

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver a secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrição geral

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) é uma terapia genética que contém uma população autóloga enriquecida em células CD34<sup>+</sup>, que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (CEPH) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica o gene da arilsulfatase A (ARSA) humana.

### 2.2 Composição qualitativa e quantitativa

O medicamento é composto por um ou mais sacos de perfusão contendo uma dispersão de 2-10 x10<sup>6</sup> células/ml suspensas numa solução criopreservante. Cada saco de perfusão contém 10 a 20 ml de Libmeldy.

Uma vez que o número total de células e a concentração de células CD34<sup>+</sup> varia entre os lotes individuais do doente, as informações quantitativas sobre a dosagem (concentração total de células viáveis), o volume de dispersão e o número total de células CD34<sup>+</sup> por saco, e a dose fornecida do medicamento são indicadas na ficha informativa do lote. A ficha informativa do lote está incluída no recipiente criogénico utilizado para transportar Libmeldy.

#### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 3,5 mg de sódio por ml e 55 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml.

Lista completa de excipientes, ver a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Uma dispersão transparente a ligeiramente turva, incolor a amarela ou rosa.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Libmeldy é indicado para o tratamento da leucodistrofia metacromática (LDM) caracterizada por mutações bialélicas no gene arilsulfatase A (ARSA) que levam a uma redução da atividade enzimática da ARSA:

- em crianças com a forma infantil tardia ou juvenil precoce, sem manifestações clínicas da doença,
- em crianças com a forma juvenil precoce, com manifestações clínicas precoces da doença, que ainda têm a capacidade de andar de forma autónoma e antes do início do declínio cognitivo (ver a secção 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

Libmeldy deve ser administrado num centro de tratamento qualificado com experiência em transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH).

Espera-se que os doentes se inscrevam e sejam acompanhados num estudo de seguimento de longo prazo a fim de compreender melhor a segurança e a eficácia a longo prazo de Libmeldy.

### Posologia

A dose de Libmeldy a ser administrada é determinada com base no peso do doente no momento da perfusão.

A dose mínima recomendada de Libmeldy é de  $3 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg. Em estudos clínicos, foram administradas doses até  $30 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg.

O volume máximo de Libmeldy a administrar deve ser 20 % inferior ao volume de plasma estimado do doente (ver a secção 4.4 e a secção 6.6).

Libmeldy destina-se a utilização autóloga (ver a secção 4.4) e só deve ser administrado uma vez.

#### *Colheita de medula óssea ou mobilização de sangue periférico e aférese*

As células CD34<sup>+</sup> autólogas são isoladas a partir da colheita de medula óssea (MO) ou do sangue periférico mobilizado (SPm). No caso de as células CD34<sup>+</sup> serem isoladas a partir do SPm, o(s) procedimento(s) de aférese será(ão) realizado(s) após a mobilização do sangue periférico.

A decisão de utilizar MO ou SPm como material de origem para o isolamento de células CD34<sup>+</sup> fica ao critério do médico responsável, tendo em consideração a idade e o peso do doente, o seu estado clínico e a adequação do acesso venoso.

Em geral, o SPm é a fonte celular preferencial para o fabrico de Libmeldy, pois é menos invasivo para o doente.

No entanto, a MO é a fonte celular a eleger no caso de bebés e crianças com peso corporal inferior a 7 kg, em caso de contraindicação da utilização de fatores de crescimento/agentes mobilizadores, e quando o acesso venoso é considerado inadequado para colocação do cateter de aférese.

Dependendo da fonte celular do material, o doente deve ser capaz de doar um mínimo de  $8-10 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg, necessárias para a produção de Libmeldy (ver a tabela 1).

Se as células CD34<sup>+</sup> forem isoladas a partir da MO, quando possível, a quantidade mínima de células CD34<sup>+</sup> deve ser colhida num único procedimento de colheita de MO. Antes deste procedimento, é geralmente usado um aspirado de medula óssea inicial para realizar um teste de contagem de células, o que permite estimar o volume total de MO que será necessário para obter um número de células suficiente para o fabrico do medicamento (ver a secção 5.1).

Se as células CD34<sup>+</sup> forem isoladas a partir do SPm, a quantidade mínima de células CD34<sup>+</sup> pode ser obtida utilizando um ou mais ciclos de aférese.

**Tabela 1**      **Quantidade de células CD34<sup>+</sup> necessárias para a produção de Libmeldy dependendo da fonte celular (número de células expressas como  $10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg)**

Fonte celular	Número mínimo	Intervalo ideal
MO	10	20-40
SPm	8	20-30

Se, após o fabrico do medicamento, a dose mínima de Libmeldy de  $3 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg não for atingida, o doente pode ter de se submeter a uma nova colheita de medula óssea ou a um novo protocolo de mobilização com um ou mais ciclos de aférese, a fim de obter mais células para fabrico adicional (ver *Mobilização e aférese* na secção 5.1).

Também é necessária uma colheita de recurso de CEPH contendo pelo menos  $2 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg para utilizar como tratamento de resgate caso a qualidade de Libmeldy seja comprometida após o início do condicionamento mieloablativo e antes da perfusão de Libmeldy, a falha do enxerto primário ou uma aplasia medular prolongada após o tratamento com Libmeldy (ver a secção 4.4). Estas células devem ser colhidas do doente no momento da colheita de MO ou da aférese de SPM e devem ser criopreservadas antes do condicionamento mieloablativo, de acordo com os procedimentos institucionais.

#### *Mobilização de sangue periférico*

Quando é tomada a decisão de usar o SPM como material de origem, os doentes têm que se submeter à mobilização de CEPH com o fator de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF) com ou sem plerixafor, seguida pela aférese para obter células estaminais CD34<sup>+</sup> para o fabrico do medicamento (ver a secção 5.1 para uma descrição do regime de mobilização utilizado nos estudos clínicos).

#### *Condicionamento pré-tratamento recomendado*

O médico responsável deve confirmar que a administração da terapia genética de CEPH autólogas é clinicamente apropriada para o doente antes do início do condicionamento mieloablativo (ver a secção 4.4).

Um condicionamento mieloablativo é necessário antes da perfusão de Libmeldy para promover o enxerto eficiente das células autólogas CD34<sup>+</sup> geneticamente modificadas (ver a secção 5.1 para uma descrição do regime mieloablativo usado nos estudos clínicos).

O bussulfano é o medicamento de condicionamento recomendado.

O condicionamento mieloablativo não deve começar antes de ter sido recebido e armazenado no centro de tratamento qualificado o conjunto completo de sacos de perfusão que constitui a dose de Libmeldy e de a disponibilidade da colheita de recurso ter sido confirmada.

Concomitantemente com o regime de condicionamento, e antes do tratamento com Libmeldy, recomenda-se que os doentes recebam profilaxia para a doença veno-oclusiva (DVO) e as complicações relacionadas com a lesão endotelial associada, ou seja, a microangiopatia trombótica associada ao transplante (MAT-AT) ou a síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa), em conformidade com as normas orientadoras locais.

Dependendo do regime de condicionamento mieloablativo administrado, a profilaxia para convulsões também deve ser considerada. A fenitoína não é recomendada, uma vez que pode aumentar a depuração do bussulfano.

Deve ser ponderada a utilização profilática e empírica de anti-infecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para a prevenção e o controlo de infeções, especialmente durante o período neutropénico após o condicionamento. Recomenda-se a monitorização de rotina dos vírus mais comuns sujeitos a reativação, de acordo com as normas orientadoras locais. As medidas de combate às infeções e os procedimentos de isolamento devem ser aplicados durante a hospitalização, de acordo com as normas locais.

#### *Pré-medicação*

Recomenda-se que a pré-medicação com clorfeniramina intravenosa (0,25 mg/kg, dose máx. 10 mg), ou um medicamento equivalente, seja administrada 15-30 minutos antes da perfusão de Libmeldy para reduzir a possibilidade de uma reação alérgica à perfusão.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Libmeldy não foi estudado em doentes com idade >65 anos.

##### *Compromisso renal*

Libmeldy não foi estudado em doentes com compromisso renal. Os doentes devem ser avaliados para deteção de compromisso renal para assegurar que a administração de terapia genética de CEPH autólogas é apropriada. Não é necessário qualquer ajuste da dose.

### *Compromisso hepático*

Libmeldy não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Os doentes devem ser avaliados para deteção de compromisso hepático para assegurar que a administração de terapia genética de CEPH autólogas é apropriada. Não é necessário qualquer ajuste da dose.

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Libmeldy não foram ainda estabelecidas em crianças com a forma juvenil tardia da doença (ou seja, com um início típico após os 7 anos de idade). Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Libmeldy destina-se apenas a perfusão intravenosa (ver a secção 6.6 para detalhes completos sobre o processo de administração).

### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

Este medicamento contém células humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde devem, por conseguinte, tomar as devidas precauções (usar luvas e óculos) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas ao manusear o produto.

Para instruções sobre a preparação, a exposição acidental e a eliminação de Libmeldy, consulte a secção 6.6.

### *Preparação para perfusão*

Antes da perfusão de Libmeldy, deve confirmar-se que a identidade do doente corresponde às informações essenciais próprias do doente que figuram no(s) rótulo(s) do(s) saco(s) de perfusão e na ficha informativa do lote que o(s) acompanha.

A data e a hora da descongelação e a data e a hora da perfusão de Libmeldy devem ser coordenados. A hora de início da perfusão deve ser confirmada com antecedência e a descongelação ajustada para que Libmeldy esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto. Para manter a viabilidade do produto, assim que a descongelação estiver concluída, recomenda-se que Libmeldy seja administrado imediatamente. A administração deve ser concluída no prazo de 2 horas após a descongelação.

### *Administração*

Administrar o medicamento como perfusão intravenosa utilizando um cateter venoso central. Quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve ser perfundido apenas um saco de medicamento por hora. Cada saco deve ser perfundido durante aproximadamente 30 minutos a uma taxa de perfusão que não deve exceder os 5 ml/kg/h. O conjunto de administração recomendado consiste num conjunto de transfusão de sangue equipado com um filtro de 200 µm (ver a secção 6.6).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tratamento anterior com terapia genética de células estaminais hematopoiéticas.

Devem ser consideradas as contraindicações relativamente à mobilização e aos medicamentos mieloablativos.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

Devem ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para assegurar a rastreabilidade, o nome do produto, o número do lote e o nome do doente tratado devem ser conservados por um período de 30 anos.

### Utilização autóloga

Libmeldy destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não deve, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Não perfundir Libmeldy se as informações nos rótulos do produto e na ficha informativa do lote não corresponderem à identidade do doente.

### Fase de progressão rápida da doença

O tratamento com Libmeldy deve ser realizado antes de a doença entrar na fase de progressão rápida. A elegibilidade para o tratamento com Libmeldy deve ser inicialmente avaliada pelo médico responsável mediante um exame neurológico completo, a avaliação da função motora e a avaliação neurocognitiva, conforme for adequado à idade do doente.

Antes do início da colheita celular, o médico responsável deve assegurar-se de que não houve deterioração clínica do doente. Posteriormente, e antes do início do condicionamento, o médico responsável deve assegurar-se de que a administração de terapia genética de CEPH autólogas continua a ser clinicamente apropriada para o doente e que o tratamento com Libmeldy continua a ser indicado.

### Mobilização e medicamentos para condicionamento mieloablativo

As advertências e precauções dos medicamentos de mobilização e condicionamento mieloablativo devem ser consideradas.

### Complicações do cateter venoso central (CVC), incluindo infeções e trombozes venosas

Infeções associadas ao uso de CVC foram notificadas em estudos clínicos e existe o risco de trombose associada ao CVC. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de possíveis infeções e de acontecimentos relacionados com o cateter.

### Hipersensibilidade e reações relacionadas com a perfusão

O dimetilsulfóxido (DMSO), um dos excipientes de Libmeldy é conhecido por possivelmente causar reações anafiláticas após a administração parentérica. Os doentes não expostos anteriormente ao DMSO devem ser cuidadosamente observados. Os sinais vitais (tensão arterial, ritmo cardíaco e saturação de oxigénio) e a ocorrência de quaisquer sintomas devem ser monitorizados antes do início da perfusão, aproximadamente de dez em dez minutos durante a perfusão e de hora a hora, durante 3 horas, após a perfusão.

Quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve assegurar-se antes da perfusão que o volume de medicamento a ser perfundido é compatível com o limite recomendado de DMSO, ou seja, o volume total de DMSO administrado deve ser <1 % do volume de plasma estimado do doente. Por conseguinte, o volume máximo de Libmeldy a administrar deve ser <20 % do volume de plasma estimado do doente (ver a secção 6.6).

Além disso, quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve ser perfundido apenas um saco de medicamento por hora.

