenøst*). Om mer informasjon om hva som skjer før og under behandling, se pkt. 3, *Hvordan Libmeldy blir gitt*.

Hvis du har spørsmål om hvordan Libmeldy virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt foreskrevet til barnet ditt, spør barnets lege.

2. Hva du må vite før barnet får Libmeldy

Barnet skal ikke gis Libmeldy:

- hvis barnet er allergisk overfor noen av ingrediensene til dette legemidlet (listet opp i pkt. 6). Hvis du tror at barnet ditt kan være allergisk, spør legen om råd.
- hvis barnet ditt har hatt generapi laget av hans/hennes blodstamceller.
- hvis barnet ditt er allergisk mot, - eller hvis legen mener at barnet vil få uakseptable bivirkninger fra - noen av ingrediensene i legemidler barnet ditt vil bli gitt før behandling med Libmeldy (se pkt. 3).

Advarsler og forsiktighetsregler

- Informasjon om cellebaserte legemidler, som Libmeldy, må bevares i 30 år på sykehuset. Informasjonen som bevares om barnet vil være barnets navn og Libmeldy partinummeret som ble gitt.
- Libmeldy er laget av barnets egne stamceller og skal kun gis til ditt barn.

Før behandlingen med Libmeldy

- Før Libmeldy blir laget vil det finne sted en evaluering av barnet av barnets lege for å bekrefte at de har MLD og evaluere for symptomer og virkninger av sykdommen. Barnet viser muligens ikke noen fysiske tegn på sykdommen på tidspunktet for første evaluering. Hvis barnets MLD har utviklet seg og har forverret seg før oppstart av behandling, kan legen avgjøre at sykdommen har nådd en 'raskt progressiv fase'. Hvis dette skjer, kan det hende at barnet ikke får nytte av behandlingen og barnets lege kan bestemme seg for ikke å gi Libmeldy.
- Barnet kan gis legemidler kjent som **mobiliseringsmedisin** og **kondisjoningsmedisin** (se pkt. 3 og 4 for mer informasjon om disse legemidlene, inkludert mulige bivirkninger).
- Sentralvenekatetre er tynne, fleksible slanger som settes inn av en lege i en stor vene for å få tilgang til barnets blodstrøm. Risikoene for disse slangene er infeksjoner og dannelsen av blodpropper. Legen og sykepleierne vil overvåke barnet for eventuelle sentralvenekateterkomplikasjoner.
- Libmeldy testes for forekomst av smittsomme mikrober før det administreres til barnet ditt. Det er en liten risiko for infeksjon. Barnets lege og sykepleiere vil overvåke dem gjennom hele infusjonen for tegn på infeksjon og gi behandling etter behov.
- Legen vil kontrollere skjoldbruskkjertelen til barnet. Skjoldbruskkjertelen ligger i nakken og den lager hormoner som er viktige for å hjelpe kroppen å fungere normalt. Det vil også være overvåkning etter behandling etter behov.

