

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> celule/ml dispersie pentru perfuzie

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### 2.1 Descriere generală

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) este o terapie genică ce conține o populație de celule CD34<sup>+</sup> autologă îmbogățită, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu un vector lentiviral care codifică gena umană arilsulfataza A (ARSA).

### 2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Medicamentul este alcătuit dintr-una sau mai multe pungi de perfuzie care conțin o dispersie de 2-10 x10<sup>6</sup> celule/ml suspendată în soluție crioconservantă. Fiecare pungă de perfuzie conține 10 până la 20 ml de Libmeldy.

Deoarece numărul total de celule cu concentrația de celule CD34<sup>+</sup> variază între seriile individuale pentru pacienți, informațiile cantitative cu privire la concentrație (concentrația totală de celule viabile), volumul de dispersie și numărul total de celule CD34<sup>+</sup>/pungă și doza de medicament furnizată sunt menționate în fișa de informații a fiecărui lot. Fișa de informații a fiecărui lot este inclusă în recipientul cu azot lichid utilizat pentru transportul Libmeldy.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Medicamentul conține 3,5 mg sodiu/ml și 55 mg dimetilsulfoxid (DMSO)/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersie limpede până la ușor turbure, de la incoloră până la culoare galbenă sau roz.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Libmeldy este indicat pentru tratamentul leucodistrofiei metacromatice (LDM) caracterizate prin mutații bialelice ale genei arilsulfataza A (ARSA), care duc la reducerea activității enzimatice a ARSA:

- la copii cu formă infantilă târzie sau juvenilă timpurie, fără manifestări clinice ale bolii,
- la copii cu formă juvenilă timpurie, cu manifestări clinice timpurii ale bolii, care încă mai pot merge singuri și înainte de debutul declinului cognitiv (vezi pct. 5.1).

## 4.2 Doze și mod de administrare

Libmeldy trebuie administrat într-un centru de tratament calificat, cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT).

Este necesar ca pacienții să fie înscriși și monitorizați într-un studiu de urmărire pe termen lung, pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea pe termen lung ale Libmeldy.

### Doze

Doza de Libmeldy care va fi administrată este determinată pe baza greutății corporale a pacientului la momentul perfuziei.

Doza minimă recomandată de Libmeldy este  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg. În studiile clinice, au fost administrate doze de până la  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg.

Volumul maxim de Libmeldy care va fi administrat trebuie să rămână < 20 % din volumul estimat de plasmă al pacientului (vezi pct. 4.4 și pct. 6.6).

Libmeldy este destinat utilizării autologe (vezi pct. 4.4) și trebuie administrat o singură dată.

#### *Recoltarea de măduvă osoasă sau mobilizarea sângelui periferic și afereza*

Celulele CD34<sup>+</sup> autologe se izolează din măduva osoasă (MO) recoltată sau din sângele periferic mobilizat (SPm). În cazul în care celulele CD34<sup>+</sup> sunt izolate din SPm, după mobilizarea sângelui periferic se va efectua procedura de afereză.

Decizia de a utiliza MO sau SPm ca material sursă pentru izolarea celulelor CD34<sup>+</sup> este la latitudinea medicului curant, luând în considerare vârsta, greutatea și starea clinică a pacientului și adecvarea accesului venos.

În general, SPm reprezintă sursa celulară preferată pentru fabricarea Libmeldy, deoarece este mai puțin invazivă pentru pacient.

Cu toate acestea, MO ar fi totuși sursa celulară preferată la sugari și copii cu greutatea corporală sub 7 kg, în cazul contraindicației pentru factori de creștere/agenți de mobilizare și atunci când accesul venos este considerat neadecvat pentru introducerea cateterului pentru afereză.

În funcție de materialul sursă celular, pacientul trebuie să poată dona minimum  $8-10 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg, necesare pentru fabricarea Libmeldy (vezi, Tabelul 1).

Dacă celulele CD34<sup>+</sup> sunt izolate din MO, atunci când este posibil, cantitatea minimă de celule CD34<sup>+</sup> trebuie să fie recoltată în cadrul unei singure proceduri de recoltare de MO. Înainte de această procedură, se utilizează în general aspirarea inițială a măduvei osoase pentru a efectua numărarea de test a celulelor, care permite estimarea volumului total de MO necesar pentru a obține un număr suficient de celule în vederea fabricării medicamentului (vezi pct. 5.1).

Dacă celulele CD34<sup>+</sup> sunt izolate din SPm, cantitatea minimă de celule CD34<sup>+</sup> poate fi obținută utilizând unul sau mai multe cicluri de afereză.

**Tabelul 1** Cantitatea de celule CD34<sup>+</sup> necesară pentru fabricarea Libmeldy în funcție de sursa celulară (numărul de celule exprimat ca  $10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg)

Sursă celulară	Număr minim	Interval optim
MO	10	20-40
SPm	8	20-30

În cazul în care, după fabricarea medicamentului, nu se obține doza minimă de Libmeldy de  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg, pacientul poate fi supus unei recoltări suplimentare de măduvă osoasă sau unui protocol suplimentar de mobilizare cu unul sau mai multe cicluri de afereză, pentru a obține mai multe celule pentru fabricare suplimentară (vezi *Mobilizare și afereză* la pct. 5.1).

De asemenea, este necesară o probă de rezervă de CSHP ce conține cel puțin  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg pentru utilizare ca tratament de urgență, în cazul în care calitatea Libmeldy este compromisă după inițierea condiționării mieloablative și înainte de perfuzia cu Libmeldy, în cazul eșecului grefării primare sau al aplaziei prelungite a măduvei osoase după tratamentul cu Libmeldy (vezi pct. 4.4). Aceste celule trebuie recoltate de la pacient la momentul recoltării MO sau aferezei SPm și crioconservate conform procedurilor instituționale înainte de condiționarea mieloablative.

#### *Mobilizarea sângelui periferic*

Atunci când se ia decizia de a utiliza SPm ca material sursă, este necesar ca pacienții să fie supuși mobilizării CSHP cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), cu sau fără plerixafor, urmată de afereză, pentru a obține celule stem CD34<sup>+</sup> pentru fabricarea medicamentului (vezi pct. 5.1 pentru descrierea schemei de mobilizare utilizată în studiile clinice).

#### *Condiționarea recomandată înainte de tratament*

Înainte de începerea condiționării mieloablative, medicul curant trebuie să confirme că administrarea terapiei genice cu CSHP autologe este adecvată clinic pentru pacient (vezi pct. 4.4).

Condiționarea mieloablative este necesară înainte de perfuzia cu Libmeldy pentru a favoriza grefarea eficace a celulelor CD34<sup>+</sup> autologe modificate genetic (vezi pct. 5.1 pentru o descriere a schemei mieloablative utilizate în studii clinice).

Medicamentul recomandat pentru condiționare este Busulfan.

Condiționarea mieloablative nu trebuie să înceapă înainte de primirea setului complet de pungă/pungi de perfuzie care constituie doza de Libmeldy și de depozitarea acestuia la centrul de tratament calificat și de confirmarea disponibilității probei de rezervă.

Concomitent cu schema de condiționare și înainte de tratamentul cu Libmeldy, se recomandă ca pacienților să li se administreze profilaxie pentru boala veno-ocluzivă (BVO) și pentru complicațiile lezării endoteliale asociate, adică microangiopatie trombotică asociată transplantului (MAT-AT) sau sindrom hemolitic-uremic atipic (SHUa), în conformitate cu recomandările locale.

În funcție de schema de condiționare mieloablative administrată, trebuie avută în vedere și profilaxia convulsiilor. Nu se recomandă utilizarea fenitoinii, deoarece poate crește clearance-ul busulfanului. Utilizarea profilactică și empirică a medicamentelor anti-infecțioase (bacteriene, fungice, virale) trebuie luată în considerare pentru prevenția și gestionarea infecțiilor, în special în timpul perioadei neutropenice ulterioare condiționării. Se recomandă monitorizarea de rutină a celor mai frecvente virusuri supuse reactivării, conform recomandărilor locale. În timpul spitalizării trebuie aplicate măsurile de control al infecțiilor și procedurile de izolare, conform standardelor locale.

#### *Premedicație*

Se recomandă administrarea premedicației cu clorfeniramină intravenoasă (0,25 mg/kg, doză max. 10 mg) sau un medicament echivalent, cu 15-30 minute înainte de perfuzia cu Libmeldy, pentru a reduce posibilitatea unei reacții alergice la perfuzie.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Libmeldy nu a fost studiat la pacienți cu vârsta > 65 de ani.

##### *Insuficiență renală*

Libmeldy nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Pacienții trebuie evaluați pentru insuficiență renală, pentru a asigura administrarea adecvată a terapiei genice cu CSHP autologe. Nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Insuficiență hepatică*

Libmeldy nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Pacienții trebuie evaluați pentru insuficiență hepatică, pentru a asigura administrarea adecvată a terapiei genice cu CSHP autologe. Nu este necesară ajustarea dozei.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Libmeldy nu au fost încă stabilite la pacienții cu forma juvenilă târzie a bolii (adică cu debut tipic după vârsta de 7 ani). Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Libmeldy este destinat exclusiv administrării prin perfuzie intravenoasă (vezi pct. 6.6 pentru detalii complete privind modul de administrare).

### *Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Acest medicament conține celule umane modificate genetic. Prin urmare, profesioniștii în domeniul sănătății trebuie să ia măsurile de precauție adecvate ( Purtarea de mănuși și ochelari) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase în timpul manipulării medicamentului.

Pentru instrucțiuni privind prepararea, expunerea accidentală și eliminarea Libmeldy, vezi pct. 6.6.

### *Preparat perfuzabil*

Înainte de perfuzia cu Libmeldy, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice esențiale despre pacient de pe eticheta pungii/pungilor de perfuzie și fișa de informații care însoțește fiecare lot.