### Falha de enxerto

Em estudos clínicos, nenhum doente teve insucesso no enxerto de medula óssea, medido pela contagem de neutrófilos no sangue periférico. O insucesso do enxerto de neutrófilos é um risco a curto prazo mas potencialmente importante, definido como a falha em alcançar uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) >500 células/ $\mu$ l associado à ausência de evidência de recuperação da medula óssea (ou seja, medula hipocelular) até ao dia 60 após a perfusão de Libmeldy. Em caso de insucesso do enxerto, as células estaminais de recurso não transduzidas devem ser perfundidas de acordo com as normas locais (ver a secção 4.2).

### Citopenia prolongada

Os doentes podem apresentar citopenias graves, incluindo neutropenia grave [definida como Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN)  $<500/\mu\text{l}$ ] e trombocitopenia prolongada, durante várias semanas após o condicionamento mieloablativo e a perfusão de Libmeldy. Em estudos clínicos, a recuperação hematológica após o condicionamento com bussulfano foi geralmente observada quatro a cinco semanas após o dia de perfusão de Libmeldy. No estudo clínico com a formulação (comercial) criopreservada, o enxerto de neutrófilos ocorreu após uma mediana (min., máx.) de 36,5 (31-40) dias após a terapia genética. Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de citopenia durante, pelo menos 6 semanas após a perfusão.

Os glóbulos vermelhos devem ser monitorizados de acordo com o critério médico até que o enxerto dessas células e a recuperação sejam alcançados. Deve ser dado suporte hematológico, como a transfusão de glóbulos vermelhos e plaquetas, de acordo com o critério médico e a prática institucional. O hemograma e outras avaliações apropriadas devem ser imediatamente considerados sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de anemia.

Se a citopenia persistir para além de seis a sete semanas, apesar da utilização de medicamentos para a mobilização de granulócitos, as células estaminais de recurso não transduzidas devem ser profundidas. Caso a citopenia persista apesar da perfusão de células estaminais de recurso não transduzidas, devem ser considerados tratamentos alternativos.

### Enxerto de plaquetas retardado

O enxerto de plaquetas é definido como o primeiro de 3 dias consecutivos com valores de plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/l$  obtidos em diferentes dias após a perfusão de Libmeldy, sem transfusão de plaquetas administrada durante os 7 dias imediatamente anteriores e durante o período de avaliação (até 60 dias pós-terapia genética).

Durante o desenvolvimento clínico, foram notificados enxertos de plaquetas retardados em 4/35 doentes (11,4 %) (mediana: 73,5 dias, intervalo de 65 a 109 dias) sem correlação com um aumento da incidência de hemorragia. No quadro do padrão de cuidados/profilaxia, todos os doentes do conjunto de dados integrados de segurança (N = 29) receberam suporte hematológico com a transfusão de plaquetas. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada de acordo com o critério médico até que o enxerto dessas células e a recuperação sejam alcançados. Deve ser dado suporte hematológico com a transfusão de plaquetas de acordo com o critério médico e a prática institucional.

### Acidose metabólica

Antes de um tratamento com Libmeldy, a presença de acidose tubular renal deve ser avaliada juntamente com os riscos do medicamento de condicionamento e os riscos do procedimento de terapia genética, que podem contribuir para o desenvolvimento da acidose metabólica. O estado ácido-base deve ser monitorizado durante o condicionamento e até que o doente já não esteja sob *stress* metabólico. O médico responsável deve considerar a substituição do bicarbonato de sódio, bem como qualquer outro tratamento necessário, e deve visar a correção de quaisquer reações adversas concomitantes que possam contribuir para a acidose metabólica.

### Transmissão de um agente infeccioso

Embora Libmeldy seja testado quanto à esterilidade e ao micoplasma no momento da libertação, existe um pequeno risco de transmissão de agentes infecciosos. Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Libmeldy devem monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infeções após o tratamento e tratá-los adequadamente se for necessário.

### Monitorização da tiroide

Durante os estudos clínicos, foram observados em alguns doentes aumentos transitórios na hormona estimulante da tiroide (TSH), da T4 livre (FT4; tiroxina) e da T3 livre (FT3; tri-iodotironina). Considerando que os distúrbios da tiroide podem eventualmente ser mascarados por doenças críticas ou induzidos por medicação concomitante, os doentes devem ser avaliados quanto à função e estrutura

da tiroide antes do tratamento com Libmeldy. A função e a estrutura da tiroide também devem ser monitorizadas a curto prazo após o tratamento e, posteriormente, conforme necessário.

#### Risco de oncogénese insercional

Existe um risco teórico de leucemia ou linfoma após o tratamento com Libmeldy. Em caso de deteção de leucemia ou linfoma num doente que tenha recebido Libmeldy, devem ser colhidas amostras de sangue para análise dos locais de integração.

#### Anticorpos anti-ARSA

Durante o desenvolvimento clínico, foram notificados anticorpos anti-ARSA (AAA) em 5 doentes. Os títulos foram geralmente baixos e resolvidos espontaneamente ou após tratamento com rituximab (ver a secção 4.8). Não foram observados impactos na eficácia clínica ou nos resultados de segurança.

A monitorização de AAA é recomendada antes do tratamento, entre 1 e 2 meses após a terapia genética, e depois aos 6 meses, 1 ano, 3 anos, 5 anos, 7 anos, 9 anos, 12 anos e 15 anos após o tratamento.

Em caso de início da doença ou de progressão significativa da doença, recomenda-se uma monitorização adicional de AAA.

#### Teste serológico

Libmeldy não foi estudado em doentes com VIH-1, VIH-2, HTLV-1, HTLV-2, VHB, VHC ou infeção por micoplasma.

Todos os doentes devem ser testados para VIH-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC e micoplasma antes da mobilização ou da colheita de medula óssea para assegurar a aceitação do material de origem celular para o fabrico de Libmeldy.

#### Uso de antirretrovirais

Os doentes não devem tomar medicamentos antirretrovirais a partir de pelo menos um mês antes da mobilização e/ou da colheita de medula óssea até pelo menos 7 dias após a perfusão de Libmeldy (ver a secção 4.5). Se um doente necessitar de antirretrovirais após a exposição ao VIH/HTLV, o início do tratamento com Libmeldy deve ser adiado até que tenha sido feito o teste *Western blot* e a avaliação da carga viral de VIH/HTLV aos 6 meses após a exposição.

#### Interferência com os testes do VIH

É provável que os doentes que receberam Libmeldy testem positivo nos testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) para o VIH devido à inserção de provírus LVV, daí resultando um teste falso positivo para VIH. Por conseguinte, os doentes que receberam Libmeldy não devem ser testados para infeção pelo VIH usando um teste com base na PCR.

#### Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Libmeldy não devem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante em nenhum momento no futuro. Estas informações constam do cartão de alerta do doente, que deve ser entregue ao doente após o tratamento.

#### Após a administração de Libmeldy

Após a perfusão, devem ser seguidos os procedimentos padrão para o tratamento dos doentes pós-transplante de CEPH.

A imunoglobulina G deve ser mantida acima de 5 g/l para prevenir possíveis infeções tardias (que ocorrem mais de 100 dias após a terapia) associadas à hipogamaglobulinemia grave, resultante da aférese ou da colheita e do condicionamento da medula óssea.



Quaisquer produtos derivados do sangue necessários nos primeiros 3 meses após a perfusão de Libmeldy devem ser irradiados.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém 35-560 mg de sódio por dose, o que equivale a 2 a 28 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Dada a natureza de Libmeldy, não são de esperar quaisquer interações farmacocinéticas com outros medicamentos.

Os doentes não devem tomar medicamentos antirretrovirais a partir de pelo menos um mês antes da mobilização e/ou da colheita de medula óssea até pelo menos 7 dias após a perfusão de Libmeldy (ver a secção 4.4).

#### Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Libmeldy não foi estudada. A vacinação com vacinas virais vivas não é recomendada durante as 6 semanas anteriores ao início do condicionamento mieloablativo e até à recuperação hematológica após o tratamento com Libmeldy.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Como Libmeldy não se destina a ser usado em adultos, não existem dados em seres humanos sobre a utilização durante a gravidez ou o aleitamento, nem estudos de reprodução em animais. Em relação à fertilidade, consulte o RCM do medicamento de condicionamento mieloablativo. Deve salientar-se que o médico responsável deve informar os pais/cuidadores do doente sobre as opções de criopreservação de células estaminais espermatogónias ou de tecido ovárico.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Libmeldy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos. No entanto, deve ser considerado o efeito dos agentes de mobilização e do agente de condicionamento mieloablativo sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A segurança de Libmeldy foi avaliada em 35 doentes com LDM. A duração mediana do seguimento no conjunto de dados integrados de segurança, que incluiu 29 doentes tratados com a formulação (experimental) pronta a usar foi de 4,51 anos (intervalo: 0,64 a 8,85 anos). Três doentes morreram e um total de 26 doentes permaneceu na fase de seguimento. A duração mediana do seguimento nos 6 doentes tratados com a formulação (comercial) criopreservada foi de 0,87 anos (intervalo: 0,0 a 1,47 anos). Todos eles permaneceram na fase de seguimento (ver a secção 5.1). Tendo em conta a reduzida população de doentes, as reações adversas na tabela abaixo não fornecem uma perspetiva completa sobre a natureza e a frequência destes acontecimentos.

O tratamento com Libmeldy é precedido de intervenções médicas, designadamente a colheita de células estaminais hematopoiéticas através da colheita de medula óssea ou da mobilização de sangue periférico com administração de G-CSF com ou sem plerixafor, seguida de aférese, e o condicionamento mieloablativo (preferencialmente com bussulfano), com os seus riscos próprios. Ao

avaliar a segurança de um tratamento com Libmeldy, deve considerar-se o perfil de segurança e a informação dos medicamentos utilizados para a mobilização de sangue periférico e o condicionamento mieloablativo, para além dos riscos associados à terapia genética.

#### Tabela de reações adversas

As reações adversas encontram-se indicadas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e segundo a frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ) e frequentes ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ).

**Tabela 2 Reações adversas atribuídas ao Libmeldy**

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Teste de anticorpos positivo (anticorpos anti-ARSA)	

**Tabela 3 Reações adversas possivelmente relacionadas com o condicionamento mieloablativo\***

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Viremia por citomegalovírus, pneumonia, infeção estafilocócica, infeção do trato urinário, infeção viral
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia	Anemia, trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Acidose metabólica	Sobrecarga de líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxe, dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Estomatite, vômito	Ascite, diarreia, hemorragia gastrointestinal, náusea
Afeções hepatobiliares	Hepatomegalia, doença hepática veno-oclusiva	Hipertransaminasemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Exfoliação cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor nas costas, dor nos ossos
Doenças renais e urinárias		Oligúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Insuficiência ovárica	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia
Exames complementares de diagnóstico		Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, teste de <i>Aspergillus</i> positivo

\* Com base em 29 doentes submetidos ao condicionamento mieloablativo por bussulfano no conjunto dos dados integrados.

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Presença de anticorpos anti-ARSA*

Cinco dos 35 doentes testaram positivo para anticorpos anti-ARSA (AAA) em vários pontos temporais pós-tratamento com o acontecimento «teste de anticorpos positivo/presença de anticorpos contra a arilsulfatase A» a ser notificado pelo investigador.

Os títulos de anticorpos foram geralmente baixos e resolveram-se espontaneamente ou após um ciclo curto de rituximab.

Em todos os doentes com resultados positivos no teste AAA, não foram observados efeitos negativos na atividade ARSA pós-tratamento de subpopulações celulares de sangue periférico ou de medula óssea nem na atividade ARSA no líquido cefalorraquidiano.

Os doentes tratados com Libmeldy devem ser monitorizados regularmente para AAA (ver a secção 4.4).

### *Colheita de medula óssea e mobilização de sangue periférico e aférese*

Durante os estudos clínicos, o perfil de segurança da colheita de MO e da mobilização/aférese foi consistente com a segurança e tolerabilidade conhecidas dos dois procedimentos e com o RCM dos agentes de mobilização (G-CSF e plerixafor).

Não foram notificados acontecimentos adversos graves potencialmente atribuíveis à colheita de MO no intervalo de volumes de MO colhidos (o volume mediano foi de 35,5 ml/kg; intervalo: 15,1-56,4 ml/kg). No conjunto de dados integrados de segurança (n = 29), um doente sentiu dor óssea, que foi qualificada como acontecimento adverso de grau 2 e considerada como estando relacionada com o procedimento de colheita de MO, mas sem relação com o volume colhido.

Nenhum acontecimento adverso grave foi notificado como potencialmente atribuível à mobilização e à aférese e nenhum dos doentes submetidos à mobilização apresentou quaisquer acontecimentos adversos na fase de pré-tratamento que pudessem ter sido atribuídos aos agentes mobilizadores.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

## **4.9 Sobredosagem**

Não estão disponíveis dados de estudos clínicos relativos à sobredosagem com Libmeldy.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, código ATC: A16AB21.