Etter behandlingen med Libmeldy

- Etter behandlingen kan barnet bli bedt om å melde seg inn i en **oppfølgingsstudie** i opptil 15 år for å bedre forstå langtidsvirkningene av Libmeldy.
- Hvis barnet krever en blodoverføring i løpet av de første 3 månedene etter at de har fått Libmeldy, skal blodprodukter bli bestrålt. Dette betyr at hvite blodceller, kalt lymfocytter, har blitt redusert for å minimere risikoen for en reaksjon på transfusjonen. Legen vil overvåke barnet for eventuell blodoverføringsreaksjon.
- Blodcellene til barnet vil være lave i en tidsperiode etter behandling med Libmeldy. Dette påvirker infeksjonsbekjempende blodceller kalt nøytrofiler som kan måles med en enkel blodprøve. Hvis barnets nøytrofiler fortsatt er lave etter 60 dager, kan dette kalles 'podingssvikt'. I slike tilfeller kan barnets lege bestemme seg for å returnere de tidligere innsamlende redningcellene til barnet (se pkt. 3). Redningscellene har ikke det fungerende ARSA-genet tilsatt til dem og vil ikke produsere ARSA-enzymet.
- Etter å ha fått kondisjoneringslegemidlet, kan barnet ha et lavt antall blodplater i blodet. Dette betyr at blodet til barnet muligens ikke kan koagulere normalt og barnet kan være utsatt for blødning i en viss tid etter behandlingen. Legen vil overvåke barnets blodplattetall med enkle blodprøver og gi barnet behandling etter behov. Dette kan inkludere transfusjon av blodplater for hjelpe til å øke barnets blodplattetall.
- Metabolsk acidose kan oppstå. Det er en tilstand der syrenivået i blodet øker. Det kan være mange forskjellige grunner for dette, og tilstanden er mer vanlig hos pasienter med MLD. Symptomer på metabolsk acidose inkluderer følelse av å miste pusten, rask pust, kvalme og oppkast. Legen vil overvåke barnet for tegn og symptomer på metabolsk acidose.
- Det å sette inn et nytt gen i stamceller kan i teorien forårsake blodkreft (leukemi og lymfom). Etter behandlingen vil legen overvåke barnet for eventuelle tegn på leukemi eller lymfom.
- Under de kliniske studiene utviklet noen pasienter antistoffer mot ARSA-enzymet, kalt anti-ARSA-antistoffer (se bivirkninger av Libmeldy i pkt. 4). Dette løste seg selv eller etter behandling med tilpassede legemidler. Barnets lege vil overvåke blodet for anti-ARSA-antistoffer og gi behandling etter behov.
- Når barnet har fått Libmeldy, vil de bli overvåket med regelmessige blodprøver. Dette vil inkludere måling av antistoffer, kjent som immunoglobuliner, i blodet. Hvis nivået er lavt, kan barnet kreve immunoglobulin-erstatningsbehandling. Barnets lege vil diskutere dette med deg om nødvendig.
- Libmeldy fremstilles ved bruk av deler av human immunsviktviruset (hiv) som har blitt endret slik at de ikke kan forårsake infeksjon. Det endrete viruset brukes for å sette inn ARSA-genet i stamcellene til barnet. Selv om dette legemidlet ikke vil gi hiv-infeksjon til barnet, kan det gi et falsk positivt hiv-resultat med noen kommersielle tester (såkalte «PCR-baserte tester») som kjenner igjen en del av hiv brukt for å lage Libmeldy. Hvis barnet tester positivt for hiv etter Libmeldy-behandling, kontakt barnets lege eller sykepleier.
- Etter en behandling med Libmeldy, vil barnet ikke kunne gi blod, organer, vev eller celler. Dette er fordi Libmeldy er et genterapiprodukt.

Før barnet ditt gis Libmeldy vil legen:

- Kontrollere barnets lunger, hjerte, nyre, lever, samt blodtrykk.
- Se etter tegn på infeksjon; eventuell infeksjon skal behandles før barnet gis Libmeldy.

- Se etter hepatitt B, hepatitt C, humant T-celle lymfotropisk virus (HTLV), hiv eller mycoplasmainfeksjon.
- Sjekk om barnet hadde en vaksinasjon i løpet av de siste 6 ukene eller hvis det er planlagt i de neste par månedene.

Når Libmeldy-behandling ikke kan fullføres

Før barnet blir gitt Libmeldy vil barnet bli gitt et kondisjonerende legemiddel for å fjerne celler fra beinmargen.

Hvis Libmeldy kan ikke gis etter at barnet har hatt det kondisjonerende legemidlet, eller hvis de endrede stamcellene ikke tar tak (*poding*) i kroppen til barnet, kan legen avgjøre å gi tilbake til de tidligere innsamlede redningcellene til barnet ved infusjon (se også pkt. 3, *Hvordan Libmeldy gis*). Redningscellene har ikke det fungerende ARSA-genet tilføyd til seg og vil ikke produsere ARSA-enzymet. For flere detaljer, ta kontakt med barnets lege.

Andre legemidler og Libmeldy

Fortell legen hvis barnet ditt tar, nylig har tatt eller kanskje kommer til å ta andre legemidler, **inkludert reseptfrie legemidler.**

- Barnet skal ikke ta noen **legemidler mot hiv-infeksjon** fra minst én måned før barnet gis mobiliseringslegemidler eller får benmargeprøve tatt, til minst 7 dager etter Libmeldy-infusjon (se også pkt. 3, *Hvordan Libmeldy er laget og gitt*).
- Barnet må ikke gis vaksiner kalt **levende vaksiner** i 6 uker før de får kondisjoneringslegemidlet for å forberede til Libmeldy-behandling, eller etter behandling mens barnets immunsystem (kroppens forsvarssystem) gjenopprettes.