Decongelarea și perfuzarea Libmeldy trebuie coordonate. Ora de începere a perfuziei trebuie confirmată în prealabil și ajustată în funcție de decongelare, astfel încât Libmeldy să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit. Pentru a menține viabilitatea medicamentului, se recomandă ca Libmeldy să fie administrat imediat după decongelare. Administrarea trebuie încheiată într-un interval de 2 ore de la momentul decongelării.

### *Administrare*

Administrați medicamentul sub formă de perfuzie intravenoasă prin intermediul unui cateter venos central. Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, trebuie să se perfuzeze o singură pungă de Libmeldy pe oră. Fiecare pungă trebuie perfuzată la o viteză de perfuzare care să nu depășească 5 ml/kg/oră, într-un interval de aproximativ 30 de minute. Setul de administrare recomandat este alcătuit dintr-un set de transfuzie sanguină echipat cu un filtru de 200 μm (vezi pct. 6.6).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratament anterior cu terapie genică cu celule stem hematopoietice.

Trebuie să se ia în considerare contraindicațiile legate de procedurile de mobilizare și de medicamentele care fac parte din regimurile de condiționare mieloablative.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Trasabilitate

Trebuie să se aplice cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de serie și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani.

### Utilizare autologă

Libmeldy este destinat exclusiv utilizării autologe și nu trebuie administrat altor pacienți în nicio situație. Nu perfuzați Libmeldy dacă informațiile de pe etichetele medicamentului și fișa de informații a fiecărui lot nu corespund cu identitatea pacientului.

### Faza rapid evolutivă a bolii

Tratamentul cu Libmeldy trebuie efectuat înainte ca boala să intre în faza rapid evolutivă.

Eligibilitatea pentru tratamentul cu Libmeldy trebuie evaluată inițial de medicul curant printr-un examen neurologic complet, evaluarea funcției motorii și evaluarea neurocognitivă, adecvate conform vârstei pacientului.

Înainte de începerea recoltării celulare, medicul curant trebuie să se asigure că starea clinică a pacientului nu s-a agravat. După aceea, înainte de începerea condiționării, medicul curant trebuie să se asigure că administrarea terapiei genice cu CSHP autologe este în continuare adecvată clinic pentru pacient și că tratamentul cu Libmeldy este indicat în continuare.

### Medicamente pentru mobilizare și condiționare mieloablativă

Trebuie să se ia în considerare avertizările și precauțiile privind medicamentele pentru mobilizare și condiționare mieloablativă.

### Complicații asociate cateterului venos central (CVC), inclusiv infecții și tromboze

În cadrul studiilor clinice, au fost raportate infecții asociate utilizării CVC și există un risc de tromboză asociat cu CVC. Pacienții trebuie monitorizați atent în legătură cu infecțiile potențiale și evenimentele asociate cateterului.

### Hipersensibilitate și reacții asociate perfuziei

Dimetilsulfoxidul (DMSO), unul dintre excipienții Libmeldy, este cunoscut ca putând produce reacții anafilactice în urma administrării parenterale. Pacienții neexpuși anterior la DMSO trebuie urmăriți cu atenție. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie monitorizate înainte de a începe perfuzia, aproximativ o dată la zece minute în timpul perfuziei și o dată pe oră, timp de 3 ore, după perfuzie.

Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, înainte de perfuzie trebuie să se asigure un volum de medicament perfuzat compatibil cu limita de DMSO recomandată, adică volumul total de DMSO administrat trebuie să rămână < 1 % din volumul estimat de plasmă al pacientului. De aceea, volumul maxim de Libmeldy care trebuie administrat trebuie să rămână < 20 % din volumul estimat de plasmă al pacientului (vezi pct. 6.6).

De asemenea, atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, trebuie să se perfuzeze o singură pungă de Libmeldy pe oră.

### Eșecul grefării

În studiile clinice, grefa de măduvă osoasă nu a eșuat la niciun pacient, conform numărului de neutrofile în sângele periferic. Eșecul grefării neutrofilelor reprezintă un risc de scurtă durată, însă potențial important, definit ca neatingerea unui număr absolut de neutrofile (ANC) > 500 celule/ $\mu$ l asociat cu lipsa dovezilor de refacere a măduvei osoase (adică măduvă osoasă hipocelulară) până în ziua 60 de la perfuzia cu Libmeldy. În cazul eșecului grefării, celulele stem de rezervă netransduse trebuie perfuzate conform standardelor locale (vezi pct. 4.2).

### Citopenie prelungită

Pacienții pot prezenta citopenii severe, inclusiv neutropenie severă [definită ca numărul absolut de neutrofile (ANC) < 500/ $\mu$ l] și trombocitopenie prelungită, timp de câteva săptămâni de la condiționarea mieloablativă și perfuzia cu Libmeldy. În studiile clinice, refacerea hematologică după condiționarea cu busulfan a fost observată, în mod tipic, după patru până la cinci săptămâni de la ziua administrării perfuziei cu Libmeldy. În studiul clinic cu formularea crioprezervată (comercială), grefarea neutrofilelor a apărut după o mediană (min., max.) de 36,5 (31-40) de zile de la terapia genică. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru observarea semnelor și simptomelor de citopenie timp de cel puțin 6 săptămâni de la perfuzie.

Numărul de eritrocite trebuie monitorizat conform opiniei medicale, până ce se încheie grefarea acestor celule și refacerea. Transfuzia de susținere cu eritrocite și trombocite trebuie efectuată conform opiniei medicale și practicii instituționale. Determinarea numărului de celule și alte teste adecvate trebuie luate în considerare cu promptitudine ori de câte ori apar simptome clinice care sugerează anemia.

Dacă citopenia persistă mai mult de 6-7 săptămâni, în ciuda utilizării medicamentelor mobilizatoare de granulocite, trebuie să se perfuzeze celulele stem de rezervă netransduse. Dacă citopenia persistă în pofida perfuziei cu celulele stem de rezervă netransduse, trebuie luate în considerare tratamente alternative.

#### Grefarea întârziată a trombocitelor

Grefarea trombocitelor este definită ca fiind primele 3 zile consecutive cu valori ale trombocitelor  $\geq 20 \times 10^9/l$  obținute în zile diferite după perfuzia cu Libmeldy, fără transfuzie de trombocite în perioada de 7 zile ce precedă perioada de evaluare și în timpul perioadei de evaluare (până la 60 de zile de la terapia genică).

În timpul dezvoltării clinice, 4/35 pacienți (11,4 %) au raportat grefarea întârziată a trombocitelor (mediană: 73,5 zile, intervalul 65-109 zile), care nu a fost corelată cu o incidență crescută a sângerării. În cadrul standardului de îngrijire/profilaxie, tuturor pacienților din setul de siguranță integrat (N = 29) li s-a administrat transfuzie de susținere cu trombocite. Numărul de trombocite trebuie monitorizat conform opiniei medicale, până ce se realizează grefarea acestor celule și refacerea. Transfuzia de susținere cu trombocite trebuie efectuată conform opiniei medicale și practicii instituționale.

#### Acidoză metabolică

Înainte de un tratament cu Libmeldy, prezența acidozei tubulare renale trebuie evaluată împreună cu riscurile condiționării medicamentului și riscurile procedurii terapiei genice, care pot contribui la dezvoltarea acidozei metabolice. Statutul acido-bazic trebuie monitorizat pe întreaga durată a condiționării și până ce pacientul nu mai prezintă stres metabolic. Medicul curant trebuie să ia în considerare substituția cu bicarbonat de sodiu, împreună cu orice alt tratament necesar, și să aibă în vedere să corecteze orice reacție(i) adversă(e) care ar putea contribui la acidoza metabolică.

#### Transmiterea unui agent infecțios

Deși Libmeldy este testat pentru a determina caracterul steril și micoplasma la eliberare, există un risc mic de transmitere a agenților infecțioși. De aceea, personalul medical care administrează Libmeldy trebuie să monitorizeze pacienții pentru a observa semnele și simptomele de infecție după tratament și să administreze tratamentul adecvat, dacă este cazul.

#### Monitorizarea tiroidei

Creșteri tranzitorii ale nivelurilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), T4 liber (FT4, tiroxină) și T3 liber (FT3; triiodotironină) au fost observate la unii pacienți în timpul studiilor clinice. Luând în considerare faptul că afecțiunile tiroidiene ar putea fi mascate de boala critică sau induse de medicația concomitentă, pacienții trebuie evaluați pentru determinarea funcției și structurii tiroidiene înainte de tratamentul cu Libmeldy. De asemenea, funcția și structura tiroidiană trebuie monitorizate la scurt timp după tratament și ulterior, după caz.

#### Risc de oncogenă insertională

Există un risc teoretic de leucemie sau limfom în urma tratamentului cu Libmeldy. În cazul detectării leucemiei sau limfomului la un pacient cărui i s-a administrat Libmeldy, trebuie recoltate probe de sânge pentru analiza locului de integrare.

## Anticorpi anti-ARSA

În timpul dezvoltării clinice, s-a raportat apariția de anticorpi anti-ARSA (AAA) la 5 pacienți. Titrele au fost în general mici și au dispărut spontan sau după tratamentul cu rituximab (vezi pct. 4.8). Nu s-a observat un impact asupra eficacității clinice sau siguranței.

Monitorizarea AAA este recomandată înainte de tratament, între 1 și 2 luni după terapia genică și apoi la 6 luni, 1 an, 3 ani, 5 ani, 7 ani, 9 ani, 12 ani și 15 ani de la tratament.

În cazul debutului bolii sau evoluției semnificative a bolii, se recomandă monitorizarea suplimentară a AAA.

## Teste serologice

Libmeldy nu a fost studiat la pacienți cu HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, VHB, VHC sau infecție cu micoplasmă.