### Mecanismo de ação

Libmeldy é uma terapia genética com células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (CEPH) CD34<sup>+</sup> autólogas geneticamente modificadas *ex vivo*. As CEPH CD34<sup>+</sup> autólogas são colhidas a partir da colheita da medula óssea (MO) ou de sangue periférico mobilizado (SPm) do doente e transduzidas com um vetor lentiviral (ARSA LVV), que insere uma ou mais cópias do ácido desoxirribonucleico complementar (ADNc) da ARSA humana no genoma da célula para que as células geneticamente modificadas se tornem capazes de expressar a enzima ARSA funcional. Quando administrado ao doente após a administração de um regime de condicionamento mieloablativo, as células geneticamente modificadas formam um enxerto e são capazes de efetuar a repopulação do compartimento hematopoiético. Uma subpopulação das CEPH perfundidas e/ou a sua progénie

mieloide é capaz de migrar para o cérebro através da barreira hematoencefálica e formar um enxerto como microglia residente do sistema nervoso central (SNC) e macrófagos perivasculares do SNC, assim como macrófagos endoneurais no sistema nervoso periférico (SNP). Estas células geneticamente modificadas podem produzir e segregar a enzima ARSA funcional, que pode ser absorvida pelas células circundantes, um processo conhecido como correção cruzada e usado para degradar, ou impedir a acumulação, de sulfatídeos nocivos.

Após o enxerto bem-sucedido e estável no doente, espera-se que os efeitos do medicamento sejam persistentes.

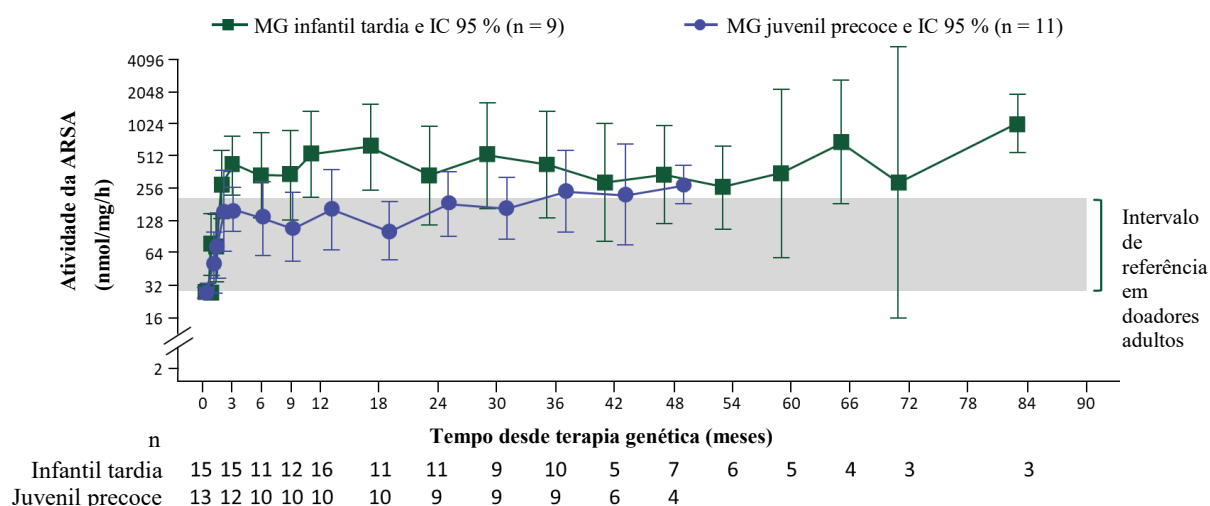
### Efeitos farmacodinâmicos

O enxerto periférico durável e estável de células geneticamente modificadas foi observado a partir de 1 mês após a administração de Libmeldy em todos os doentes avaliados. Um número de cópias persistentes do vetor também foi observado em células CD34<sup>+</sup> isoladas a partir da medula óssea durante o período de seguimento. Estes resultados biológicos demonstram um enxerto multilinhagem sustentado de células corrigidas por genes, o que é essencial para apoiar a produção a longo prazo da ARSA e o conseqüente benefício clínico a longo prazo.

No ano 1 pós-tratamento, a proporção de colônias obtidas de MO que continham o genoma LVV (% LV<sup>+</sup>) na população tratada global foi de 54,8 % (intervalo: 20,0 % a 100 % [N = 23]). A proporção de colônias obtidas de MO que continham o genoma LVV (% LV<sup>+</sup>) no ano 5 foi de 45,0 % (intervalo: 18,8 % a 90,6 % [n = 6, 4 infantil tardia (IT) e 2 juvenil precoce (JP)]), indicativo de enxerto estável ao longo do tempo na população tratada.

A reconstituição da atividade da ARSA no sistema hematopoiético foi observada em todos os doentes com LDM tratados, com reconstituição progressiva dos níveis de ARSA nas células mononucleares de sangue periférico (CMSP) que atingiram valores dentro do intervalo de referência normal aos 3 meses pós-tratamento e se mantiveram estáveis dentro ou acima do intervalo normal ao longo da duração do seguimento (ver Figura 1).

**Figura 1** Atividade da ARSA nas CMSP ao longo do tempo (média geométrica e IC 95 %), por subtipo de doença (conjunto de dados integrados de eficácia; N = 29)



Nota: Valores <LIQ são imputados ao LIQ. O LIQ é de 25,79 nmol/mg/h. MG e IC 95 % são apresentados onde há pelo menos 3 doentes sem dados em falta. ARSA: arilsulfatase A; IC: intervalo de confiança; MG: média geométrica; LIQ: limite inferior de quantificação; CMSP: células mononucleares de sangue periférico.

A atividade da ARSA também foi medida no fluido cefalorraquidiano (FCR) enquanto compartimento substituto de correção metabólica no cérebro. A atividade da ARSA no FCR passou de indetetável no início do estudo para detetável em todos os doentes avaliados ao mês 6 pós-tratamento e atingiu níveis

no intervalo de referência ao ano 1 pós-tratamento. Posteriormente, a reconstituição central da atividade enzimática da ARSA manteve-se estável dentro do intervalo de referência.

### Eficácia clínica

A eficácia clínica baseou-se na análise integrada dos resultados de 29 doentes com LDM de início precoce tratados com Libmeldy preparado como uma formulação pronta a usar (não criopreservada). Estes resultados foram obtidos a partir de 20 doentes tratados no estudo para registo (Estudo 201222, um ensaio clínico de segurança e eficácia, aberto, não aleatorizado e de braço único) com uma duração mediana de seguimento pós-tratamento de 4,0 anos (intervalo: 0,6 a 7,5 anos) e 9 doentes tratados no contexto de 3 programas de acesso alargado com uma duração mediana de seguimento de 1,5 anos (intervalo: 0,99 a <2,72 anos). Além disso, resumem-se abaixo os resultados iniciais de 9 doentes tratados num estudo posterior com a formulação comercial (criopreservada) da Libmeldy (Estudo 205756).

O espectro da LDM pode apresentar-se numa variedade de formas clínicas, principalmente com base na idade no início dos primeiros sintomas da doença. Os doentes pré-sintomáticos com LDM infantil tardia (IT) ou juvenil precoce (JP) e os doentes sintomáticos precoces com LDM JP com mutações bialélicas no gene *ARSA* que levam a uma redução da atividade enzimática da ARSA foram incluídos no desenvolvimento clínico de Libmeldy. «Mutações bialélicas que levam a uma redução da atividade enzimática da ARSA» referem-se a mutações que levam à interrupção parcial ou total da atividade enzimática da ARSA e resultam na acumulação de sulfatídeos. Estas mutações bialélicas excluem as mutações neutras comuns descritas em associação com os alelos com pseudodeficiência de ARSA.

### *Doentes e características da doença*

As formas (variantes) de LDM foram definidas pela presença dos seguintes critérios durante o desenvolvimento clínico:

- Infantil tardia (IT): idade no início dos sintomas no(s) irmão(s) mais velho(s) de  $\leq 30$  meses e/ou 2 alelos mutantes da ARSA nulos (0) e/ou neuropatia periférica no estudo eletroneurográfico (ENG).
- Juvenil precoce (JP): idade no início dos sintomas (no doente ou no irmão mais velho) entre 30 meses e antes dos 7 anos, e/ou 1 alelo mutante da ARSA nulo (0) e 1 alelo mutante da ARSA residual (R) e/ou neuropatia periférica no estudo ENG.

Na definição acima, os alelos nulos (0) ou residuais (R) referem-se quer a mutações conhecidas, quer a novas.

O estado sintomático dos doentes foi definido da seguinte forma:

- Pré-sintomático: no momento da inclusão nos estudos clínicos, os doentes IT ou JP não tinham compromisso neurológico (sintomas relacionados com a doença), tinham ou não sinais da doença revelados por avaliações instrumentais, ou seja, estudo eletroneurográfico (ENG) e ressonância magnética (RM) cranioencefálica.

A partir de uma análise das características iniciais dos doentes pré-sintomáticos IT e JP tratados durante o programa de desenvolvimento clínico, a definição de estado pré-sintomático foi ainda mais refinada para maximizar o benefício do tratamento.

Tendo em conta os resultados desta análise, o tratamento com Libmeldy de um doente pré-sintomático deve ser considerado:

- Para um doente com a forma IT da doença, na ausência de um atraso em conseguir permanecer de pé de forma autónoma, ou de um atraso em conseguir andar de forma autónoma, associado a sinais anormais na avaliação neurológica.
- Para um doente com a forma JP da doença, na ausência de sinais ou sintomas neurológicos da doença que resultem em compromisso ou regressão funcional cognitiva, motora ou comportamental

(comprovada por exame neurológico, avaliação da motricidade grossa e/ou testes neuropsicológicos adequados à idade).

- Sintomático precoce: no momento da inclusão nos estudos clínicos, os doentes JP sintomáticos precoces reuniam os seguintes 2 critérios: quociente de inteligência (QI)  $\geq 70$  e a capacidade de andar de forma autónoma durante  $\geq 10$  passos.

Com base na análise dos benefícios clinicamente relevantes nas funções motoras e cognitivas, a eficácia só foi demonstrada em doentes tratados antes do início da deterioração cognitiva, numa altura em que ainda eram capazes de andar de forma autónoma.

Tendo em consideração estes resultados, o tratamento com Libmeldy de um doente sintomático precoce com uma forma JP da doença deve ser considerado:

- Se este doente for capaz de andar de forma autónoma, o que significa que a pontuação GMFC-MLD do doente é  $\leq 1$ , e
- Se a função cognitiva do doente não tiver começado a diminuir, o que significa que o QI do doente é  $\geq 85$ .

Na altura da inclusão nos estudos clínicos, dos 29 doentes com LDM de início precoce, 20 eram pré-sintomáticos e 9 eram sintomáticos precoces, 16 tinham diagnóstico de LDM IT e 13 tinham diagnóstico de LDM JP. Todos os doentes IT do estudo e alguns doentes JP foram identificados após um(a) irmã(o) mais velho(a) ter desenvolvido sintomas e sido diagnosticado com LDM, levando a testar os outros membros da família.

**Tabela 4** Resumo das características demográficas por estado sintomático na altura da terapia genética e pelo subtipo da doença (conjunto de dados integrados de eficácia)

	Doentes pré-sintomáticos		Doentes sintomáticos precoces	
	Subgrupo infantil tardia (N = 15)	Subgrupo juvenil precoce (N = 5)	Subgrupo infantil tardia (N = 1)	Subgrupo juvenil precoce (N = 8)
<b>Sexo, n.º (%)</b>				
Feminino	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Masculino	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Idade na TG, em meses</b>				
Mediana	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Máx.	17,8	66,8	23,3	139,9

#### *Colheita da medula óssea*

Durante o desenvolvimento clínico, o volume de MO colhido foi ajustado a cada doente. O volume mediano de MO colhido foi de 35 ml/kg (intervalo 15-56 ml/kg), sem quaisquer acontecimentos de segurança associados.

#### *Mobilização e aférese*

Durante o desenvolvimento clínico, e antes do procedimento de aférese, foi administrado G-CSF (10-12,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ) para mobilizar células CD34<sup>+</sup> a todos os (dez) doentes em relação aos quais foi tomada a decisão de utilizar SPM como material de origem. A partir do dia 3 da administração de G-CSF, um

agente de mobilização adicional, plerixafor, foi administrado uma vez por dia (0,24 mg/kg, por via subcutânea) no caso de ser clinicamente indicado em função da contagem dos glóbulos brancos e das células CD34<sup>+</sup> no sangue periférico do doente. A aférese foi realizada assim que a contagem de células CD34<sup>+</sup> atingiu um nível adequado, de acordo com os procedimentos padrão.

Quando o número-alvo de células CD34<sup>+</sup> colhidas para fabricar Libmeldy e fornecer o transplante de recurso não foi atingido com uma única aférese, realizou-se um segundo procedimento. Para todos os doentes, foi colhido o número mínimo de células CD34<sup>+</sup> para o fabrico de Libmeldy ( $8 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg) com 1 ciclo de mobilização e 1 ou 2 aféreses.

### *Condicionamento pré-tratamento*

Todos os doentes receberam condicionamento sistémico com bussulfano antes do tratamento com Libmeldy.