Kjøring og bruk av maskiner

Libmeldy har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men mobiliserings- og kondisjoneringslegemidler kan forårsake svimmelhet og tretthet.

Libmeldy inneholder natrium og dimetylsulfoksid (DMSO)

Dette legemidlet inneholder 35–560 mg natrium (hovedkomponenten i koke-/bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 2 til 28 % av det anbefalte maksimale daglige næringsinntaket av natrium for en voksen.

Dersom barnet ditt ikke tidligere har kommet i kontakt med DMSO (et stoff som brukes til å bevare frosne celler), vil legen eller sykepleieren overvåke barnet nøye for eventuelle reaksjoner under infusjonen og hver time i 3 timer, etter infusjonen.

3. Hvordan Libmeldy blir laget og gitt

Siden Libmeldy er laget av barnets egne stamceller, vil barnets benmarg eller blod bli innsamlet for å forberede legemidlet omtrent 2 måneder før behandling. Benmarg kan samles inn fra hoftebenene til barnet og blod kan tas fra blodårene til barnet. For mer informasjon, spør legen.

Hvis stamceller samles inn fra barnets benmarg:

- Barnet vil bli gitt legemidler for å slappe av og unngå smerter eller gjøre dem bevisstløse før prosedyren. Legen vil samle inn barnets benmarg med en spesiell sprøyte.

Hvis stamceller samles inn fra blodet til barnet ditt:

- Barnet vil først gis et mobiliseringslegemiddel for å flytte blodstamcellene fra barnets benmarg inn i blodstrømmen.
- Blodstamcellene kan deretter samles inn med en maskin som skiller blodkomponenter (*aferesemaskin*). Det kan ta mer enn én dag for å samle inn nok blodstamceller til å lage Libmeldy.

De innsamlede stamcellene fra benmargen eller blodet vil deles inn i:

- **Back-up-prøven**, som vil bli frosset og lagret, og som skal gis til barnet som erstatningsstamceller hvis Libmeldy ikke kan gis eller ikke fungerer (se *Når Libmeldy-behandling ikke kan bli fullført* i pkt. 2).
- **Behandlingsprøven** som vil bli sendt vekk for å lage Libmeldy, ved å sette inn en fungerende kopi av ARSA-genet i stamcellene i prøven.

Hvordan barnet gis Libmeldy

- Libmeldy gis til barnet på et kvalifisert behandlingssenter og av leger opplært i bruk av denne typen legemiddel.
- Legene vil kontrollere at Libmeldy infusjonsposer er alle identifisert som laget av ditt barns egen prøve.
- Libmeldy er en engangsbehandling. Den vil ikke bli gitt til barnet igjen.

Når	Hva skjer	Hvorfor
Omtrent 2 måneder før Libmeldy infusjon	Mobiliseringslegemidlet gis hvis Libmeldy er laget av blodstamceller	Å flytte blodstamceller fra barnets benmarg inn i blodstrømmen.
Omtrent 2 måneder før Libmeldy infusjon	Blod eller benmarg samles inn	For å lage Libmeldy og bruke den som erstatningsceller om nødvendig.
5 dager før Libmeldy-infusjon	Et kondisjonierungslegemiddel gis i 3–4 dager på sykehus	For å forberede barnets benmarg for behandling ved å ødelegge celler i benmargen slik at de kan bli erstattet med de endrede cellene i Libmeldy.
15 til 30 minutter før Libmeldy-infusjon	Et legemiddel kalt et antihistamin kan gis	For å forhindre en allergisk reaksjon på infusjonen.
Start av Libmeldy-infusjon	Libmeldy gis som et drypp (infusjon) inn i en vene. Dette vil finne sted på sykehus og vil ta mindre enn 30 minutter for hver infusjonspose. Antall poser vil variere i henhold til pasienten.	Tilføye stamceller som inneholder ARSA-genet inn i barnets benmarg.
Etter Libmeldy-infusjon	Barnet vil bli liggende på sykehuset i omtrent 4–12 uker	For å komme seg igjen og overvåkes for å kontrollere om behandlingen til barnet fungerer og hjelpe hvis de får bivirkninger inntil legen er tilfreds med at det er trygt for barnet å forlate sykehuset.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger er relatert til kondisjoneringslegemidlet som brukes til å forberede barnets benmarg for behandling med Libmeldy.