Toți pacienții trebuie testați pentru depistarea HIV-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC și micoplasmă înainte de mobilizare sau recoltarea de măduvă osoasă, pentru a asigura acceptabilitatea materialului sursă celular pentru fabricarea Libmeldy.

## Utilizarea de antiretrovirale

Pacienții nu trebuie să ia medicamente antiretrovirale începând cu cel puțin o lună înainte de mobilizare și/sau recoltarea de măduvă osoasă până la cel puțin 7 zile după perfuzia cu Libmeldy (vezi pct. 4.5). Dacă un pacient necesită tratamentul cu antiretrovirale după expunerea la HIV/HTLV, inițierea tratamentului cu Libmeldy trebuie întârziată până la efectuarea unui test western blot și de viremie pentru HIV/HTLV, la 6 luni de la expunere.

## Interferența cu testarea pentru HIV

Pacienții cărora li s-a administrat Libmeldy pot avea un răspuns pozitiv la testele de reacție de polimerizare în lanț (PCR) pentru HIV, din cauza inserției provirusului LVV, ceea ce determină un rezultat fals pozitiv pentru HIV. Prin urmare, pacienții cărora li s-a administrat Libmeldy nu trebuie să fie testați pentru infecția cu HIV utilizând un test pe bază de PCR.

## Donare de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Libmeldy nu vor trebui niciodată să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant. Aceste informații sunt furnizate prin cardul de atenționare pentru pacient, care trebuie înmănat pacientului după tratament.

## După administrarea Libmeldy

După perfuzie, trebuie urmate procedurile standard pentru abordarea terapeutică a pacientului în urma transplantului CSHP.

Nivelul imunoglobulinei G trebuie menținut peste 5 g/l, pentru a preveni eventualele infecțiile târzii (care apar după 100 de zile de la tratament) asociate cu hipogamaglobulinemie severă, provocată de afereză/recoltarea de măduvă osoasă și condiționare.

Produsele derivate din sânge necesare în primele 3 luni de la perfuzia cu Libmeldy trebuie iradiate.

## Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu 35 – 560 mg pe doză, echivalent cu 2 până la 28 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la adult.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Prin natura sa, nu se așteaptă interacțiuni farmacocinetice ale Libmeldy cu alte medicamente.



Pacienții nu trebuie să ia medicamente antiretrovirale cu cel puțin o lună înainte de mobilizare și/sau recoltarea de măduvă osoasă până la cel puțin 7 zile după perfuzia cu Libmeldy (vezi pct. 4.4).

#### Vaccinuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Libmeldy nu a fost studiată. Vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu nu este recomandată în intervalul de 6 săptămâni care precedă începerea condiționării mieloablative și până la refacerea hematologică după tratamentul cu Libmeldy.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Deoarece Libmeldy nu este destinat utilizării la adulți, nu sunt disponibile date obținute la om cu privire la utilizarea în timpul sarcinii sau alăptării și studii privind reproducerea efectuate la animale. În ceea ce privește fertilitatea, consultați RCP al medicamentului pentru condiționare mieloablative. Trebuie reținut că medicul curant trebuie să informeze părinții/îngrijitorii pacientului cu privire la opțiunile de crioconservare a celulelor stem spermatogonice sau a țesutului ovarian.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Libmeldy nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie luat în considerare efectul agenților de mobilizare și al agentului de condiționare mieloablative asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Libmeldy a fost evaluată la 35 de pacienți cu LDM.

Durata mediană a monitorizării în cadrul setului de date de siguranță integrat, care a cuprins 29 de pacienți tratați cu formularea proaspătă (de investigație) a fost de 4,51 ani (interval: 0,64 – 8,85 ani). Trei pacienți au decedat, iar în faza de urmărire a rămas un număr total de 26 de pacienți.

Durata mediană a monitorizării la 6 pacienți tratați cu formularea crioconservată (comercială) a fost de 0,87 ani (interval: 0,0 – 1,47 ani). Toți acești pacienți au rămas în faza de urmărire (vezi pct. 5.1).

Luând în considerare populația redusă ca număr de pacienți, reacțiile adverse din tabelul de mai jos nu oferă o perspectivă completă asupra naturii și frecvenței acestor evenimente.

Tratamentul cu Libmeldy este precedat de intervenții medicale, și anume recoltarea de celule stem hematopoietice prin recoltarea de măduvă osoasă sau mobilizarea sângelui periferic cu G-CSF, cu sau fără plerixafor, urmată de afereză, și condiționarea mieloablative (de preferință cu busulfan), care au propriile riscuri. Atunci când se evaluează siguranța unui tratament cu Libmeldy, trebuie luate în considerare profilul de siguranță și informațiile despre produs ale medicamentelor utilizate pentru mobilizarea sângelui periferic și condiționarea mieloablative, suplimentar față de riscurile asociate terapiei genice.

##### Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ) și frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ).

**Tabelul 2 Reacții adverse atribuite Libmeldy**

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Test de detecție a anticorpilor pozitiv (anticorpi anti-ARSA)	

**Tabel 3 Reacții adverse care pot fi atribuite condiționării mieloablative\***

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>
Infecții și infestări		Viremie cu citomegalovirus, pneumonie, infecție cu stafilococ, infecția căilor urinare, infecție virală
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie febrilă, neutropenie	Anemie, trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Acidoză metabolică	Supraîncărcare cu lichide
Tulburări psihice		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis, dureri orofaringiene
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită, vărsături	Ascită, diaree, Hemoragie gastrointestinală, greață
Tulburări hepatobiliare	Hepatomegalie, Boală hepatică veno-ocluzivă	Hipertransaminazemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Exfolierea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate, dureri de oase
Tulburări renale și ale căilor urinare		Oligurie
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	Insuficiență ovariană	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră
Investigații diagnostice		Creșterea valorii serice a alaninaminotransferazei, creșterea valorii serice a aspartataminotransferazei, test pozitiv pentru Aspergillus

\* Bazate pe 29 de pacienți care au fost supuși condiționării mieloablative cu busulfan în setul de date integrat.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Prezența anticorpilor anti-ARSA*

Cinci din 35 de pacienți au avut un rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi anti-ARSA (AAA) la intervale de timp diferite după tratament, precum și un „test de detecție a anticorpilor pozitiv/prezența anticorpilor anti-arilsulfataza A” raportat de investigator.

Titrele de anticorpi au fost în general scăzute și au dispărut fie spontan, fie după administrarea rituximabului pe o perioadă scurtă.

La toți pacienții cu rezultate pozitive pentru testul AAA, nu au fost observate efecte negative în activitatea ARSA după tratament la subpopulațiile celulare din sânge periferic sau măduvă osoasă, nici în activitatea ARSA în lichidul cefalorahidian.

Pacienții tratați cu Libmeldy trebuie monitorizați cu regularitate pentru a depista AAA (vezi pct. 4.4).

#### *Recoltarea de măduvă osoasă și mobilizarea de sânge periferic și afereza*

În timpul studiilor clinice, profilul de siguranță al recoltării MO și cel al mobilizării/aferezei au corespuns cu siguranța și tolerabilitatea cunoscute ale ambelor proceduri și cu RCP al agenților de mobilizare (G-CSF și plerixafor).

Niciun eveniment advers grav nu a fost raportat ca potențial atribuibil recoltării MO în intervalul volumelor de MO recoltate (volumul median a fost de 35,5 ml/kg; interval: 15,1 – 56,4 ml/kg). În setul de siguranță integrat (n = 29), un pacient a prezentat dureri de oase, care au fost calificate drept eveniment advers de gradul 2 și considerate a fi asociate cu procedura de recoltare de MO, însă neasociate cu volumul recoltat.

Niciun eveniment advers grav nu a fost raportat ca fiind potențial atribuibil mobilizării și aferezei și niciunul dintre pacienții care au fost supuși mobilizării nu a prezentat vreun eveniment advers în faza de pre-tratament care ar fi putut fi atribuit agenților de mobilizare.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date din studii clinice cu privire la supradozajul cu Libmeldy.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alți agenți hematologici, codul ATC: A16AB21.

#### Mecanism de acțiune

Libmeldy este o terapie genică pe bază de celule CD34<sup>+</sup> autologe modificate, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) *ex vivo*. CSHP CD34<sup>+</sup> autologe sunt colectate prin recoltarea măduvei osoase (MO) a pacientului sau din sângele periferic mobilizat (SPm) și transduse cu un vector lentiviral (ARSA LVV), care introduce una sau mai multe copii a acidului dezoxiribonucleic complementar (ADCc) ARSA uman în genomul celulelor, astfel încât celulele modificate genetic devin capabile de a exprima enzima ARSA funcțională. Atunci când se administrează pacientului conform unei scheme de condiționare mieloablative, celulele modificate genetic grefează și sunt capabile să repopuleze compartimentul hematopoietic. Subpopulația formată din CSHP și/sau celulele lor progenitoare mieloide este capabilă să migreze prin bariera hemato-encefalică în creier și să grefeze ca microglijii rezidente în sistemul nervos central (SNC) și macrofage perivasculare ale SNC, precum și macrofage endoneurale în sistemul nervos periferic (SNP). Aceste celule modificate genetic pot produce și secreta enzima ARSA funcțională, care poate fi preluată de celulele înconjurătoare, un proces denumit corecție încrucișată, și utilizate pentru descompunerea sau prevenirea acumulării de sulfatide periculoase.

În urma grefării reușite și stabile la pacient, se așteaptă ca efectele medicamentului să fie persistente.