Treze doentes (45 %) foram tratados com um regime de condicionamento submieloablativo (SMAC), definido como uma AUC cumulativa de 67 200  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ . Dezassexes doentes (55 %) foram tratados com um regime de condicionamento mieloablativo (MAC), definido como uma AUC cumulativa de 85 000  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ .

Para o regime de condicionamento SMAC, os doentes receberam um total de 14 doses de bussulfano (de acordo com o peso do doente), como uma perfusão IV de 2 horas administrada a cada 6 horas do dia -4 ao dia -1. Os níveis de plasma de bussulfano foram monitorizados por amostragem farmacocinética serial e ajustados tendo por objetivo uma dose de AUC de 4800  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$  (intervalo: 4200 a 5600  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ ), o que corresponde a uma AUC acumulada total esperada de 67 200  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$  (intervalo de 58 800 a 78 400  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ ). A AUC acumulada média em doentes que receberam um regime SMAC foi superior ao esperado, mas permaneceu dentro do intervalo-alvo (média geométrica de 71 923,53 [IC 95 %: 68 751,04-75 242,41]).

Para o regime de condicionamento MAC, os doentes receberam uma dose de bussulfano com base na superfície corporal de acordo com as respetivas idades (80 mg/m<sup>2</sup>/dose se  $\leq 1$  ano; 120 mg/m<sup>2</sup>/dose se  $> 1$  ano) para um total de 4 doses, administradas como perfusão IV de 3 horas a cada 20 a 24 horas do dia -4 ao dia -1. Os níveis de plasma de bussulfano foram monitorizados por amostragem farmacocinética serial e ajustados tendo como objetivo uma AUC cumulativa total de 85 000  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$  (intervalo: 76 500 a 93 500  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ ).

As análises de subgrupos por regime de condicionamento, ou seja, a comparação dos subgrupos dos doentes que receberam o regime MAC vs. o SMAC, não apresentaram diferenças perceptíveis no nível de enxerto celular transduzido nem na atividade enzimática da ARSA (no total de CMSP e nas células mononucleares obtidas da MO). Além disso, os perfis de segurança de ambos os regimes mostraram-se comparáveis.

Por conseguinte, a decisão de utilizar o regime MAC ou SMAC para condicionamento pré-tratamento fica ao critério do médico responsável, tendo em consideração as características clínicas do doente, tais como a idade, a função hepática, a prematuridade e a trombofilia, mas não se limitando a estas.

Durante o desenvolvimento clínico, de acordo com a prática institucional, foi necessário recorrer à profilaxia para a doença veno-oclusiva (DVO) e para as complicações relacionadas com a lesão endotelial com ácido ursodesoxicólico ou defibrotida.

### *Administração de Libmeldy*

O medicamento foi administrado como perfusão intravenosa a todos os doentes (N = 29), com uma dose celular média (min., máx.) de  $10,81 \times 10^6$  (4,2, 25,9) de células CD34<sup>+</sup>/kg.

### *Resultados de eficácia integrados (N = 29)*

Os parâmetros de avaliação primários de eficácia foram:

- Gross Motor Function Measure (GMFM) [Teste de Medida das Funções Motoras]: Uma melhoria >10 % na pontuação GMFM total em doentes tratados em comparação com as pontuações GMFM na população de controlo histórico com LDM não tratada da mesma faixa etária (ou seja, TIGET natural history [NHx] Study), avaliada no ano 2 após o tratamento (ver Tabela 5), e
- Atividade da ARSA: Um aumento significativo ( $\geq 2$  DP) na atividade residual da ARSA em relação aos valores pré-tratamento, medido em células mononucleares de sangue periférico (CMSP) no ano 2 após o tratamento (ver Efeitos farmacodinâmicos, Figura 1 e Tabela 6).

Os doentes com LDM de início precoce tratados antes do início da manifestação dos sintomas mostraram desenvolvimento motor normal, estabilização ou atraso na taxa de progressão da disfunção motora medida pela pontuação GMFM total (%) (ver Tabela 5).

Utilizando um modelo ANCOVA ajustado à idade na avaliação e tratamento da GMFM, a diferença média entre doentes IT pré-sintomáticos tratados e doentes IT não tratados da mesma faixa etária do estudo NHx foi de 71,0 % no ano 2 e 79,8 % no ano 3. Da mesma forma, a diferença média entre doentes JP pré-sintomáticos tratados e doentes JP não tratados da mesma faixa etária foi de 52,4 % no ano 2 e 74,9 % no ano 3. Estas diferenças no tratamento foram estatisticamente significativas ( $p \leq 0,008$ ) a favor de Libmeldy.

Embora não fosse estatisticamente significativa, observou-se uma clara diferença na pontuação GMFM total entre doentes JP sintomáticos precoces tratados e doentes JP não tratados da mesma faixa etária (28,7 % no ano 2,  $p = 0,350$ ; e 43,9 % no ano 3,  $p = 0,054$ ).

**Tabela 5 Pontuação GMFM total (%) no ano 2 e no ano 3 em doentes pré-sintomáticos e sintomáticos precoces (subgrupos infantil tardia e juvenil precoce) em comparação com dados de doentes da mesma faixa etária com história natural (conjunto de dados integrados de eficácia).**

	Pontuação GMFM total média ajustada		Diferença média do tratamento na pontuação GMFM total entre doentes tratados e a doentes não tratados da mesma faixa etária com história natural	
	Doentes tratados	Doentes não tratados com história natural		
<b>Doentes pré-sintomáticos</b>	<b>Infantil tardia</b>			
	<b>Ano 2</b> *	79,5 % (n = 10)	8,4 % (n = 8)	71,0 % (IC 95 %: 60,4-81,7); $p < 0,001$
	<b>Ano 3</b>	82,6 % (n = 9)	2,8 % (n = 9)	79,8 % (IC 95 %: 66,2-93,3); $p < 0,001$
	<b>Juvenil precoce</b>			
	<b>Ano 2</b> *	96,7 % (n = 4)	44,3 % (n = 8)	52,4 % (IC 95 %: 25,1-79,6); $p = 0,008$
	<b>Ano 3</b>	93,2 % (n = 4)	18,2 % (n = 9)	74,9 % (IC 95 %: 50,8-99,1); $p < 0,001$
<b>Doentes sintomáticos precoces</b>	<b>Juvenil precoce</b>			
	<b>Ano 2</b> *	60,7 % (n = 6)	31,9 % (n = 10)	28,7 % (IC 95 %: -14,1-71,5); $p = 0,350$
	<b>Ano 3</b>	59,8 % (n = 6)	15,9 % (n = 10)	43,9 % (IC 95 %: 9,2-78,5); $p = 0,054$

\* A *Gross Motor Function Measure* aos dois anos após o tratamento foi um parâmetro de avaliação primário do estudo clínico para registo. Nota: análise de covariância ajustada ao tratamento e à idade. Os valores- $p$  são de um teste de hipóteses bilateral de 5 % com uma hipótese nula de 10 % de diferença. IC: intervalo de confiança; JP: juvenil precoce; GMFM: *gross motor function measurement*; IT: infantil tardia; LDM: leucodistrofia metacromática.

A deterioração da função motora grossa foi avaliada a partir do início da doença em doentes com JP que eram sintomáticos precoces na altura da terapia genética. Quatro anos após o início da doença, a



proporção estimada de doentes que sobreviveram e mantiveram a locomoção e a capacidade de se sentar sem ajuda (GMFC-MLD, nível 5 ou superior) foi de 62,5 % no grupo tratado em comparação com 26,3 % no grupo não tratado, o que representou um atraso na progressão da doença após o tratamento com Libmeldy.

Também foi observado um aumento estatisticamente significativo na atividade da ARSA em CMSP no pós-tratamento no ano 2 em comparação com o valor inicial pré-tratamento, quer nos pré-sintomáticos (aumento de 20,0 vezes;  $p < 0,001$ ), quer nos sintomáticos precoces (aumento de 4,2 vezes;  $p = 0,004$ ) (ver Tabela 6).

**Tabela 6 Atividade da ARSA medida em CMSP (média geométrica) no início do estudo e no ano 2 após o tratamento em doentes pré-sintomáticos e sintomáticos precoces (conjunto de dados integrados de eficácia).**

	Média geométrica (% CVb) Atividade da ARSA em CMSP		N.º de vezes de aumento desde o início do estudo até ao ano 2*
	Início do estudo	Ano 2	
<b>Pré-sintomáticos</b>	26,923 (6,72) (n = 19)	339,736 (270,85) (n = 14)	20,0 (IC 95 %: 9,0-44,0) $p < 0,001$
<b>Sintomáticos precoces</b>	26,025 (2,72) (n = 9)	134,056 (55,94) (n = 6)	4,2 (IC 95 %: 1,6-11,2) $p = 0,004$

\* Rácio das médias ajustadas a partir de um modelo misto de medidas repetidas de dados na escala logarítmica, com ajuste para a consulta, início do estudo, início do estudo\*consulta, subtipo da doença e subtipo da doença\*consulta

Um parâmetro secundário de eficácia da análise integrada de eficácia pós-tratamento com Libmeldy consistiu na medição com recurso a testes neuropsicológicos do QI acima de 55, que constitui o limiar da deficiência intelectual moderada (DSM-IV). As medidas do Quociente de Inteligência/Quociente de Desenvolvimento (QI/QD), ou seja, capacidades cognitivas e linguísticas, complementam os resultados do GMFM e proporcionam mais evidências de que os níveis elevados de enxerto e reconstituição enzimática se traduzem em efeitos relevantes de tratamento nos principais domínios sintomáticos em doentes com LDM.

No subgrupo IT (todos pré-sintomáticos na altura do tratamento, exceto um), 12 em cada 15 doentes avaliados apresentaram um QI/QD razoavelmente constante, dentro do intervalo normal (pontuação de QI/QD de  $100 \pm DP$  de 15) durante o seguimento. Todos os doentes, exceto 2 (um pré-sintomático e um sintomático precoce), se mantiveram acima do limiar de deficiência mental grave (QI/QD  $>55$ ) em idades cronológicas em que todos os 14 doentes do NHx não tratados apresentaram evidências de declínio cognitivo grave (ou seja, QI/QD abaixo de 55 e perto de 0) nas avaliações neuropsicológicas. Dos 10 doentes JP sobreviventes, todos os 4 doentes pré-sintomáticos e 4 em 6 dos sintomáticos precoces apresentaram um QI/QD normal durante o seguimento. Em contraste, 11 dos 12 doentes do NHx com avaliações neuropsicológicas apresentaram evidências de declínio cognitivo grave durante o seguimento.

Na altura da análise dos dados integrados, ou seja, num tempo mediano de seguimento de 3,035 anos pós-tratamento (intervalo de 0,99 a 7,51), nenhum dos 16 doentes tratados do subgrupo IT, todos, exceto um, pré-sintomáticos na altura do tratamento, tinha morrido (100 % de sobrevida global). Quatro doentes IT pré-sintomáticos estavam vivos 6 ou mais anos após o tratamento e 2 doentes IT pré-sintomáticos estavam vivos 7 ou mais anos após o tratamento. Em comparação, 12 em 19 (63,2 %) dos doentes IT não tratados no estudo NHx tinham morrido na altura da análise.

Observou-se uma sobrevida global comparável nos grupos JP tratados e não tratados com um tempo mediano de seguimento de 3,49 anos após o tratamento (intervalo de 0,64 a 6,55). Um em cada 5 (20 %) dos doentes JP tratados em fase pré-sintomática morreu devido a enfarte isquémico cerebral, que não se considerou estar relacionado com Libmeldy. Houve 2 óbitos entre os 8 (25,0 %) doentes JP tratados na fase sintomática precoce, ambos devido à progressão da doença, e que também não se considerou estarem relacionados com o tratamento com Libmeldy. Em comparação, 3 em 12 (25 %) dos doentes JP não tratados do estudo NHx tinham morrido na altura da análise.

Numa análise de sensibilidade realizada para identificar fatores clínicos que poderiam ter influenciado o nível de benefício do tratamento com Libmeldy e para otimizar o uso recomendado do tratamento, identificaram-se 4 fracassos terapêuticos:

- Um doente IT teve o início dos sintomas relacionados com doença entre o rastreio e a administração de Libmeldy e foi considerado sintomático na altura do tratamento. A progressão pós-tratamento deste doente foi comparável à dos doentes não tratados do NHx, quer na função cognitiva, quer no desenvolvimento motor.
- Três doentes JP sintomáticos precoces tratados com Libmeldy apresentaram deterioração, tanto nas funções motoras como nas cognitivas, comparável à observada em doentes não tratados do NHx, e a progressão da doença levou à morte de dois deles. Dois em cada três doentes apresentavam um QI <85 (82 e 58) na altura do tratamento. Dois em cada três doentes apresentaram deterioração entre o rastreio e as avaliações no início do estudo (início do regime de condicionamento).