Snakk med barnets lege om bivirkninger av kondisjoneringslegemidlet. Du kan også lese pakningsvedlegget for det legemidlet.

Bivirkninger av kondisjoneringslegemidlet

➔ **Fortell legen eller sykepleieren det øyeblikkelig** hvis barnet får noen av følgende bivirkninger etter å ha fått kondisjoneringslegemidlet. Dette skjer vanligvis mellom de første dagene og flere uker etter å ha fått kondisjoneringslegemidlet, men kan også utvikles mye senere.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- blodprøver som viser lavt nivå av hvite blodceller uten eller med feber
- metabolsk acidose, en tilstand hvor syrenivåene i blodet er hevet
- inflammasjon og sår i munn og lepper
- kvalme (*oppkast*)
- forstørret lever
- smerter øverst til høyre i abdomen (magen) under ribbena, gulfarge i øyne eller hud, rask vektøkning, hevelse i armer, ben og abdomen og pustevansker. Dette kan være tegn på en alvorlig lever tilstand som kalles *veno-okklusive sykdom*
- funksjonstap eller redusert funksjon av eggstokker

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- unormal blødning eller blåmerker - kan skyldes lavt nivå av blodplater, som reduserer blodets evne til å koagulere
- infeksjoner som kan gjøre at barnet føler seg varm (feber), kjølig eller svetter
- brystinfeksjon (*lungebetennelse*)
- infeksjon i organene som inngår i utskillelse av urin (slik som blære og urinveier)
- lavt antall røde blodceller (*anemi*)
- overflødig væske i kroppen
- oppsamling av væske i magen
- søvnvansker
- hodepine
- neseblødninger
- smerter i munn og hals
- diaré
- blødning i fordøyelseskanalen
- føle seg uvel (*kvalme*)
- økning i leverenzymmer (transaminaser og aminotransferases) som ses i blodprøver
- kløende hud
- ryggmerter
- beinsmerte
- redusert urinproduksjon
- feber
- testet positivt for aperyillus (lungesykdom forårsaket av sopp)

Bivirkninger av Libmeldy

Følgende bivirkninger er rapportert med Libmeldy:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- positiv test for antistoffer mot ARSA. Antistoffer er kroppens naturlige forsvar mot alt som kroppen tror er fremmed.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger, bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Libmeldy

Denne informasjonen er kun beregnet for leger.

Siden dette legemidlet vil bli administrert på et sykehus, er sykehuset ansvarlig for den riktige oppbevaringen av legemidlet før og under bruk, samt for riktig destruksjon.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ytre etiketten på beholderen og infusjonsposeetiketten(e).

Ikke bruk dette legemidlet hvis infusjonsposen er skadet eller lekker.

Oppbevares ved $< -130\text{ °C}$ i opptil 6 måneder. Ikke tin produktet før det er klart til å brukes. Etter tining, oppbevar ved romtemperatur ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$) og bruk innen 2 timer. Skal ikke fryses igjen.

Dette legemidlet inneholder genetisk-endrede humane celler. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale må destrueres i overholdelse med lokale retningslinjer om håndtering av humant avledet materiale.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Libmeldy

Virkestoffet av Libmeldy består av ditt barns egne stamceller som inneholder fungerende kopier av ARSA-genet. Konsentrasjonen per pose er $2-10 \times 10^6$ celler per milliliter.

Andre innholdsstoffer er en løsning som brukes til å bevare frosne celler og natriumklorid (se pkt. 2, *Libmeldy inneholder natrium*).

Hvordan Libmeldy ser ut og innholdet i pakningen

Libmeldy er en klar til lett grumsete, fargeløs til gul eller rosa dispersjon av celler som leveres i en eller flere klare infusjonsposer, hver pakket i en pose i en lukket metallbeholder.