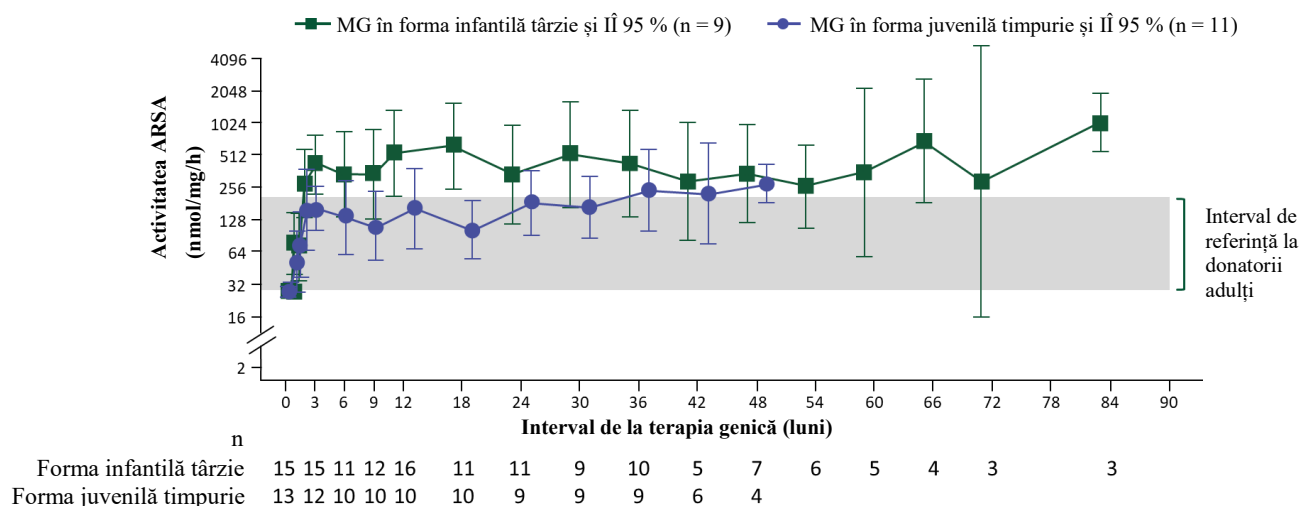
## Efecte farmacodinamice

Grefarea periferică durabilă și stabilă a celulelor modificate genetic a fost observată după 1 lună de la administrarea Libmeldy la toți pacienții evaluabili. De asemenea, un număr persistent de copii ale vectorului (VCN) a fost observat în celulele CD34<sup>+</sup> izolate din măduva osoasă pe tot parcursul perioadei de monitorizare. Aceste constatări biologice au demonstrat o grefare multiliniară susținută a celulelor corectate genetic, ceea ce este esențial pentru susținerea producerii ARSA pe termen lung și beneficiul clinic de lungă durată rezultat.

În anul 1 post-tratament, procentul de colonii derivate din MO care conțin genomul LVV (% LV<sup>+</sup>) la populația generală tratată a fost de 54,8 % (interval: 20,0 % - 100 %, [N = 23]). Procentul de colonii derivate din MO care conțin genomul LVV (% LV<sup>+</sup>) în anul 5 a fost de 45,0 % (interval: 18,8 % - 90,6 % [n = 6, 4 cu forma infantilă târzie (IT) și 2 cu forma juvenilă timpurie (JT)]), indicând grefarea stabilă în timp la populația tratată.

Reconstituirea activității ARSA în sistemul hematopoietic a fost observată la toți pacienții cu LDM tratați, cu reconstituirea progresivă a nivelurilor ARSA în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC), care au atins intervalul de referință normal în 3 luni de la tratament, rămânând stabile în intervalul sau peste intervalul normal pe toată durata monitorizării (vezi Figura 1).

**Figura 1 Activitatea ARSA în PBMC în timp (media geometrică și ÎI de 95 %), în funcție de subtipul bolii (set de eficacitate integrat; N = 29)**



Notă: Valorile < LLQ sunt imputate la LLQ. LLQ este 25,79 nmol/mg/h. MG și ÎI de 95 % sunt prezentate acolo unde există cel puțin 3 pacienți fără date lipsă. ARSA: arilsulfataza A; ÎI: interval de încredere; LLQ: limita inferioară de cuantificare (lower limit of quantification); MG: media geometrică; PBMC: celule mononucleare din sângele periferic (peripheral blood mononuclear cells).

De asemenea, activitatea ARSA a fost măsurată în lichidul cefalorahidian (LCR) drept compartiment surrogat al corecției metabolice la nivelul creierului. Activitatea ARSA în LCR a trecut de la nedetectabilă la detectabilă la toți pacienții evaluabili până în luna 6 de la tratament și a atins niveluri de referință la 1 an de la tratament. După aceea, reconstituirea centrală a activității enzimice a ARSA a rămas stabilă în intervalul de referință.

## Eficacitatea clinică

Eficacitatea clinică a fost bazată pe analiza integrată a rezultatelor de la 29 de pacienți cu LDM cu debut timpuriu, tratați cu Libmeldy preparat ca formulare proaspătă (necriocervată). Aceste rezultate au fost generate la douăzeci (20) de pacienți tratați în studiul de înregistrare (Studiul 201222 – un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu un singur braț, privind siguranța și

eficacitatea) cu o urmărire mediană post-tratament de 4,0 ani (interval: 0,6 - 7,5 ani) și nouă (9) pacienți tratați în contextul a 3 programe de acces extins, cu o urmărire mediană de 1,5 ani (interval: 0,99 ani - 2,72 ani).

În plus, rezultatele inițiale de la 9 pacienți tratați într-un studiu suplimentar cu formularea comercială (crioconservată) a Libmeldy (studiul 205756) sunt rezumate mai jos.

Spectrul bolii LDM se poate prezenta într-o varietate de forme clinice, bazată în primul rând pe vârsta la debutul primelor simptome ale bolii. În dezvoltarea clinică a Libmeldy au fost incluși pacienți presimptomatici cu LDM în forma infantilă târzie (IT) sau forma juvenilă timpurie (JT) și pacienți cu LDM în forma JT simptomatică timpurie, cu mutații bialelice în gena ARSA care au dus la o reducere a activității enzimatică a ARSA. „Mutații bialelice în gena ARSA care au dus la o reducere a activității enzimatică a ARSA” se referă la mutații care duc la perturbarea parțială sau totală a activității ARSA și determină acumularea sulfatidelor. Aceste mutații bialelice exclud mutațiile neutre frecvente descrise în asociere cu alelele pseudo-deficienței ARSA.

### *Pacienți și caracteristicile bolii*

Formele (variantele) LDM au fost definite de prezența următoarelor criterii în timpul dezvoltării clinice:

- Forma infantilă târzie (IT): vârsta la debutul simptomelor la fratele sau sora mai mare  $\leq 30$  de luni și/sau 2 alele ARSA mutante nule (0) și/sau neuropatie periferică la studiul electroneurografic (ENG).
- Forma juvenilă timpurie (JT): vârsta la debutul simptomelor (la pacient sau la fratele sau sora mai mare) de la 30 de luni până la 7 ani și/sau 1 alele ARSA mutantă nulă (0) și 1 alele ARSA mutantă reziduală (R) și/sau neuropatie periferică la studiul ENG.

În definiția de mai sus, alelele nule (0) sau reziduale (R) se referă fie la mutații cunoscute, fie la mutații noi.

Statutul simptomatic al pacienților a fost definit după cum urmează:

- Presimptomatic: la momentul includerii în studiile clinice, pacienții cu forma IT sau JT nu au prezentat tulburări neurologice (simptome asociate bolii), cu sau fără semne ale bolii relevate prin intermediul evaluărilor instrumentale, adică studiul electroneurografic (ENG) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală.

Pe baza analizei caracteristicilor inițiale ale pacienților cu forma IT și JT presimptomatici tratați în timpul programului de dezvoltare clinică, definiția statutului presimptomatic a fost rafinată suplimentar pentru a maximiza beneficiul tratamentului.

Luând în considerare rezultatele analizei, tratamentul cu Libmeldy al unui pacient presimptomatic trebuie să fie luat în considerare:

- Pentru un pacient cu forma IT a bolii, în absența întârzierii obținerii ortostatismului independent sau a întârzierii obținerii mersului independent, asociată cu semne anormale la evaluarea neurologică.
- Pentru un pacient cu forma JT a bolii, în absența semnelor sau simptomelor neurologice ale bolii care determină insuficiență sau regresie funcțională cognitivă, motorie sau comportamentală (fundamentată prin examinarea neurologică, evaluarea funcției motorii grosiere și/sau testele neuropsihologice adecvate bolii).

- Simptomatici timpurii: la momentul includerii în studiile clinice, pacienții cu forma JT simptomatici timpurii au îndeplinit următoarele 2 criterii: coeficientul de inteligență (IQ)  $\geq 70$  și capacitatea de a merge singur  $\geq 10$  pași.

Pe baza analizei beneficiilor relevante clinic asupra funcției motorii și cognitive, eficacitatea a fost demonstrată numai la pacienții tratați înainte de debutul deteriorării cognitive, la un moment când aveau capacitatea de a merge singur.

Luând în considerare aceste rezultate, tratamentul cu Libmeldy al unui pacient simptomatic timpuriu cu forma JT a bolii trebuie să fie luat în considerare:

- Dacă pacientul este capabil să meargă singur, ceea ce înseamnă că scorul GMFC-MLD al pacientului este  $\leq 1$  și
- Dacă funcția cognitivă a pacientului nu a început să scadă, ceea ce înseamnă că IQ-ul pacientului este  $\geq 85$ .

La momentul includerii în studiile clinice, din 29 de pacienți cu LDM cu debut timpuriu, 20 au fost presimptomatici și 9 au fost simptomatici timpuriu, 16 au avut un diagnostic de LDM în forma IT și 13 au avut un diagnostic de LDM în forma JT. Toți pacienții cu forma IT și unii pacienți cu forma JT din studiu au fost identificați după ce fratele sau sora mai mare a dezvoltat simptome și a fost diagnosticat(ă) cu LDM, ceea ce a determinat testarea altor membri ai familiei.