#### *Estudo 205756 (formulação comercial criopreservada)*

O Estudo 205756 é um estudo aberto, de braço único para avaliar a formulação (comercial) criopreservada de Libmeldy no tratamento de doentes IT pré-sintomáticos e de JP pré-sintomáticos e sintomáticos precoces com LDM. O intervalo da dose celular utilizada nos primeiros 9 doentes do Estudo 205756 ( $10,45-30,0 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg) está próximo do intervalo utilizado em doentes tratados com a formulação (experimental) pronta a usar do medicamento ( $4,2-25,9 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg).

À data do fecho de dados, 6 doentes (3 IT e 3 JP), todos pré-sintomáticos na altura do tratamento, tinham sido tratados, com um seguimento mediano pós-tratamento de 0,87 anos (intervalo: 0,0 a 1,47 anos). Os dados preliminares de eficácia mostram níveis de enxerto, do Número de Cópias do Vetor, da atividade da ARSA nas CMSP e no FCR em diferentes pontos temporais pós-terapia genética dentro do intervalo observado na análise integrada de dados dos doentes tratados com a formulação pronta a usar de Libmeldy.

Os dados preliminares de segurança indicam que Libmeldy foi bem tolerado. O perfil de segurança observado neste estudo com a formulação criopreservada é consistente com o perfil estabelecido em doentes tratados com a formulação pronta a usar em termos de natureza, tempo de início e frequência dos acontecimentos adversos notificados.

#### *População pediátrica*

Libmeldy tem sido estudado em bebés e crianças na faixa etária entre os 7,6 meses e os 11,6 anos. A Agência Europeia de Medicamentos adiou a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com Libmeldy no subconjunto juvenil tardia da população pediátrica com leucodistrofia metacromática (ou seja, doentes com LDM entre os 7 anos e menos de 17 na altura do início da doença) (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Libmeldy é um medicamento de terapia genética que consiste em células autólogas que foram geneticamente modificadas *ex vivo*. Dada a natureza de Libmeldy, os estudos convencionais sobre farmacocinética, absorção, metabolismo e eliminação não são aplicáveis. No entanto, a biodistribuição de Libmeldy foi estudada e a distribuição para os tecidos hematopoiéticos e órgãos-alvo da doença (incluindo o cérebro) foi demonstrada.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Devido à natureza de Libmeldy, a avaliação toxicológica padrão não era aplicável e não foram realizados os estudos convencionais de mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

A farmacologia, toxicologia e genotoxicidade de Libmeldy foram avaliadas *in vitro* e *in vivo*. A análise dos locais de integração das células de medula óssea Lin- de ratinhos e de células humanas

CD34<sup>+</sup> transduzidas com ARSA LVV foi realizada pré e pós-transplante em ratinhos e não revelou qualquer enriquecimento para inserção em genes relacionados com o cancro ou na sua proximidade, ou dominância clonal. Um protótipo de vetor lentiviral relacionado com ARSA LVV não induziu transformação e crescimento sustentado *in vitro* das células transduzidas de medula óssea Lin- de tipo selvagem dos ratinhos devido à transformação insercional. As células de medula óssea Lin- de ratinhos Cdkn2a<sup>-/-</sup>, uma estirpe propensa ao cancro desencadeado pela mutagénese insercional retroviral gama, transduzidas com o mesmo protótipo de vetor lentiviral não mostraram potencial genotóxico quando transplantadas em ratinhos do tipo selvagem.

Foram realizados estudos de toxicidade e oncogénese (tumorigenicidade) no modelo de LDM de ratinhos. Não foram observadas evidências de toxicidade devido à sobre-expressão da ARSA nem de crescimento anormal ou maligno de células transplantadas ou de tumores hematopoiéticos relacionados com a integração da ARSA LVV. A sobre-expressão da ARSA em CEPH humanas e em ratinhos Tg ARSA não prejudicou a ativação de outras sulfatases dependentes do ativador de sulfatase SUMF-1, não afetou as capacidades de proliferação e diferenciação das células transduzidas e não induziu toxicidade ou compromisso funcional em ratinhos Tg ARSA.

Estudos adicionais com células humanas CD34<sup>+</sup> transduzidas com ARSA LVV administradas a ratinhos mieloblátivos imunodeficientes não demonstraram qualquer toxicidade nem mobilização vetorial, nem transdução por proximidade das gónadas masculinas.

A monitorização molecular não detetou a replicação competente do lentivírus (RCL).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Dimetilsulfóxido  
Cloreto de sódio  
Albumina humana

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

6 meses.

Uma vez descongelado: máximo de 2 horas à temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Os sacos de perfusão de Libmeldy devem ser guardados na fase de vapor do nitrogénio líquido (<-130 °C) até estarem prontos para descongelação e administração.

Mantenha o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal. Uma vez descongelado, não deve ser recongelado.

Condições de conservação do medicamento após descongelação, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Saco(s) de perfusão de etileno-acetato de vinil de (EVA) de 50 ml, com dois espigões disponíveis, embalados num saco EVA colocado dentro de uma cassette de metal.

Libmeldy é enviado da unidade de produção para as instalações de armazenamento do centro de perfusão num recipiente criogénico, que pode conter várias cassetes de metal destinadas a um único doente. Cada cassette de metal contém um saco de perfusão com Libmeldy.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

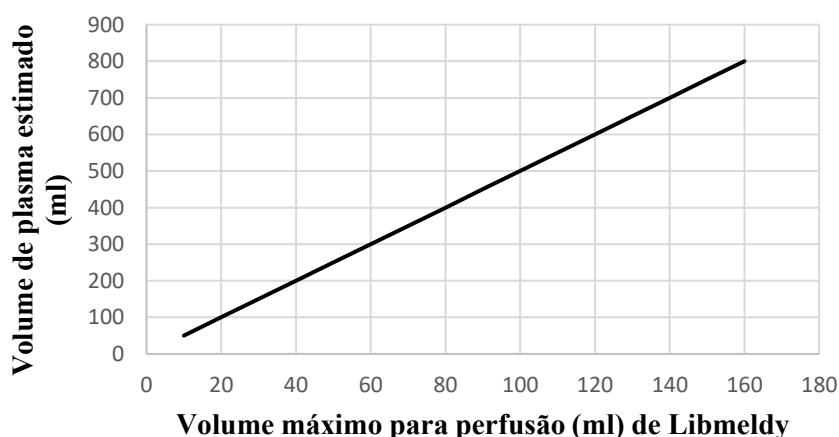
### Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Libmeldy devem tomar as devidas precauções (usar luvas, vestuário de proteção e óculos) para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.
- Libmeldy deve permanecer sempre a uma temperatura  $<-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , até que o conteúdo da bolsa seja descongelado para perfusão.

### Definição da dose a administrar

- Tendo em consideração as informações sobre a posologia fornecidas na secção 4.2, a dose a ser perfundida e o número de sacos de perfusão a serem utilizados devem ser definidos com base no número total de células  $\text{CD34}^+$  fornecidas indicadas na ficha informativa do lote (ou seja, a «dose fornecida», calculada com base no peso do doente no momento da colheita celular). A dose de Libmeldy a ser administrada também deve ter em conta o peso do doente no momento do tratamento, e o facto de que qualquer saco usado deve ser administrado na sua totalidade.
- Deve considerar-se cuidadosamente o volume de perfusão em relação à idade e ao peso do doente. Quando a dose de Libmeldy a ser perfundida constituir mais do que um saco, antes da perfusão deve assegurar-se que o volume de medicamento a ser perfundido é compatível com o limite recomendado de DMSO, ou seja, o volume total de DMSO administrado deve ser  $<1\%$  do volume de plasma estimado do doente. Por conseguinte, o volume máximo de Libmeldy a administrar deve ser  $<20\%$  do volume de plasma estimado do doente.
- O gráfico seguinte é fornecido como referência para determinar o volume máximo de Libmeldy que pode ser perfundido a um doente com base no seu volume de plasma estimado.

**Figure 2**      **Orientações sobre o limite de segurança de DMSO: o volume máximo de Libmeldy a administrar deve ser  $<20\%$  do volume de plasma estimado do doente.**



### Preparação para a perfusão

- Um doente pode ter vários sacos de perfusão. Cada saco de perfusão é fornecido dentro de uma embalagem no interior de uma cassette de metal.
- Os sacos de perfusão embalados devem ser mantidos dentro da cassette de metal na fase de vapor do nitrogénio líquido a uma temperatura  $<-130\text{ }^{\circ}\text{C}$  até estarem prontos para descongelar e perfundir.

- Contabilize todos os sacos de perfusão e confirme que cada saco de perfusão está dentro do prazo de validade, utilizando a ficha informativa do lote que os acompanha.
- Deve estar disponível uma solução injetável de cloreto de sódio estéril a 9 mg/ml (0,9 %) para preparar o tubo antes de o utilizar para a perfusão e para enxaguar o saco e o tubo de perfusão quando esta terminar.

#### Verificação antes de descongelar

- Não remova a cassette de metal do armazenamento criogénico nem descongele Libmeldy enquanto o doente não estiver pronto para ser perfundido. O tempo da descongelação do(s) saco(s) de perfusão com Libmeldy e o tempo da perfusão devem ser coordenados. Confirme com antecedência o tempo da perfusão e ajuste o tempo de início da descongelação para que o tratamento esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto.
- Abra a cassette de metal e inspecione o saco da embalagem e o saco de perfusão para verificar se houve alguma violação de integridade antes da descongelação. Se um saco de perfusão estiver comprometido, siga as orientações locais para o manuseamento dos resíduos de materiais de origem humana e entre imediatamente em contacto com a Orchard Therapeutics.
- Antes de descongelar Libmeldy, deve verificar se a identidade do doente corresponde à informação única do doente que consta nos rótulos das embalagens e na ficha informativa do lote que os acompanha. Libmeldy destina-se exclusivamente a utilização autóloga. Não descongele nem perfunda Libmeldy se as informações no rótulo específico do doente no saco de perfusão não coincidirem com o doente em questão.

#### Descongelação

- Após a remoção cuidadosa da cassette de metal, descongele o saco de perfusão na respetiva embalagem selada a 37 °C num dispositivo de descongelação controlado até que não haja gelo visível no saco de perfusão.
- Assim que a descongelação estiver concluída, o saco deve ser removido imediatamente do dispositivo de descongelação.
- A embalagem deve ser cuidadosamente aberta para retirar o saco de perfusão que deve ser mantido à temperatura ambiente (20 °C-25 °C) até à perfusão.
- Massage suavemente o saco de perfusão para ressuspender as células. O conteúdo do saco de perfusão deve ser inspecionado para verificar se restam quaisquer agregados celulares visíveis. Pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado. Não agitar o saco.
- O saco de perfusão não deve ser lavado, centrifugado, amostrado e/ou ressuspenso em novos meios antes da perfusão.
- Libmeldy não deve ser irradiado, pois a irradiação pode levar à inativação do produto.
- Se for fornecido mais de um saco de perfusão para a dose de tratamento do doente, o saco seguinte só deve ser descongelado depois de o conteúdo do saco anterior ter sido completamente perfundido.

#### Administração

- Libmeldy deve ser administrado como perfusão intravenosa através de um cateter venoso central, de acordo com os procedimentos padrão para os produtos de terapia celular do centro de administração.
- O conjunto de administração recomendado consiste num conjunto de transfusão de sangue equipado com um filtro de 200 µm.
- Cada saco deve ser perfundido por gravidade nas 2 horas posteriores à descongelação, incluindo qualquer interrupção durante a perfusão, para manter a viabilidade máxima do produto.
- A taxa máxima de perfusão é de 5 ml/kg/h, e o conteúdo de cada saco deve ser perfundido em aproximadamente 30 minutos.
- Quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve ser perfundido apenas um saco do produto por hora.

- Os doentes não expostos anteriormente ao DMSO devem ser cuidadosamente observados. Os sinais vitais (tensão arterial, ritmo cardíaco e saturação de oxigénio) e a ocorrência de quaisquer sintomas devem ser monitorizados até 3 horas após a perfusão.
- No final da perfusão, enxague com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) todo o Libmeldy que restar no saco de perfusão e os tubos associados para assegurar a perfusão do maior número possível de células no doente. Deve considerar-se cuidadosamente o volume de perfusão em relação à idade e ao peso do doente.

#### Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

- Libmeldy contém células humanas geneticamente modificadas. As orientações locais relativas ao manuseamento de materiais de origem humana devem ser seguidas para os medicamentos não utilizados ou para os resíduos.
- Todos os materiais que estiveram em contacto com Libmeldy (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais relativamente ao manuseamento de materiais de origem humana.

#### Exposição acidental

- A exposição acidental ao Libmeldy deve ser evitada. Em caso de exposição acidental, devem ser seguidas as orientações locais sobre o manuseamento de materiais de origem humana, que podem incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção de roupas contaminadas. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Libmeldy devem ser descontaminados com desinfetante apropriado.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amesterdão,  
Países Baixos

### **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1493/001

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 dezembro 2020

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milão  
Itália

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milão  
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.



## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Libmeldy em cada Estado-Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar com a Autoridade Nacional Competente, o conteúdo e o formato do programa educacional e de distribuição controlada

O programa educacional e de distribuição controlada visa fornecer informações sobre a utilização segura de Libmeldy.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Libmeldy é comercializado, todos os profissionais de saúde e os doentes/prestadores de cuidados que se prevê que prescrevam, dispensem e/ou utilizem Libmeldy tenham acesso ao/recebam o seguinte pacote educacional:

- Material educacional destinado ao médico
- Pacote de informação para o doente.

**O material educacional destinado ao médico** deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- O Guia para profissionais de saúde
- O Guia de manuseamento e o modo de administração.

**• O Guia para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos-chave:

- Advertência de que existe uma possibilidade teórica de que o tratamento com Libmeldy possa estar associado ao risco de mutagénese insercional, levando potencialmente ao desenvolvimento da malignidade. Todos os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de transformação oncogénica, leucemia ou linfoma; e devem ser avisados sobre os sintomas e sinais de leucemia ou linfoma e procurar cuidados médicos imediatos caso desenvolvam algum desses sintomas.
- Advertência sobre o retardamento do enxerto plaquetário e orientações sobre a sua gestão.
- Advertência sobre o surgimento de anticorpos anti-ARSA e orientação sobre a sua gestão.
- Advertência sobre o potencial risco de insucesso do enxerto e a necessidade de monitorizar os doentes.
- Informações sobre o estudo LongTERM-MLD e o que ele irá envolver.
- Recomendação das considerações importantes a discutir com os doentes e/ou cuidadores sobre Libmeldy:
  - Potenciais riscos do tratamento com Libmeldy
  - Sinais de qualquer malignidade como a leucemia/linfoma e que medidas tomar
  - Conteúdo do guia do doente e dos pais/prestadores de cuidados
  - A necessidade de se fazer sempre acompanhar do cartão de alerta do doente e de o mostrar a todos os profissionais de saúde
  - A importância da monitorização regular e do seguimento a longo prazo

- Fornecimento dos dados de contacto para notificar todas as reações adversas suspeitas e incluir o número do lote do medicamento individual, que pode ser encontrado no cartão de alerta do doente.

• **O Guia de manuseamento e modo de administração para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos-chave:

- Orientação de que Libmeldy tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado com experiência em Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH).
- Instruções sobre as precauções a serem tomadas antes de manusear ou administrar Libmeldy.
- Instruções para receber e armazenar Libmeldy.
- Instruções para verificar Libmeldy antes da administração.
- Instruções para a descongelação de Libmeldy.
- Fornecimento dos dados de contacto para notificar todas as reações adversas suspeitas e incluir o número do lote do medicamento individual, que pode ser encontrado no cartão de alerta do doente.

**O pacote informativo para o doente** deve conter:

- O Folheto informativo
- O Guia do doente e dos pais/prestadores de cuidados
- O Cartão de alerta do doente.

• **O guia do doente e dos pais/prestadores de cuidados** deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Advertência para monitorizar o doente relativamente a sintomas de leucemia ou linfoma e para entrar imediatamente em contacto com o médico especialista no caso de ocorrer algum dos sintomas, uma vez que existe um pequeno risco de que um doente possa desenvolver leucemia ou linfoma. O médico especialista deverá examinar o sangue do doente em relação a quaisquer sinais de leucemia ou de linfoma durante as avaliações anuais de rotina, que irão continuar após o tratamento.
- Orientação sobre a necessidade de o doente ou os seus pais/prestadores de cuidados se fazerem sempre acompanhar do cartão de alerta do doente para informar qualquer profissional de saúde que a criança foi tratada com Libmeldy.
- Orientações sobre a importância da monitorização regular e de notificar quaisquer sintomas ou preocupações ao médico especialista que trata a criança.
- Informações sobre o estudo LongTERM-MLD e o objetivo do estudo.
- Fornecimento de dados de contacto para notificar quaisquer efeitos indesejáveis ou sintomas do doente e o que significa um medicamento sujeito a monitorização adicional (▼).
- **O cartão de alerta do doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:
  - Declaração em como o doente foi tratado com Libmeldy, com o número do lote do medicamento e data do tratamento para garantir a rastreabilidade de acordo com a Orientação sobre o seguimento de segurança e eficácia e a gestão do risco dos medicamentos de terapia avançada (EMA/149995/2008).
  - Dados de contacto do médico responsável.
  - Informações sobre a possibilidade de falsos positivos em determinados testes comerciais de VIH por causa de Libmeldy.
  - Declaração em como o doente foi tratado com terapia genética e não deve doar sangue, órgãos, tecidos ou células.
  - Informações sobre a notificação de reações adversas e de que Libmeldy está sujeito a monitorização adicional ▼.
  - Dados de contacto onde um profissional de saúde possa receber mais informações.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Libmeldy é comercializado, existe um sistema para controlar a sua distribuição além do nível de controlo garantido pelas medidas de

minimização do risco de rotina. É necessário satisfazer os seguintes requisitos antes do medicamento ser prescrito, fabricado, dispensado e utilizado:

Libmeldy só estará disponível através de centros de tratamento qualificados pelo titular da AIM para assegurar a rastreabilidade das células do doente e do medicamento fabricado entre o hospital de tratamento e o local de fabrico. A seleção dos centros de tratamento será realizada em colaboração com as autoridades nacionais de saúde, conforme apropriado. Os profissionais de saúde receberão formação sobre os materiais educacionais médicos como parte do processo de qualificação do centro.

**•Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
A fim de caracterizar ainda mais a eficácia e a segurança a longo prazo de Libmeldy em crianças com formas infantis tardias ou juvenis precoces de LDM, o titular da AIM deve levar a cabo e submeter os resultados de um estudo prospetivo com base em dados de um registo, de acordo com um protocolo acordado.	Relatórios intercalares a serem submetidos de acordo com o PGR  Relatório final do estudo: março de 2046
O titular da AIM deve tomar medidas para reduzir o tempo total desde a seleção dos doentes até ao tratamento dentro dos intervalos observados durante o desenvolvimento clínico (mediana de 8,2 semanas; intervalo de 6-12,4 semanas). A redução do tempo necessário para os testes e a libertação do produto deve fazer parte destas medidas.	Relatórios de progresso: junho de 2021, junho de 2022  Relatório sobre a implementação de medidas: dezembro de 2022

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CASSETE DE METAL**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão  
atidarsagene autotemcel

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

População autóloga enriquecida em células CD34<sup>+</sup> que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (CEPH) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica o gene da arilsulfatase A (ARSA) humana.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém dimetilsulfóxido, albumina humana e cloreto de sódio.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Dispersão para perfusão  
10-20 ml

Consulte a ficha informativa do lote para saber o número de sacos de perfusão e de células CD34<sup>+</sup> por saco para este doente.

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via intravenosa

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para utilização autóloga.

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

Prazo de validade após descongelação: máximo de 2 horas à temperatura ambiente (20 °C-25 °C)

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar e transportar congelado (<-130 °C). Manter o saco de perfusão na cassete de metal até estar pronto para descongelar e administrar. Não retirar o selo do saco da embalagem enquanto não terminar a descongelação. Uma vez descongelado, não congelar novamente.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amesterdão,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1493/001

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Apelido:  
Nome:  
Data de nascimento:  
DIN:  
COI ID:  
Lote:  
ID do saco:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**

### **SACO DA EMBALAGEM**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão  
atidarsagene autotemcel

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

População autóloga enriquecida em células CD34<sup>+</sup> que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (CEPH) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica o gene da arilsulfatase A (ARSA) humana.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém dimetilsulfóxido, albumina humana e cloreto de sódio.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Dispersão para perfusão  
10-20 ml

Consulte a ficha informativa do lote para saber o número de sacos de perfusão e de células CD34<sup>+</sup> por saco para este doente.

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via intravenosa.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para utilização autóloga.

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

Prazo de validade após descongelação: máximo de 2 horas à temperatura ambiente (20 °C-25 °C)



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar e transportar congelado ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Manter o saco de perfusão na cassete de metal até estar pronto para descongelar e administrar. Não retirar o selo do saco da embalagem enquanto não terminar a descongelação. Uma vez descongelado, não congelar novamente.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amesterdão,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1493/001

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Apelido:  
Nome:  
Data de nascimento:  
DIN:  
COI ID:  
Lote:  
ID do saco:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SACO DE PERFUSÃO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão  
atidarsagene autotemcel  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Apelido:  
Nome:  
Data de nascimento:  
DIN:  
COI ID:  
Lote:  
ID do saco:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10-20 ml de dispersão celular por saco.

Consulte a ficha informativa do lote para saber o número de sacos de perfusão e de células CD34<sup>+</sup> por saco para este doente.

**6. OUTROS**

Apenas para utilização autóloga.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA FICHA INFORMATIVA DO LOTE INCLUÍDA COM CADA ENVIO PARA UM DOENTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão  
atidarsagene autotemcel

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

População autóloga enriquecida em células CD34<sup>+</sup> que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (CEPH) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica o gene da arilsulfatase A (ARSA) humana.

**3. CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

INFORMAÇÕES DO DOENTE

Nome (apelido, nome próprio):  
Data de nascimento (DD-MMM-AAAA):  
Peso na primeira colheita (kg):  
DIN:  
COI ID:

**4. NÚMERO DO LOTE, CONTEÚDO EM PESO, EM VOLUME OU POR UNIDADE, E PRAZO DE VALIDADE**

INFORMAÇÕES SOBRE LOTE(S) FORNECIDOS(S)

Os seguintes lotes (s) estão incluídos no envio:

Número do lote	Fonte celular (MO ou SPm)	ID do saco	Volume de dispersão para perfusão (ml)	Potência (×10 <sup>6</sup> células/ml)	Total de células CD34 <sup>+</sup> (×10 <sup>6</sup> )	Prazo de validade (DD-MMM-AAAA)

Número total de sacos:

Número total de células CD34<sup>+</sup> (×10<sup>6</sup>)

MO: medula óssea; SPm: sangue periférico mobilizado

## 5. DOSE DO MEDICAMENTO

A *dose fornecida* (calculada com base no peso do doente na altura da colheita celular) é:  
\_\_\_\_\_  $\times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg.

A dose mínima recomendada de Libmeldy a ser administrada é  $3 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg. Em estudos clínicos, foram administradas doses até  $30 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg.

A *dose a ser perfundida* deve ser definida pelo médico responsável com base no número total de células CD34<sup>+</sup> fornecidas, o peso do doente na altura do tratamento e o facto de que qualquer saco utilizado deve ser administrado na sua totalidade.

Quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve assegurar-se antes da perfusão que o volume de medicamento a ser perfundido é compatível com o **limite recomendado de DMSO**, ou seja, o volume total de DMSO administrado deve ser <1 % do volume de plasma estimado do doente. O volume máximo de Libmeldy a administrar deve manter-se <20 % do volume de plasma estimado do doente.

## 6. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

GUARDE ESTE DOCUMENTO E PREPARE-SE PARA O TER DISPONÍVEL NA ALTURA DA PERFUSÃO COM LIBMELDY

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização autóloga.

## 7. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

INSTRUÇÕES PARA ARMAZENAMENTO E UTILIZAÇÃO

Guardar e transportar congelado (<-130 °C). Manter o saco de perfusão na cassete de metal até estar pronto para descongelar e administrar. Não retirar o selo do saco da embalagem enquanto não terminar a descongelação. Uma vez descongelado, não congelar novamente.

Prazo de validade: 6 meses a <-130 °C. Prazo de validade após a descongelação: máximo de 2 horas à temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

## 8. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento contém células geneticamente modificadas. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

**9. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amesterdão,  
Países Baixos

**10. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1493/001

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente ou prestador de cuidados

### Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão atidarsagene autotemcel

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que a sua criança possa ter. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de a sua criança receber este medicamento, pois contém informações importantes para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou enfermeiro do seu filho.
- Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou enfermeiro do seu filho. Ver secção 4.
- O médico ou enfermeiro do seu filho irá dar-lhe um Cartão de alerta do doente que contém informações importantes de segurança sobre o tratamento do seu filho com Libmeldy. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.
- Faça-se sempre acompanhar do Cartão de alerta do doente e mostre-o sempre ao médico ou enfermeiro quando o seu filho os vai consultar ou vai ao hospital.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Libmeldy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de o seu filho receber Libmeldy
3. Como é que Libmeldy é feito e administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
  - Efeitos indesejáveis do medicamento de condicionamento
  - Efeitos indesejáveis de Libmeldy
5. Como conservar Libmeldy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Libmeldy e para que é utilizado

##### O que é Libmeldy

Libmeldy é um tipo de medicamento chamado *terapia genética*. É feito especialmente para o seu filho a partir da medula óssea ou de células do sangue do seu próprio filho.

##### Para que é utilizado Libmeldy

Libmeldy é utilizado para tratar uma doença grave chamada leucodistrofia metacromática (LDM):

- em crianças com as formas «infantil tardia» ou «juvenil precoce» da doença e que ainda não desenvolveram nenhum sinal ou sintoma,
- em crianças com a forma «juvenil precoce» da doença que começaram a desenvolver sintomas, mas estes ainda não estão a piorar rapidamente.