Barnets navn og fødselsdato, samt kodet informasjon som identifiserer barnet ditt som pasient, er skrevet ut på hver infusjonspose og hver metallbeholder.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det er viktig at du leser hele innholdet i denne prosedyren før Libmeldy administreres.

Forholdsregler for håndtering eller administrering av legemidlet

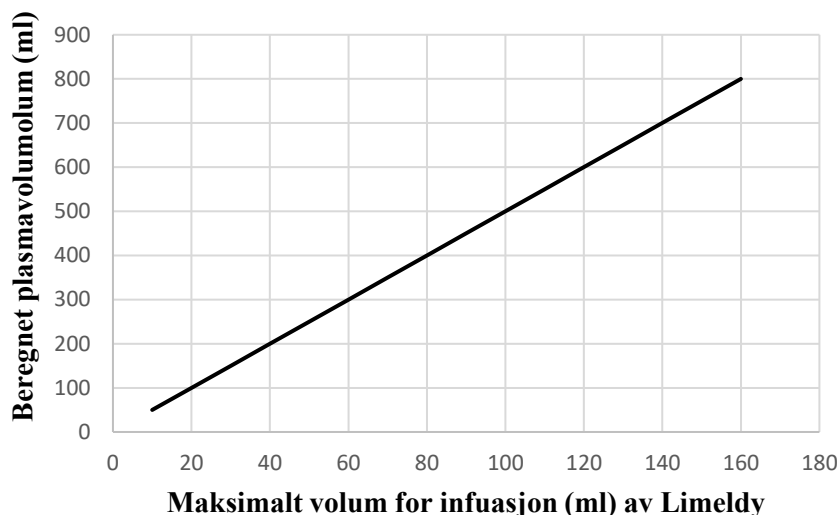
- Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Libmeldy må ta nødvendige forholdsregler (bruk hansker, verneklær og vernebriller) for å unngå en potensiell overføring av smittsomme sykdommer.
- Libmeldy må forbli ved $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ til enhver tid, til innholdet i posen skal tines for infusjon.

Definer dosen som skal administreres

- Dosen som skal infuseres og antall Libmeldy-infusjonsposer som skal brukes, må defineres basert på det totale antallet CD34⁺ celler levert angitt på Lot-informasjonsarkket (dvs. den «leverte dosen»), beregnet ut fra pasientens vekt på tidspunktet for cellehøsting). Dosen av Libmeldy som skal administreres bør også ta hensyn til pasientens vekt på behandlingstidspunktet, og det faktum at enhver pose som brukes skal administreres i sin helhet.
- Nøye overveielse må gis til volumet av infusjon i forhold til pasientens alder og vekt. Når dosen av Libmeldy som skal infuseres representerer mer enn én pose, skal det før infusjon sørges for at volumet til legemidlet som skal infuseres er kompatibelt med den anbefalte grensen av DMSO, dvs. det totale volumet av DMSO administrert skal være $< 1\%$ av pasientens anslåtte plasmavolum. Derfor skal maksimalt volum av Libmeldy som skal administreres forbli $< 20\%$ av pasientens anslåtte plasmavolum.

- Følgende graf gis som referanse for å fastslå maksimalt volum av Libmeldy som kan infuseres til en pasient basert på deres anslåtte plasmavolum.

Veiledning om DMSO-sikkerhetsgrense: det maksimale volum av Libmeldy som skal administreres skal forbli < 20 % av pasientens anslåtte plasmavolum.



Forberedelse for infusjon

- En pasient kan ha flere infusjonsposer. Hver infusjonspose leveres i en ytteremballasjepose, som finnes i en metallkassett.
- Den (de) innpakkede infusjonsposen(e) skal holdes innenfor metallkassetten(e) i dampfasen av flytende nitrogen på < -130 °C til det er klart for tining og infusjon.
- Gjør rede for alle infusjonsposene og bekreft at hver infusjonspose er innenfor utløpsdatoen ved bruk av det tilhørende Lot-informasjonsarket.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for infusjon skal være tilgjengelig for å klargjøre slangen før infusjon, og for å skylle infusjonsposen og slangen etter infusjon.