**Tabelul 4 Rezumatul caracteristicilor demografice în funcție de statutul simptomatic la momentul terapiei genice și în funcție de subtipul bolii (setul de eficacitate integrat)**

	Pacienți presimptomatici		Pacienți simptomatici timpuriu	
	Subgrupul cu forma infantilă târzie (N = 15)	Subgrupul cu forma juvenilă timpurie (N = 5)	Subgrupul cu forma infantilă târzie (N = 1)	Subgrupul cu forma juvenilă timpurie (N = 8)
<b>Sex, n (%)</b>				
Feminin	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Masculin	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Vârsta la TG, în luni</b>				
Mediană	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Max.	17,8	66,8	23,3	139,9

#### *Recoltarea măduvei osoase*

În timpul dezvoltării clinice, volumul de MO recoltată a fost ajustat pentru fiecare pacient. Volumul median de MO recoltată a fost de 35 ml/kg (interval 15 – 56 ml/kg), fără evenimente privind siguranța asociate.

#### *Mobilizare și afereză*

În timpul dezvoltării clinice, tuturor (celor zece) pacienți pentru care a fost luată decizia de a utiliza SPm ca material sursă li s-a administrat G-CSF (10 – 12,5  $\mu\text{g/kg/zi}$ ) pentru mobilizarea celulelor CD34<sup>+</sup> înainte de procedura de afereză. Începând din ziua 3 de administrare a G-CSF, s-a administrat un agent de mobilizare suplimentar, plerixafor, o dată pe zi (0,24 mg/kg, subcutanat), dacă era indicat din punct de vedere clinic, în funcție de numărul de leucocite și celule CD34<sup>+</sup> din sângele periferic al pacientului. Afereza a fost efectuată imediat ce numărul de celule CD34<sup>+</sup> a atins un nivel adecvat, conform procedurilor standard.

Dacă numărul țintă de celule CD34<sup>+</sup> recoltate pentru fabricarea Libmeldy și pentru furnizarea probei de rezervă pentru transplant nu a fost atins cu o singură afereză, s-a efectuat o a doua procedură.

Pentru toți pacienții, numărul minim de celule CD34<sup>+</sup> pentru fabricarea Libmeldy ( $8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg) a fost recoltat cu 1 ciclu de mobilizare și 1 sau 2 afereze.

#### *Condiționarea înainte de tratament*

Înainte de tratamentul cu Libmeldy, tuturor pacienților li s-a administrat un tratament de condiționare sistemică cu busulfan.

Treisprezece pacienți (45 %) au fost tratați cu o schemă de condiționare sub-mieloablativă (CSMA), definită ca ASC țintă cumulativă de 67.200  $\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ . Șaisprezece pacienți (55 %) au fost tratați cu o schemă de condiționare mieloablativă (CMA), definită ca ASC țintă cumulativă de 85 000  $\mu\text{g} \cdot \text{oră/l}$ .

Pentru schema de condiționare CSMA, pacienților li s-a administrat un total de 14 doze de busulfan (conform greutatei corporale a pacientului), sub formă de perfuzie i.v. cu durată de 2 ore, o dată la 6 ore, din ziua -4 până în ziua -1. Nivelurile plasmatice ale busulfanului au fost monitorizate prin recoltări farmacocinetice succesive și ajustate utilizând o ASC a dozei țintă de 4800  $\mu\text{g} \cdot \text{oră/l}$  (interval: 4200 – 5600  $\mu\text{g} \cdot \text{oră/l}$ ), care corespunde unei ASC cumulative totale estimate de 67.200  $\mu\text{g} \cdot \text{oră/l}$  (interval 58.800 – 78.400  $\mu\text{g} \cdot \text{oră/l}$ ). ASC cumulativă medie la pacienții cărora li s-a administrat o schemă CSMA a fost mai ridicată decât nivelul estimat, însă a rămas în intervalul țintă (media geometrică 71 923,53 [Î de 95 %: 68 751,04 (75 242,41)]).

Pentru schema de condiționare CMA, pacienților li s-a administrat o doză de busulfan bazată pe aria suprafeței corporale conform vârstei pacientului) (80  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{doză}$  pentru vârsta  $\leq 1$  an; 120  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{doză}$  pentru vârsta  $> 1$  an), în număr total de 4 doze, administrată sub formă de perfuzie i.v. cu durată de 3 ore, o dată la 20 – 24 de ore, din ziua -4 până în ziua -1. Nivelurile plasmatice ale busulfanului au fost monitorizate prin recoltări farmacocinetice succesive și ajustate utilizând o ASC țintă cumulativă totală de 85 000  $\mu\text{g} \cdot \text{oră/l}$  (interval: 76 500 – 93 500  $\mu\text{g} \cdot \text{oră/l}$ ).

Analizele pe subgrupuri în funcție de schema de condiționare, și anume comparația subgrupurilor de pacienți cărora li s-a administrat schema CSMA față de schema CMA, nu au relevat diferențe semnificative în ceea ce privește nivelul grefării celulelor transduse, nici în ceea ce privește activitatea enzimatică a ARSA (în total celulele PBMC și celulele mononucleare derivate din MO). În plus, s-a demonstrat că profilurile de siguranță ale ambelor scheme sunt comparabile.

Prin urmare, decizia de a utiliza schema CMA sau CSMA pentru o condiționare pre-tratament este la discreția medicului curant, luând în considerare caracteristicile clinice ale pacientului, precum, neexhaustiv, vârsta, funcția hepatică, prematuritatea și trombofilia.

În timpul dezvoltării clinice, a fost necesară profilaxia pentru boala veno-ocluzivă (BVO) și a complicațiilor de leziuni endoteliale asociate cu acid ursodeoxicolic sau defibrotid, conform practicii instituționale.

#### *Administrarea Libmeldy*

Tuturor pacienților (N = 29) li s-a administrat medicamentul cu o doză medie (min., max.) de 10,81 x 10<sup>6</sup> (4,2, 25,9) CD34<sup>+</sup> celule/kg, sub formă de perfuzie intravenoasă.

#### *Rezultate de eficacitate integrate (N = 29)*

Criteriile co-primare de evaluare a eficacității au fost:

- Măsurarea funcției motorii grosiere (MFMG): O ameliorare  $> 10$  % din scorul total MFMG la pacienții tratați, prin comparație cu scorurile MFMG la populația LDM istorică de control netratată, de vârstă corespunzătoare (adică studiul de istorie naturală TIGET [NHx]), evaluată în anul 2 după tratament (vezi Tabelul 5) și

• Activitatea ARSA: O creștere semnificativă ( $\geq 2$  abaterea standard) a activității ARSA reziduale, comparativ cu valorile pre-tratament, măsurată în celulele mononucleare sanguine periferice în anul 2 de la tratament (vezi Efecte farmacodinamice, Figura 1 și Tabelul 6).

Pacienții cu LDM cu debut timpuriu tratați înaintea debutului simptomelor manifeste au prezentat dezvoltare motorie normală, stabilizare sau întârzierea ratei de evoluție a disfuncției motorii măsurate prin intermediul scorului MFMG total (%) (vezi Tabelul 5).

Utilizând modelul ANCOVA ajustat pentru vârsta la evaluarea MFMG și tratament, diferența medie dintre pacienții cu forma IT presimptomatici tratați și pacienții cu forma IT netratați, de vârstă corespunzătoare, din studiul NHx, a fost de 71,0 % în anul 2 și de 79,8 % în anul 3. În mod similar, diferența medie dintre pacienții cu forma JT presimptomatici tratați și pacienții cu forma JT netratați, de vârstă corespunzătoare, din studiul NHx, a fost de 52,4 % în anul 2 și de 74,9 % în anul 3. Aceste diferențe în ceea ce privește tratamentul au fost semnificative statistic ( $p \leq 0,008$ ) în favoarea Libmeldy.

Deși nu este semnificativă statistic, a fost observată, de asemenea, o diferență clară în ceea ce privește scorul MFMG total între pacienții cu forma JT simptomatici timpuriu tratați și pacienții cu forma JT netratați de vârstă corespunzătoare (28,7 % în anul 2;  $p = 0,350$  și 43,9 % în anul 3;  $p = 0,054$ ).

**Tabelul 5** Scorul total MFMG (%) în anul 2 și anul 3 la pacienții presimptomatici și simptomatici timpuriu (subgrupurile cu forma infantilă târzie și forma juvenilă timpurie), prin comparație cu datele din istoria naturală pentru vârsta corespunzătoare (set de eficacitate integrat).

		Scorul total MFMG mediu ajustat		Diferența medie a scorului total în ceea ce privește tratamentul dintre pacienții tratați și pacienții din istoria naturală netratați de vârstă corespunzătoare
		Pacienți tratați	Pacienți din istoria naturală netratați	
Pacienți presimptomatici	<b>Forma infantilă târzie</b>			
	Anul 2 *	79,5 % (n = 10)	8,4 % (n = 8)	71,0 (Î 95 %: 60,4 – 81,7); p < 0,001
	Anul 3	82,6 % (n = 9)	2,8 % (n = 9)	79,8 (Î 95 %: 66,2 – 93,3); p < 0,001
	<b>Forma juvenilă timpurie</b>			
	Anul 2 *	96,7 % (n = 4)	44,3 % (n = 8)	52,4 (Î 95 %: (25,1 – 79,6); p = 0,008
	Anul 3	93,2 % (n = 4)	18,2 % (n = 9)	74,9 (Î 95 %: 50,8 – 99,1); p < 0,001
Pacienți simptomatici timpuriu	<b>Forma juvenilă timpurie</b>			
	Anul 2 *	60,7 % (n = 6)	31,9 % (n = 10)	28,7 (Î 95 %: -14,1 – 71,5); p = 0,350
	Anul 3	59,8 % (n = 6)	15,9 % (n = 10)	43,9 (Î 95 %: 9,2 – 78,5; p = 0,054

\* Măsurarea funcției motorii grosiere la doi ani de la tratament a reprezentat criteriul de evaluare co-primar al studiului clinic de înregistrare. Notă: Analiza covarianței cu ajustarea pentru tratament și vârstă. Valorile P provin dintr-un test al ipotezei de 5 % bilateral, cu ipoteza nulă a diferenței de 10 %. Î: interval de încredere; JT: juvenilă timpurie, MFMG: măsurarea funcției motorii grosiere; IT: infantilă târzie; LDM: leucodistrofie metacromică.