As pessoas com LDM têm um defeito no gene que produz uma enzima chamada arilsulfatase A (ARSA). Isso leva a uma acumulação de substâncias chamadas *sulfatídeos* no cérebro e no sistema nervoso, causando danos ao sistema nervoso e a perda progressiva de capacidades físicas e, mais tarde, da capacidade mental, acabando por levar à morte.

## Como funciona Libmeldy?

São colhidas células chamadas *células estaminais* da medula óssea ou do sangue do seu filho. São depois modificadas em laboratório para inserir um gene funcional para produzir ARSA. Quando o seu filho receber Libmeldy, que é composto por essas células modificadas, as células começarão a produzir ARSA para degradar os sulfatídeos nas células nervosas e noutras células do corpo do seu filho. Espera-se que isto desacelere a progressão da doença e melhore a qualidade de vida do seu filho.

Libmeldy é introduzido gota a gota (*perfusão*) numa veia (*intravenosamente*). Para obter mais informações sobre o que acontece antes e durante o tratamento, consulte a secção 3, *Como é administrado Libmeldy*.

Se tiver alguma dúvida sobre a forma como Libmeldy funciona ou por que razão este medicamento foi prescrito ao seu filho, pergunte ao médico dele.

## 2. O que precisa de saber antes de o seu filho receber Libmeldy

### O seu filho não deve receber Libmeldy:

- Se tiver alergia a qualquer um dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6). Se lhe parece que o seu filho pode ser alérgico, aconselhe-se com o seu médico.
- Se o seu filho já fez terapia genética a partir das suas células estaminais do sangue.
- Se o seu filho é alérgico a — ou se o seu médico acha que o seu filho teria efeitos indesejáveis inaceitáveis de — qualquer um dos componentes dos medicamentos que o seu filho irá receber antes do tratamento com Libmeldy (ver secção 3).

### Advertências e precauções

- As informações sobre medicamentos à base de células, como Libmeldy, devem ser guardadas durante 30 anos no hospital. As informações guardadas sobre o seu filho serão o nome dele e o número do lote de Libmeldy que recebeu.
- Libmeldy é produzido a partir das células estaminais do seu próprio filho e só deve ser dado ao seu filho.

### *Antes do tratamento com Libmeldy*

- A avaliação do seu filho pelo médico para confirmar que ele tem LDM e avaliar os sintomas e efeitos da sua doença terá lugar antes de tomar a decisão de utilizar Libmeldy. O seu filho pode não apresentar quaisquer sinais físicos da doença na altura da avaliação inicial. Se a LDM do seu filho progredir e piorar antes do início do tratamento, o seu médico pode determinar que a doença atingiu uma «fase de progressão rápida». Se isso acontecer, o seu filho pode já não ter benefício com o tratamento e o médico dele pode decidir não lhe dar Libmeldy.
- O seu filho pode vir a receber medicamentos conhecidos como **medicamentos de mobilização e medicamentos de condicionamento** (ver secções 3 e 4 para obter mais informações sobre estes medicamentos, incluindo possíveis efeitos indesejáveis).
- Cateteres venosos centrais são tubos finos e flexíveis que são inseridos por um médico numa veia grande para ter acesso à corrente sanguínea do seu filho. Os riscos da utilização desses tubos são infeções e a formação de coágulos sanguíneos. O médico e o pessoal de enfermagem vão monitorizar o seu filho relativamente a qualquer complicação do cateter venoso central.
- Libmeldy é testado para a presença de micróbios infecciosos antes de ser administrado ao seu filho. Existe um pequeno risco de infeção. Os médicos e enfermeiros do seu filho irão monitorizá-lo



durante toda a perfusão à procura de sinais de infecção e providenciarão o tratamento no caso de ser necessário.

- O médico irá verificar a glândula tiroide do seu filho. A glândula tiroide encontra-se no pescoço e produz hormonas que são importantes para ajudar o corpo a funcionar normalmente. O seu filho também será monitorizado após o tratamento, se for necessário.

#### *Após o tratamento com Libmeldy*

- Após o tratamento, o seu filho pode vir a ser solicitado a participar num **estudo de seguimento** com uma duração até 15 anos para se compreender melhor os efeitos a longo prazo de Libmeldy.
- Se o seu filho precisar de uma transfusão de sangue nos primeiros 3 meses após receber Libmeldy, os produtos de sangue devem ser irradiados. Isto significa que os glóbulos brancos, chamados *linfócitos*, são reduzidos para minimizar o risco de uma reação à transfusão. O médico irá monitorizar o seu filho relativamente a qualquer reação à transfusão de sangue.
- As células do sangue do seu filho ficarão baixas durante um período de tempo após o tratamento com Libmeldy. Isto afeta as células do sangue chamadas *neutrófilos* que atacam as infeções e que podem ser medidas com uma simples análise ao sangue. Se os neutrófilos do seu filho ainda estiverem baixos após 60 dias, isso pode ser o que se chama *insucesso do enxerto*. Nesse caso, o médico do seu filho pode decidir devolver ao seu filho as células de resgate que foram colhidas anteriormente (ver secção 3). As células de resgate não têm o gene *ARSA* funcional adicionado e não produzirão a enzima ARSA.
- Depois de receber o medicamento de condicionamento, o seu filho pode ter um baixo número de plaquetas no sangue. Isto significa que o sangue do seu filho pode não ser capaz de coagular normalmente e o seu filho pode ficar mais suscetível a sangrar durante algum tempo após o tratamento. O médico irá monitorizar a contagem de plaquetas do seu filho com simples análises de sangue e providenciará tratamento ao seu filho, se for necessário. Isto pode incluir uma transfusão de plaquetas para ajudar a aumentar a contagem de plaquetas.
- Pode ocorrer acidose metabólica. É uma condição em que o nível de ácido no sangue sobe. Pode haver muitas razões diferentes para isso, e esta condição é mais comum em doentes com LDM. Os sintomas da acidose metabólica incluem sentir falta de ar, respiração rápida, náusea (sensação de enjojo) e vômitos. O médico irá monitorizar o seu filho à procura de sinais e sintomas de acidose metabólica.
- A inserção de um novo gene nas células estaminais pode, teoricamente, causar cancros no sangue (leucemia e linfoma). Após o tratamento, o seu médico irá monitorizar o seu filho relativamente a qualquer sinal de leucemia ou linfoma.
- Durante os estudos clínicos, alguns doentes desenvolveram anticorpos para a enzima ARSA, chamados anticorpos anti-ARSA (ver efeitos indesejáveis de Libmeldy na secção 4). Isto resolveu-se por si só ou após o tratamento com medicamentos adaptados. O médico do seu filho irá monitorizar o sangue dele para anticorpos anti-ARSA e tratá-lo, se for necessário.
- Após o seu filho receber Libmeldy, será monitorizado através de análises ao sangue regulares. Isto incluirá a medição no sangue dele de anticorpos, conhecidos como imunoglobulinas. Se o nível de anticorpos estiver baixo, o seu filho pode precisar de terapêutica de substituição de imunoglobulina. O médico do seu filho discutirá isso consigo, se for necessário.
- Libmeldy é preparado com recurso a partes do vírus da imunodeficiência humana (VIH), que foram alteradas para que não possam causar infeção. O vírus alterado é usado para inserir o gene *ARSA* nas células estaminais do seu filho. Embora este medicamento não provoque infeção pelo VIH ao seu filho, ter Libmeldy no sangue pode causar um resultado falso positivo no teste do VIH

nalguns testes comerciais (os chamados *testes baseados em PCR*) que reconhecem um vestígio do VIH usado para fazer Libmeldy. Se o seu filho testar positivo ao VIH após o tratamento com Libmeldy, entre em contacto com o médico ou enfermeiro do seu filho.

- Após o tratamento com Libmeldy, o seu filho não poderá doar sangue, órgãos, tecidos ou células. Isto acontece porque Libmeldy é um medicamento de terapia genética.

#### **Antes do seu filho receber Libmeldy, o médico irá:**

- Verificar os pulmões, o coração, os rins, o fígado, assim como a tensão arterial.
- Procurar sinais de infeção; qualquer infeção será tratada antes do seu filho receber Libmeldy.
- Verificar se tem infeção por hepatite B, hepatite C, vírus linfotrópico humano de células T (HTLV), VIH ou micoplasma.
- Verificar se o seu filho levou uma vacina nas últimas 6 semanas ou se está alguma planeada para os meses seguintes.

#### **Quando o tratamento com Libmeldy não pode ser concluído**

Antes de receber Libmeldy, o seu filho irá receber um medicamento de condicionamento para remover células da medula óssea dele.

Se Libmeldy não puder ser dado depois de o seu filho ter recebido o medicamento de condicionamento, ou se as células estaminais modificadas não tiverem efeito (*não formarem um enxerto*) no corpo do seu filho, o médico pode decidir devolver por perfusão as células de resgate colhidas anteriormente do seu filho (veja também a secção 3, *Como é que Libmeldy é feito e administrado*). As células de resgate não têm o gene *ARSA* funcional adicionado e não produzirão a enzima *ARSA*. Para mais informações, entre em contacto com o médico do seu filho.

#### **Outros medicamentos e Libmeldy**

**Informe o seu médico** se o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo os que podem ser obtidos sem receita médica.

- O seu filho não deve tomar quaisquer **medicamentos para a infeção pelo VIH** a partir de pelo menos um mês antes de receber os medicamentos de mobilização, ou de ter a amostra de medula óssea colhida, e até pelo menos 7 dias após a perfusão de Libmeldy (veja também a secção 3, *Como é que Libmeldy é feito e administrado*).
- O seu filho não deve levar vacinas chamadas **vacinas vivas** durante 6 semanas antes de receber o medicamento de condicionamento para se preparar para o tratamento com Libmeldy, nem após o tratamento enquanto o sistema imunitário dele (o sistema de defesa do corpo) estiver a recuperar.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Libmeldy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos. No entanto, os medicamentos de mobilização e condicionamento podem causar tonturas e fadiga.

#### **Libmeldy contém sódio e dimetilsulfóxido (DMSO)**

Este medicamento contém 35-560 mg de sódio (principal componente do sal de mesa/cozinha) em cada dose. Isto é equivalente a 2 a 28 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Se o seu filho não tiver entrado previamente em contacto com o DMSO (substância usada para preservar células congeladas), o médico ou o enfermeiro deve observar o seu filho atentamente por causa de qualquer reação durante a perfusão e a cada hora, durante 3 horas, após a perfusão.

### 3. Como é que Libmeldy é feito e administrado

Uma vez que Libmeldy é feito a partir das células estaminais do seu filho, cerca de 2 meses antes do tratamento será colhida medula óssea ou sangue do seu filho para preparar o medicamento. A medula óssea pode ser colhida dos ossos da anca do seu filho e o sangue pode ser extraído duma veia do seu filho. Para mais informações, entre em contacto com o seu médico.

#### Se as células estaminais forem colhidas da medula óssea do seu filho:

- O seu filho receberá medicamentos para relaxar e prevenir a dor ou deixá-lo inconsciente antes do procedimento. O médico irá colher a medula óssea do seu filho com uma seringa especial.

#### Se as células estaminais forem colhidas do sangue do seu filho:

- O seu filho receberá primeiro um medicamento de mobilização para mover as células estaminais da medula óssea para a corrente sanguínea.
- As células estaminais do sangue podem então ser colhidas por uma máquina que separa os componentes do sangue (*máquina de aférese*). Pode levar mais de 1 dia para colher células estaminais do sangue suficientes para fazer Libmeldy.

#### As células estaminais colhidas da medula óssea ou do sangue serão divididas em:

- A **amostra de recurso**, que será congelada e guardada, será dada ao seu filho como células estaminais de substituição se Libmeldy não pode ser dado ou não funcionar (ver «*Quando o tratamento com Libmeldy não pode ser concluído*» na secção 2).
- A **amostra de tratamento** será enviada para fazer Libmeldy, inserindo uma cópia funcional do gene ARSA nas células estaminais da amostra.

#### Como será dado Libmeldy ao seu filho

- Libmeldy será dado ao seu filho num centro de tratamento qualificado e por médicos com formação na utilização deste tipo de medicamento.
- Os médicos irão verificar se os sacos de perfusão de Libmeldy estão todos identificados como tendo sido feitos a partir da amostra do seu filho.
- Libmeldy é um tratamento de administração única. Não será dado ao seu filho novamente.