Kontrollere før tining

- Ikke fjern metallkassetten fra kryogenisk lagring og tin Libmeldy før pasienten er klar til å infuseres. Tidspunktet for tining av infusjonsposen(e) som inneholder Libmeldy og for infusjonen bør koordineres. Bekreft infusjonstiden på forhånd og juster starttidspunktet for tining slik at Libmeldy er tilgjengelig for infusjon når mottakeren er klar.
- Åpne metallkassetten og inspiser ytteremballasjeposen og infusjonsposen for eventuelle brudd på integritet før tining. Hvis en infusjonspose er kompromittert, følg lokale retningslinjer for håndtering av avfall av humant derivert materiale og kontakt Orchard Therapeutics umiddelbart.
- Før tining av Libmeldy må det verifiseres at pasientens identitet samsvarer med den unike pasientinformasjonen rapportert på pakningsetikettene og på det medfølgende Lot-informasjonsarket. Libmeldy er kun tiltenkt til autolog bruk. Ikke tin eller infuser Libmeldy hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

Tining

- Etter forsiktig fjerning fra metallkassetten, tin infusjonsposen i den forseglede ytteremballasjeposen ved 37 °C i en kontrollert tiningseenhet til ingen is er synlig i infusjonsposen.
- Når tining er fullført må posen umiddelbart fjernes fra tiningseenheten.
- Ytteremballasjeposen skal åpnes forsiktig for å fjerne infusjonsposen som skal oppbevares ved romtemperatur (20 °C - 25 °C) til infusjon.

- Masser infusjonsposen forsiktig for å resuspendere cellene. Innholdet i infusjonsposen skal inspiseres for eventuell gjenværende synlige celleaggregater. Små klumper av cellemateriale skal spres ved forsiktig manuell blanding. Ikke rist posen.
- Infusjonsposen skal ikke vaskes, spinnes ned, prøves og/eller resuspenderes i nye medier før infusjon.
- Libmeldy skal ikke bli bestrålt siden stråling kan føre til deaktivering av produktet.
- Hvis mer enn én infusjonspose leveres for pasientbehandlingsdosen, skal den neste posen kun bli tint etter at innholdet i den foregående posen er fullstendig infusert.

Administrasjon

- Libmeldy skal administreres som en intravenøs infusjon via et sentralvenekateter i henhold til det kvalifiserte behandlingssenterets standardprosedyrer for cellebehandlingsprodukter.
- Det anbefalte administrasjonssettet består av et blodoverføringssett utstyrt med et 200 µm filter.
- Hver pose skal infuseres ved hjelp av tyngdekraft innen 2 timer etter tining, inkludert avbrudd under infusjonen, for å opprettholde maksimal produktlevedyktighet.
- Maksimal infusjonshastighet er 5 ml/kg/t, og innholdet i hver pose skal infuseres innen omtrent 30 minutter.
- Når mer enn én pose av Libmeldy er nødvendig, skal kun én pose av produktet infuseres per time.
- Pasienter ikke tidligere eksponert overfor DMSO skal observeres nøye. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens, og oksygenmetning) og forekomst av eventuelle symptomer skal overvåkes i opptil 3 timer etter infusjonen.
- Ved slutten av infusjonen, skyll ut all Libmeldy som er igjen i infusjonsposen og eventuell tilhørende slange med minst 9 ml (0,9 %) injeksjonsløsning for å sikre at så mange celler som mulig blir infusert inn i pasienten. Nøye overveielse må gis til volumet av infusjon i forhold til pasientens alder og vekt.

Forholdsregler som bør tas for avhending av legemidlet

- Libmeldy inneholder genetisk-endrede humane celler. Lokale retningslinjer for håndtering av humant-avledet materiale må følges for ubrukte legemidler eller avfallsmateriale.
- Alt materiale som har vært i kontakt med Libmeldy (fast og flytende avfall) skal håndteres og avhendes som potensielt smittefarlig avfall i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av humant-avledet materiale.

Utilsiktet eksponering

- Utilsiktet eksponering for Libmeldy må unngås. Lokale retningslinjer om håndtering av humant deriverte materialer må følges i tilfelle en utilsiktet eksponering, som kan inkludere vasking av kontaminert hud og fjerning av kontaminerte klær. Arbeidsoverflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Libmeldy, må dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.