Deteriorarea funcției motorii grosiere a fost evaluată de la debutul bolii la pacienții cu forma JT care erau simptomatici timpuriu la momentul terapiei genice. Până la patru ani de la debutul bolii, procentajul estimat de pacienți care au supraviețuit și și-au păstrat locomoția și capacitatea de a sta în



șezut fără susținere (nivelul GMFC-MLD 5 sau mai ridicat) a fost de 62,5 % în grupul tratat, față de 26,3 % în grupul netratat, reprezentând o întârziere a evoluției bolii după tratamentul cu Libmeldy.

O creștere semnificativă statistic a activității ARSA în PBMC a fost observată, de asemenea, în anul 2 post-tratament, comparativ cu valoarea inițială pre-tratament atât la pacienții presimptomatici (creștere de 20,0 ori;  $p < 0,001$ ), cât și la pacienții simptomatici timpuriu (creștere de 4,2 ori;  $p = 0,004$ ) (vezi Tabelul 6).

**Tabelul 6 Activitatea ARSA măsurată în PBMC (media geometrică) la momentul inițial și în anul 2 după tratament la pacienții presimptomatici și simptomatici timpuriu (setul de eficacitate integrat).**

	Media geometrică (% CVb) Activitatea ARSA în PBMC		Creșterea față de valoarea inițială în anul 2*
	Valoare inițială	Anul 2	
<b>Pacienți presimptomatici</b>	26,923 (6,72) (n = 19)	339,736 (270,85) (n = 14)	20,0 (Î 95 %: 9,0, 44,0) $p < 0,001$
<b>Pacienți simptomatici timpuriu</b>	26,025 (2,72) (n = 9)	134,056 (55,94) (n = 6)	4,2 (Î 95 %: 1,6 11,2) $p = 0,004$

\* Procentajul ca medie ajustată pe baza modelelor mixte de măsurători repetate ale datelor pe scala logaritmică, efectuând ajustarea în funcție de vizită, momentul inițial, moment inițial\*vizită, subtipul bolii și subtipul bolii\*vizită

Un criteriu secundar de evaluare a eficacității pentru analiza integrată a eficacității a fost măsurarea IQ-ului peste 55 după tratamentul cu Libmeldy, pragul pentru retardul mintal moderat (DSM-IV), utilizând teste neuropsihice. Măsurările coeficientului de inteligență/coeficientului de dezvoltare (IQ/DQ), și anume ale capacității cognitive și de vorbire, completează rezultatele MFMG și furnizează dovezi suplimentare ale faptului că nivelurile ridicate ale grefării și reconstituirii enzimatică se traduc în efecte relevante ale tratamentului asupra domeniilor simptomatice esențiale la pacienții cu LDM.

În subgrupul cu forma IT (toți presimptomatici la momentul tratamentului, cu excepția unuia), 12 din 15 pacienți evaluați au prezentat un IQ/DQ destul de constant, în intervalul normal (scorul IQ/DQ de 100 +/- abaterea standard de 15) pe întreaga perioadă de urmărire. Toți pacienții, cu excepția a 2 pacienți (unul presimptomatic, unul simptomatic timpuriu) au rămas deasupra pragului de dizabilitate mintală severă (IQ/DQ >55) la vârstele cronologice la care toți cei 14 pacienți NHx netratați cu evaluări neuropsihice au prezentat dovezi de tulburare cognitivă severă (adică IQ/DQ sub 55 și aproape de 0).

Dintre cei 10 pacienți cu forma JT care au supraviețuit, toți cei 4 pacienți presimptomatici și 4 din 6 pacienți simptomatici timpuriu au prezentat IQ/DQ normal pe întreaga perioadă de urmărire. Prin contrast, 11 din 12 pacienți NHx cu evaluări neuropsihice au prezentat dovezi de tulburare cognitivă severă în timpul urmăririi.

La momentul analizei datelor integrate, adică la momentul de urmărire median de 3,035 ani post-tratament (intervalul între 0,99 și 7,51), nu decedase niciunul dintre cei 16 pacienți din subgrupul IT tratat, toți, cu excepția unuia, fiind presimptomatici la momentul tratamentului (supraviețuire generală 100 %). Patru pacienți presimptomatici cu forma IT erau în viață la 6 sau mai mulți ani de la tratament, iar 2 pacienți presimptomatici cu forma IT erau în viață la 7 sau mai mulți ani de la tratament. Prin comparație, 12 din 19 (63,2 %) pacienți cu forma IT netratați din studiul NHx decedaseră la momentul analizei.

O supraviețuire generală comparabilă a fost observată în grupurile cu forma JT tratate și netratate cu o durată de urmărire mediană de 3,49 ani post-tratament (intervalul între 0,64 și 6,55). Unul din 5 (20 %) pacienți cu forma JT tratați în stadiul presimptomatic a decedat din cauza infarctului ischemic cerebral, neconsiderat a fi asociat cu Libmeldy. Au existat 2 decese la cei 8 (25,0 %) pacienți cu forma JT tratați în stadiul simptomatic timpuriu, ambele din cauza evoluției bolii, de asemenea neconsiderate a fi asociate tratamentului cu Libmeldy. În mod similar, 3 din 12 (25 %) pacienți cu forma JT netratați din studiul NHx decedaseră la momentul analizei.

O analiză de sensibilitate efectuată pentru a identifica factorii clinici care ar fi putut influența nivelul de beneficiu al tratamentului cu Libmeldy și optimiza utilizarea recomandată a tratamentului a identificat 4 eșecuri de tratament:

- Un pacient cu forma IT a prezentat debutul simptomelor asociate bolii între selecție și administrarea Libmeldy și a fost considerat simptomatic la momentul tratamentului. Evoluția acestui pacient după tratament a fost comparabilă cu a pacienților NHx netratați, atât în ceea ce privește funcția cognitivă, cât și în ceea ce privește dezvoltarea motorie.
- Trei pacienți cu forma JT, simptomatici timpuriu, tratați cu Libmeldy, au prezentat deteriorarea funcției motorii și a funcției cognitive, comparabilă cu cea observată la pacienții NHx netratați, iar evoluția bolii a dus la decesul a doi dintre aceștia. Doi din cei trei pacienți au prezentat un IQ < 85 (82 și 58) la momentul tratamentului. Doi din cei trei pacienți au prezentat deteriorarea între evaluările de la selecție și momentul inițial (debutul schemei de condiționare).

#### *Studiul 205756 (formularea comercială crioconservată)*

Studiul 205756 este un studiu în regim deschis, cu un singur braț, pentru evaluarea formulării crioconservate (comercială) a Libmeldy în tratamentul pacienților cu LDM în forma IT presimptomatică și în forma JT presimptomatică și simptomatică timpurie. Intervalul de doză de celule utilizat la primii 9 pacienți din Studiul 205756 ( $10,45\text{-}30,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg) este apropiat de intervalul utilizat la pacienții tratați cu formularea proaspătă (de investigație) a medicamentului ( $4,2\text{-}25,9 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg).

La momentul închiderii analizei datelor, fuseseră tratați 6 pacienți (3 cu forma IT, 3 cu forma JT), toți presimptomatici la momentul tratamentului, cu o urmărire mediană post-tratament de 0,87 ani (interval: 0,0 – 1,47 ani). Datele preliminare privind eficacitatea indică niveluri de grefare, număr de copii ale vectorului, activitatea ARSA în PBMA și LCR la diverse momente după terapia genică ca fiind în intervalul observat în analiza integrată a datelor la pacienții tratați cu formularea proaspătă a Libmeldy.

Datele preliminare privind siguranța indică faptul că Libmeldy a fost bine tolerat. Profilul de siguranță observat în acest studiu pentru formularea crioconservată corespunde cu profilul stabilit la pacienții tratați cu formularea proaspătă în ceea ce privește natura, momentul debutului și frecvența evenimentelor adverse raportate.

#### *Copii și adolescenți*

Libmeldy a fost studiat la sugari și copii într-un interval de vârstă între 7,6 luni și 11,6 ani. Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Libmeldy în grupul de copii și adolescenți cu leucodistrofie metacromatică în forma juvenilă târzie (adică pacienți cu LDM cu vârsta între 7 și sub 17 ani la momentul debutului bolii) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Libmeldy este un medicament pentru terapie genică ce conține celule autologe care au fost modificate genetic *ex vivo*. Libmeldy este de așa natură încât studiile convenționale privind farmacocinetica, absorbția, metabolizarea și eliminarea nu sunt aplicabile. Cu toate acestea, biodistribuția Libmeldy a fost studiată și s-a demonstrat distribuția în țesuturile hematopoietice și organele țintă ale bolii (inclusiv creierul).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Din cauza naturii Libmeldy, nu este aplicabilă o evaluare toxicologică standard și nu s-au efectuat studii convenționale privind mutagenicitatea, carcinogenicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Farmacologia, toxicologia și genotoxicitatea Libmeldy au fost evaluate *in vitro* și *in vivo*. Analiza locului de integrare (ALI) privind celulele de măduvă osoasă Lin- de șoarece și celulele CD34<sup>+</sup> umane transduse cu ARSA LVV a fost efectuată pre- și post-transplant la șoareci și nu a indicat nicio dezvoltare pentru inserția în sau în apropierea genelor asociate cancerului sau dominanță clonală. Un prototip de vector lentiviral înrudit cu ARSA LVV nu a indus transformarea și creșterea susținută *in vitro* a celulelor de măduvă osoasă Lin- de șoarece de tip sălbatic transduse din cauza transformării inserționale. Celulele de măduvă osoasă Lin- de la șoarece Cdkn2a<sup>-/-</sup>, o tulpină cu predispoziție pentru cancerul declanșat de mutageneza inserțională gama-retrovirală, transduse cu același prototip de factor lentiviral, nu au prezentat potențial genotoxic atunci când au fost transplantate la șoareci de tip sălbatic.