Quando	O que acontece	Porquê
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Libmeldy	O medicamento de mobilização é dado se Libmeldy for feito a partir das células estaminais do sangue.	Para mover as células estaminais da medula óssea do seu filho para a corrente sanguínea.
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Libmeldy	É colhido sangue ou medula óssea.	Para fazer Libmeldy e servir como células de substituição, se for necessário.
5 dias antes da perfusão de Libmeldy	É dado um medicamento de condicionamento durante 3 a 4 dias num hospital.	Para preparar a medula óssea do seu filho para o tratamento ao destruir células na medula óssea para que possam ser substituídas pelas células modificadas que se encontram no Libmeldy.
15 a 30 minutos antes da perfusão de Libmeldy	Pode vir a ser dado um medicamento chamado <i>anti-histamínico</i> .	Para ajudar a prevenir uma reação alérgica à perfusão.
Início da perfusão de Libmeldy	Libmeldy é dado por perfusão (gota a gota) numa veia. Isto	Para adicionar células estaminais contendo o gene

	acontecerá num hospital e levará cerca de 30 minutos para cada saco de perfusão. O número de sacos irá variar de acordo com o doente.	ARSA na medula óssea do seu filho.
Após perfusão de Libmeldy	O seu filho ficará no hospital durante cerca de 4 a 12 semanas.	Para recuperar e ser monitorizado para verificar se o tratamento está a funcionar e poder assisti-lo se ele tiver algum efeito indesejável, e até que o médico esteja convencido de que é seguro para o seu filho ter alta do hospital.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis estão relacionados com o medicamento de condicionamento usado para preparar a medula óssea do seu filho para o tratamento com Libmeldy.

Fale com o médico do seu filho sobre os efeitos indesejáveis do medicamento de condicionamento. Também pode ler os folhetos informativos deste medicamento.

#### **Efeitos indesejáveis do medicamento de condicionamento**

➔ **Avise imediatamente o médico ou enfermeiro** se o seu filho tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis após receber o medicamento de condicionamento. Geralmente acontecem entre os primeiros dias e algumas semanas após receber o medicamento de condicionamento, mas também podem ocorrer muito mais tarde.

#### **Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- análises ao sangue que mostram um baixo nível de glóbulos brancos, com ou sem febre
- acidose metabólica, uma condição em que os níveis de ácido no sangue estão elevados
- inflamação e feridas na boca e nos lábios
- sensação de enjoo (*vómitos*)
- fígado aumentado
- dor na parte superior direita do abdómen (barriga) e sob as costelas, olhos ou pele amarelada, aumento rápido de peso, inchaço dos braços, pernas e abdómen, e dificuldade em respirar. Estes podem ser sinais de uma doença do fígado grave chamada *doença veno-oclusiva*
- perda ou diminuição da função dos ovários

#### **Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- hemorragia ou hematomas anormais — pode ser causado por um baixo nível de plaquetas, reduzindo a capacidade do sangue de coagular
- infeções que podem fazer com que o seu filho se sinta quente (febril), frio ou suado
- infeção torácica (*pneumonia*)
- infeção dos órgãos envolvidos na excreção da urina (como a bexiga e as vias urinárias)
- baixo nível de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- excesso de fluidos no corpo
- acumulação de líquido no abdómen

- dificuldade em dormir
- dor de cabeça
- hemorragias nasais
- dor na boca e garganta
- diarreia
- hemorragias do tubo digestivo
- sensação de enjoo (*náuseas*)
- aumento das enzimas hepáticas (transaminases e aminotransferases) observado nas análises ao sangue
- comichão na pele
- dor nas costas
- dor óssea
- diminuição da produção de urina
- febre
- teste de *Aspergillus* positivo (doença pulmonar causada por fungo)

### **Efeitos indesejáveis de Libmeldy**

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados com Libmeldy.

#### **Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- teste positivo para anticorpos anti-ARSA. Os anticorpos são a defesa natural do corpo contra tudo que o corpo considere estranho.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou enfermeiro do seu filho. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Libmeldy**

Esta informação é destinada apenas a médicos.

Como este medicamento será dado num hospital, o hospital é responsável pelo correto armazenamento do medicamento antes e durante o seu uso, assim como pela sua adequada eliminação.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulos dos sacos de perfusão.

Não utilize este medicamento se o saco de perfusão estiver danificado ou a vaziar.

Armazenar a  $\leq -130$  °C até 6 meses. Não descongele o produto enquanto não estiver pronto para o usar. Uma vez descongelado, mantenha à temperatura ambiente (20 °C-25 °C) e utilize-o no prazo de 2 horas. Não voltar a congelar.

O medicamento contém células humanas geneticamente modificadas. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Libmeldy**

A substância ativa de Libmeldy consiste nas células estaminais do seu filho que contêm cópias funcionais do gene *ARSA*. A concentração por saco é de  $2-10 \times 10^6$  células por mililitro.

Os outros componentes são uma solução usada para preservar células congeladas e cloreto de sódio (ver secção 2, *Libmeldy contém sódio*).

### **Qual o aspeto de Libmeldy e o conteúdo da embalagem**

Libmeldy é uma dispersão de células transparente a ligeiramente turva, incolor a amarela ou rosa que é fornecida num ou mais sacos de perfusão transparentes, cada um embalado numa bolsa dentro de um recipiente de metal fechado.

O nome e a data de nascimento do seu filho, assim como as informações codificadas que o identificam como o doente, estão impressas em cada saco de perfusão e em cada recipiente de metal.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amesterdão,  
Países Baixos

### **Fabricante**

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milão  
Itália

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

É importante que leia todo o conteúdo deste procedimento antes de administrar a Libmeldy.

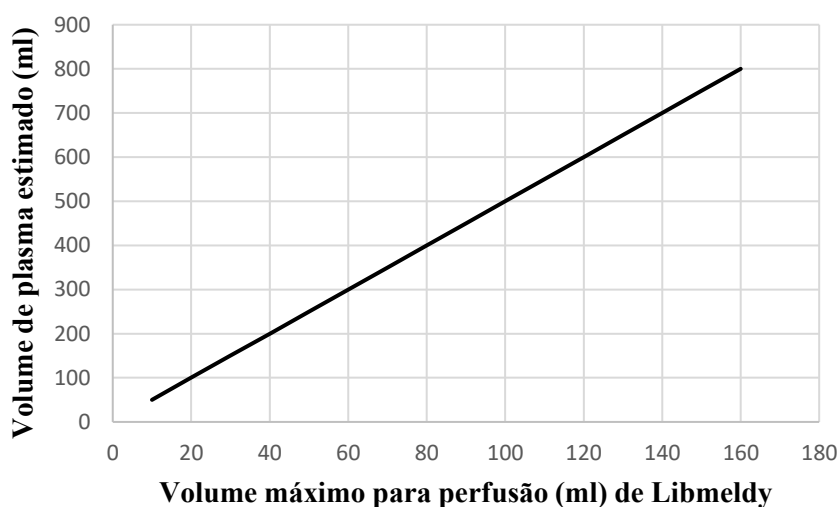
### Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Libmeldy devem tomar as devidas precauções (usar luvas, vestuário de proteção e óculos) para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.
- Libmeldy deve permanecer sempre a uma temperatura  $<-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , até que o conteúdo da bolsa seja descongelado para perfusão.

### Definição da dose a administrar

- A dose a ser perfundida e o número de sacos de perfusão de Libmeldy a serem utilizados devem ser definidos com base no número total de células  $\text{CD34}^+$  fornecidas indicadas na ficha informativa do lote (ou seja, a «dose fornecida», calculada com base no peso do doente no momento da colheita celular). A dose de Libmeldy a ser administrada também deve ter em conta o peso do doente no momento do tratamento, e o facto de que qualquer saco usado deve ser administrado na sua totalidade.
- Deve considerar-se cuidadosamente o volume de perfusão em relação à idade e ao peso do doente. Quando a dose de Libmeldy a ser perfundida constituir mais do que um saco, antes da perfusão deve assegurar-se que o volume de medicamento a ser perfundido é compatível com o limite recomendado de DMSO, ou seja, o volume total de DMSO administrado deve ser  $<1\%$  do volume de plasma estimado do doente. Por conseguinte, o volume máximo de Libmeldy a administrar deve ser  $<20\%$  do volume de plasma estimado do doente.
- O gráfico seguinte é fornecido como referência para determinar o volume máximo de Libmeldy que pode ser perfundido a um doente com base no seu volume de plasma estimado.

**Orientações sobre o limite de segurança de DMSO: o volume máximo de Libmeldy a administrar deve ser  $<20\%$  do volume de plasma estimado do doente.**



### Preparação para a perfusão

- Um doente pode ter vários sacos de perfusão. Cada saco de perfusão é fornecido dentro de uma embalagem no interior de uma cassete de metal.
- Os sacos de perfusão embalados devem ser mantidos dentro da cassete de metal na fase de vapor do nitrogénio líquido a uma temperatura  $<-130\text{ }^{\circ}\text{C}$  até estarem prontos para descongelar e perfundir.
- Contabilize todos os sacos de perfusão e confirme que cada saco de perfusão está dentro do prazo de validade, utilizando a ficha informativa do lote que os acompanha.

- Deve estar disponível uma solução injetável de cloreto de sódio estéril a 9 mg/ml (0,9 %) para preparar o tubo antes de o utilizar para a perfusão e para enxaguar o saco e o tubo de perfusão quando esta terminar.

#### Verificação antes de descongelar

- Não remova a cassete de metal do armazenamento criogénico nem descongele Libmeldy enquanto o doente não estiver pronto para ser perfundido. O tempo da descongelação do(s) saco(s) de perfusão com Libmeldy e o tempo da perfusão devem ser coordenados. Confirme com antecedência o tempo da perfusão e ajuste o tempo de início da descongelação para que Libmeldy esteja disponível para perfusão quando o recetor estiver pronto.
- Abra a cassete de metal e inspecione o saco da embalagem e o saco de perfusão para verificar se houve alguma violação de integridade antes da descongelação. Se um saco de perfusão estiver comprometido, siga as orientações locais para o manuseamento dos resíduos de materiais de origem humana e entre imediatamente em contacto com a Orchard Therapeutics.
- Antes de descongelar Libmeldy, deve verificar se a identidade do doente corresponde à informação única do doente que consta nos rótulos das embalagens e na ficha informativa do lote que os acompanha. Libmeldy destina-se exclusivamente a utilização autóloga. Não descongele nem perfunda Libmeldy se as informações no rótulo específico do doente no saco de perfusão não coincidirem com o doente em questão.

#### Descongelação

- Após a remoção cuidadosa da cassete de metal, descongele o saco de perfusão na respetiva embalagem selada a 37 °C num dispositivo de descongelação controlado até que não haja gelo visível no saco de perfusão.
- Assim que a descongelação estiver concluída, o saco deve ser removido imediatamente do dispositivo de descongelação.
- A embalagem deve ser cuidadosamente aberta para retirar o saco de perfusão que deve ser mantido à temperatura ambiente (20 °C-25 °C) até à perfusão.
- Massage suavemente o saco de perfusão para ressuspender as células. O conteúdo do saco de perfusão deve ser inspecionado para verificar se restam quaisquer agregados celulares visíveis. Pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado. Não agitar o saco.
- O saco de perfusão não deve ser lavado, centrifugado, amostrado e/ou ressuspenso em novos meios antes da perfusão.
- Libmeldy não deve ser irradiado, pois a irradiação pode levar à inativação do produto.
- Se for fornecido mais de um saco de perfusão para a dose de tratamento do doente, o saco seguinte só deve ser descongelado depois de o conteúdo do saco anterior ter sido completamente perfundido.

#### Administração

- Libmeldy deve ser administrado como perfusão intravenosa através de um cateter venoso central, de acordo com os procedimentos padrão para os produtos de terapia celular do centro de tratamento qualificado.
- O conjunto de administração recomendado consiste num conjunto de transfusão de sangue equipado com um filtro de 200 µm.
- Cada saco deve ser perfundido por gravidade nas 2 horas posteriores à descongelação, incluindo qualquer interrupção durante a perfusão, para manter a viabilidade máxima do produto.
- A taxa máxima de perfusão é de 5 ml/kg/h, e o conteúdo de cada saco deve ser perfundido em aproximadamente 30 minutos.
- Quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve ser perfundido apenas um saco do produto por hora.



- Os doentes não expostos anteriormente ao DMSO devem ser cuidadosamente observados. Os sinais vitais (tensão arterial, ritmo cardíaco e saturação de oxigénio) e a ocorrência de quaisquer sintomas devem ser monitorizados até 3 horas após a perfusão.
- No final da perfusão, enxague com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) todo o Libmeldy que restar no saco de perfusão e os tubos associados para assegurar a perfusão do maior número possível de células no doente. Deve considerar-se cuidadosamente o volume de perfusão em relação à idade e ao peso do doente.

#### Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

- Libmeldy contém células humanas geneticamente modificadas. As orientações locais relativas ao manuseamento de materiais de origem humana devem ser seguidas para os medicamentos não utilizados ou para os resíduos.
- Todos os materiais que estiveram em contacto com Libmeldy (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais relativamente ao manuseamento de materiais de origem humana.

#### Exposição acidental

- A exposição acidental ao Libmeldy deve ser evitada. Em caso de exposição acidental, devem ser seguidas as orientações locais sobre o manuseamento de materiais de origem humana, que podem incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção de roupas contaminadas. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Libmeldy devem ser descontaminados com desinfetante apropriado.