S-au efectuat studii privind toxicitatea și oncogeneza (tumorigenitatea) la modelul LDM de șoarece. Nu s-a observat nicio dovadă a toxicității din cauza supraexpresiei ARSA și nicio dezvoltare anormală sau malignă a celulelor transplantate sau tumorilor hematopoietice care să fie asociată integrării ARSA LVV. Supraexpresia ARSA în CSHP umane și la șoarecii cu Tg ARSA nu a afectat activarea altor sulfataze dependente de activatorul sulfatazei SUMF-1, nu a afectat capacitățile de proliferare și diferențiere ale celulelor transduse și nu a indus toxicitatea sau tulburarea funcțională la șoarecii cu Tg ARSA.

Studiile suplimentare cu celule CD34<sup>+</sup> umane transduse cu ARSA LVV administrate la șoarece cu imunodeficiență și mieloablație nu au demonstrat nicio toxicitate, nicio mobilizare a vectorului și nicio transducție bystander a gonadelor masculine.

Monitorizarea moleculară nu a detectat un lentivirus competent pentru replicare (RCL).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Dimetilsulfoxid  
Clorură de sodiu  
Albumină umană

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

6 luni.

După decongelare: maximum 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pungile de perfuzie cu Libmeldy trebuie depozitate în mediu cu vapori de azot lichid (< -130 °C) până când sunt gata pentru decongelare și administrare.

Păstrați punga(ile) de perfuzie în caseta(ele) metalică(e). A nu se recongela după decongelare.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă(i) de perfuzie din etilen-acetat de vinil (EVA) de 50 ml cu două orificii pentru perforare disponibile, ambalate într-o pungă de ambalaj grupat introdusă într-o casetă metalică.

Libmeldy este expedit de la unitatea de producție către unitatea de depozitare a centrului de tratament într-un recipient cu azot lichid care poate conține mai multe casete metalice, destinat unui singur pacient. Fiecare casetă metalică conține o pungă de perfuzie cu Libmeldy.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

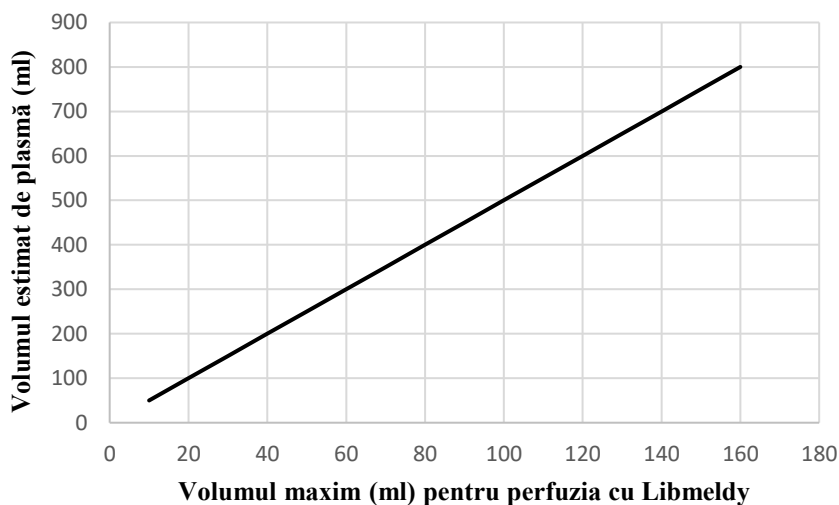
### Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

- Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Profesioniștii în domeniul sănătății care manipulează Libmeldy trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.
- Libmeldy trebuie să rămână tot timpul la  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , până când conținutul pungii este decongelat pentru perfuzie.

### Determinarea dozei de administrat

- Luând în considerare informațiile privind dozele furnizate la pct. 4.2, doza care va fi perfuzată și numărul de pungi de perfuzie care vor fi utilizate trebuie definite pe baza numărului total de celule CD34<sup>+</sup> furnizat, indicat pe fișa de informații a fiecărui lot (adică „doza furnizată”, calculată în funcție de greutatea corporală a pacientului la momentul recoltării celulelor). De asemenea, doza de Libmeldy care va fi administrată trebuie să țină cont de greutatea corporală a pacientului la momentul tratamentului și de faptul că orice pungă utilizată trebuie administrată integral.
- Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului. Atunci când doza de Libmeldy care va fi administrată constă în mai mult de o pungă, înainte de perfuzie trebuie să vă asigurați că volumul de medicament care va fi perfuzat este compatibil cu limita de DMSO recomandată, adică volumul total de DMSO administrat trebuie să rămână  $< 1\%$  din volumul estimat de plasmă al pacientului. Prin urmare, volumul maxim de Libmeldy care trebuie administrat trebuie să rămână  $< 20\%$  din volumul estimat de plasmă al pacientului.
- Următorul grafic este furnizat ca referință pentru determinarea volumului maxim de Libmeldy care poate fi perfuzat unui pacient, pe baza volumului estimat de plasmă al pacientului.

**Figura 2**      **Recomandări privind limita de siguranță a DMSO: volumul maxim de Libmeldy care trebuie administrat trebuie să rămână < 20 % din volumul estimat de plasmă al pacientului.**



### Pregătirea pentru perfuzie

- Un pacient poate avea mai multe pungi de perfuzie. Fiecare pungă de perfuzie este furnizată într-o pungă de ambalaj grupat, care este introdusă într-o casetă metalică.
- Pungile de ambalaj grupat trebuie păstrate în caseta metalică în mediu cu vapori de azot lichid la < -130 °C până ce sunt gata pentru decongelare și perfuzare.
- Țineți evidența tuturor pungilor de perfuzie și confirmați faptul că fiecare pungă de perfuzie este în termenul de valabilitate, utilizând fișa de informații care însoțește fiecare lot.
- Pentru amorsarea tubului înainte de perfuzie și pentru clătirea pungii de perfuzie și a tubului înainte de perfuzie, trebuie să fie disponibilă soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) injectabilă sterilă.

### Verificarea înainte de decongelare

- Nu scoateți caseta metalică din recipientul cu azot lichid și nu decongeleți Libmeldy înainte ca pacientul să fie pregătit pentru perfuzie. Momentul decongelării pungii/lor de perfuzie care conțin(e) Libmeldy trebuie coordonat cu momentul perfuziei. Confirmați în prealabil ora perfuziei și ajustați ora de începere pentru decongelare astfel încât tratamentul să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit.
- Deschideți caseta metalică și inspectați punga de ambalaj grupat și punga de perfuzie pentru a depista orice defect înainte de decongelare. Dacă o pungă de perfuzie este compromisă, urmați recomandările locale pentru manipularea deșeurilor de materiale de origine umană și contactați imediat Orchard Therapeutics.
- Înainte de a decongela Libmeldy, se verifică dacă identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice esențiale despre pacient indicate pe etichetele ambalajelor și în fișa de informații care însoțește fiecare lot. Libmeldy este destinat exclusiv utilizării autologe. Nu decongeleți și nu perfuzați Libmeldy dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului de pe punga de perfuzie nu corespund cu pacientul vizat.

### Decongelare

- După ce o scoateți cu atenție din caseta metalică, decongeleți punga de perfuzie în punga sa de ambalaj grupat sigilată la 37 °C, într-un dispozitiv de decongelare controlat, până ce nu mai există gheață vizibilă în punga de perfuzie.
- După decongelarea completă, punga trebuie scoasă imediat din dispozitivul de decongelare.

- Punga de ambalaj grupat trebuie deschisă cu atenție, pentru a scoate punga de perfuzie care trebuie păstrată la temperatura camerei (20 °C-25 °C) până la perfuzare.
- Masați ușor punga de perfuzie pentru a resuspenda celulele. Trebuie verificat conținutul pungii de perfuzie pentru a depista orice agregate celulare vizibile rămase. Micile aglomerări de material celular trebuie dispersate prin amestecare manuală ușoară. A nu se agita punga.
- Punga de perfuzie nu trebuie spălată în prealabil, agitată în vortex, nu trebuie să se extragă probe și/sau să se resuspende conținutul în alte medii înainte de perfuzie.
- Libmeldy nu trebuie iradiat, deoarece iradierea poate duce la inactivarea medicamentului.
- Dacă pentru doza de tratament a pacientului se furnizează mai mult de o pungă de perfuzie, următoarea pungă trebuie decongelată numai după ce este perfuzată complet punga precedentă.

### Administrare

- Libmeldy trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central, conform procedurilor standard privind locul de administrare pentru produsele de terapie celulară.
- Setul de administrare recomandat este alcătuit dintr-un set de transfuzie sanguină echipat cu un filtru de 200 μm.
- Fiecare pungă trebuie perfuzată prin gravitație într-un interval de 2 ore de la decongelare, inclusiv întreruperile din timpul perfuziei, pentru a păstra viabilitatea maximă a medicamentului.
- Viteza maximă de administrare în perfuzie este de 5 ml/kg/oră, iar conținutul fiecărei punge trebuie perfuzat într-un interval de aproximativ 30 de minute.
- Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, trebuie să se perfuzeze o singură pungă de medicament pe oră.
- Pacienții neexpuși anterior la DMSO trebuie observați cu atenție. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie monitorizate timp de până la 3 ore după perfuzie.
- La încheierea perfuziei, clătiți complet Libmeldy rămas în punga de perfuzie și tuburile asociate cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a vă asigura că pacientului i se administrează cât mai multe celule posibil. Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului.

### Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

- Libmeldy conține celule umane modificate genetic. Respectați recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană pentru medicamentele neutilizate sau pentru deșeuri.
- Toate materialele care au intrat în contact cu Libmeldy (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

### Expunere accidentală

- Expunerea accidentală la Libmeldy trebuie evitată. În cazul expunerii accidentale, respectați recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană, care pot include spălarea pielii contaminate și eliminarea articolelor de îmbrăcăminte contaminate. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Libmeldy trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
 Basisweg 10,  
 1043AP Amsterdam,  
 Țările de Jos

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1493/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 17 decembrie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII  
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Libmeldy în fiecare stat membru, DAPP va cădea de acord asupra conținutului și formatului programului de distribuire educațional și controlat cu autoritatea națională competentă. Programul de distribuire educațional și controlat are rolul de a furniza informații cu privire la utilizarea în siguranță a Libmeldy.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care Libmeldy este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății și toți pacienții/îngrijitorii care urmează să prescrie, să distribuie și/sau să utilizeze Libmeldy au acces la/primească următorul pachet educațional:

- pachetul educațional pentru medici;
- pachetul cu informații pentru pacienți.

**Pachetul educațional pentru medici** trebuie să conțină:

- rezumatul caracteristicilor produsului;
- ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății;
- ghidul privind manipularea și modul de administrare.

**• Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** trebuie să cuprindă următoarele elemente-cheie:

- Atenționare cu privire la faptul că există posibilitatea teoretică ca tratamentul cu Libmeldy să fie asociat cu riscul de mutagenză inserțională, care poate duce la dezvoltarea de afecțiuni maligne; Toți pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de transformare oncogenă, leucemie sau limfom. De asemenea, trebuie consiliați cu privire la simptomele și semnele de leucemie sau limfom și să solicite asistență medicală imediată dacă dezvoltă oricare dintre simptome;
- Atenționare cu privire la grefarea întârziată de trombocite și recomandări privind gestionarea acesteia;
- Atenționare cu privire la apariția anticorpilor anti-ARSA și recomandări privind gestionarea lor;
- Atenționare cu privire la riscul potențial al eșecului grefării și necesitatea de monitorizare a pacienților;
- Informații despre studiul LongTERM-MLD și implicațiile acestuia;
- Recomandare privind considerentele importante pentru discutarea cu pacienții și/sau îngrijitorii pacientului cu privire la Libmeldy:
  - riscurile potențiale ale unui tratament cu Libmeldy;
  - semnele oricărei afecțiuni maligne, precum leucemie/limfom și ce măsuri trebuie luate;
  - conținutul ghidului pacientului și al părintelui/îngrijitorului;

- necesitatea de a purta asupra sa cardul de atenționare pentru pacient și de a-l arăta profesioniștilor din domeniul sănătății;
- importanța monitorizării regulate și a urmăririi pe termen lung.
- Furnizarea datelor de contact pentru raportarea tuturor reacțiilor adverse suspectate și pentru a include numărul de lot individual al medicamentului care poate fi găsit pe cardul de atenționare pentru pacient.

• **Ghidul privind manipularea și metoda de administrare pentru profesioniștii din domeniul sănătății** trebuie să cuprindă următoarele elemente-cheie:

- Recomandări cu privire la faptul că Libmeldy trebuie administrat într-un centru de tratament calificat, cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT);
- Instrucțiuni privind precauțiile care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea Libmeldy;
- Instrucțiuni privind recepționarea și păstrarea Libmeldy;
- Instrucțiuni pentru verificarea Libmeldy înainte de administrare;
- Instrucțiuni privind decongelarea Libmeldy;
- Furnizarea datelor de contact pentru raportarea tuturor reacțiilor adverse suspectate și pentru a include numărul de lot individual al medicamentului care poate fi găsit pe cardul de atenționare pentru pacient.

**Pachetul educațional pentru pacienți** trebuie să conțină:

- prospectul;
- ghidul pacientului și al părintelui/îngrijitorului;
- cardul de atenționare pentru pacient.

• **Ghidul pacientului și al părintelui/îngrijitorului** va conține următoarele mesaje-cheie:

- Atenționarea de a monitoriza pacientul pentru a depista simptomele de leucemie sau limfom și pentru a contacta imediat medicul specialist dacă apar simptome, deoarece există un risc mic ca pacientul să dezvolte leucemie sau limfom; Medicul specialist va verifica sângele pacientului pentru a depista orice semne de leucemie sau limfom în timpul controalelor anuale de rutină, care vor continua după tratament;
- Recomandări cu privire la necesitatea ca pacientul sau părintele/îngrijitorului său să poarte asupra sa cardul de atenționare pentru pacient, pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul că acesta a fost tratat cu Libmeldy;
- Recomandări cu privire la importanța monitorizării regulate și pentru a raporta orice simptome sau îngrijorări medicului specialist care tratează copilul;
- Informații privind studiul LongTERM-MLD și scopul studiului;
- Furnizarea datelor de contact pentru raportarea oricăror reacții adverse sau simptome ale pacientului și ce înseamnă un medicament care face obiectul unei monitorizări suplimentare (▼).
- **Cardul de atenționare pentru pacient** trebuie să conțină următoarele mesaje-cheie:
  - Afirmarea că pacientul a fost tratat cu Libmeldy, cu numărul de lot al medicamentului și data tratamentului, pentru a asigura trasabilitatea conform Ghidului privitor la urmărirea siguranței și eficacității – Managementul riscului la medicamentele pentru terapii avansate (EMA/149995/2008);
  - Datele de contact ale medicului curant;
  - Informații cu privire la posibilitatea unor rezultate fals pozitive, din cauza Libmeldy, ale unor teste HIV disponibile comercial;
  - Informația că pacientul a fost tratat cu terapie genică și nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule;
  - Detalii privind raportarea reacțiilor adverse și faptul că Libmeldy face obiectul unei monitorizări suplimentare ▼;

- Datele de contact de la care profesionistul din domeniul sănătății poate primi informații suplimentare.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat Libmeldy, este implementat un sistem cu scopul de a controla accesul la medicament dincolo de nivelul de control asigurat prin măsurile obișnuite de reducere la minimum a riscului. Următoarele cerințe trebuie îndeplinite înainte ca medicamentul să fie prescris, fabricat, distribuit și utilizat:

Libmeldy trebuie să fie disponibil numai prin intermediul centrelor de tratament calificate de către DAPP, pentru a asigura trasabilitatea celulelor pacientului și a medicamentului fabricat între spitalul de tratament și locul de fabricație. Selectarea centrelor de tratament se va efectua în colaborare cu autoritățile medicale naționale, după caz. Profesioniștii din domeniul sănătății vor fi instruiți cu privire la materialele educaționale pentru medici, în cadrul procesului de calificare a centrului.

#### •Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea și siguranța pe termen lung ale Libmeldy la copii cu forma infantilă târzie sau juvenilă timpurie de LDM, DAPP va efectua și va depune rezultatele unui studiu prospectiv pe baza datelor dintr-un registru, conform unui protocol convenit.	Rapoarte interimare care vor fi depuse în conformitate cu PMR  Raportul final al studiului: Martie 2046
DAPP trebuie să ia măsuri pentru a reduce durata totală de la selecția pacientului până la tratament până la încadrarea în limitele observate în timpul dezvoltării clinice (mediana 8,2 săptămâni; intervalul 6-12,4 săptămâni). Reducerea timpului necesar pentru testarea și eliberarea medicamentului trebuie să facă parte din aceste măsuri.	Rapoarte asupra progresului: Iunie 2021, Iunie 2022  Raport privind implementarea măsurilor: Decembrie 2022

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CASETĂ METALICĂ

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> celule/ml dispersie perfuzabilă  
atidarsagen autotemcel

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Populație de celule CD34<sup>+</sup> autologă îmbogățită, care conține celule stem hematopietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu vector lentiviral care codifică gena umană arilsulfataza A (ARSA).

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, dimetilsulfoxid, albumină umană și clorură de sodiu.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

10-20 ml

Vezi fișa de informații pentru fiecare lot cu privire la numărul de pungi de perfuzie și de celule CD34<sup>+</sup> pentru acest pacient.

#### 5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

Numai pentru utilizare autologă.

#### 8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C)

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra și transporta congelat (< -130 °C). Păstrați punga de perfuzie în caseta metalică până ce este gata pentru decongelare și administrare. Nu desigilați punga de ambalaj grupat decât după decongelare. A nu se recongela după decongelare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Acest medicament conține celule modificate genetic. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amsterdam,  
Țările de Jos

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1493/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

Nume de familie:  
Prenume:  
Data nașterii:  
DIN:  
ID COI:  
Lot:  
ID pungă:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

### PUNGA DE AMBALAJ GRUPAT

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> celule/ml dispersie perfuzabilă  
atidarsagen autotemcel

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Populație de celule CD34<sup>+</sup> autologă îmbogățită, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu vector lentiviral care codifică gena umană arilsulfataza A (ARSA).

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, dimetilsulfoxid, albumină umană și clorură de sodiu.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă  
10-20 ml

Vezi fișa de informații pentru fiecare lot cu privire la numărul de pungi de perfuzie și de celule CD34<sup>+</sup> pentru acest pacient.

#### 5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare intravenoasă.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

Numai pentru utilizare autologă.

#### 8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C)

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra și transporta congelat (< -130 °C). Păstrați punga de perfuzie în caseta metalică până ce este gata pentru decongelare și administrare. Nu desigilați punga de ambalaj grupat decât după decongelare. A nu se recongela după decongelare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Acest medicament conține celule modificate genetic. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amsterdam,  
Țările de Jos

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1493/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

Nume de familie:  
Prenume:  
Data nașterii:  
DIN:  
ID COI:  
Lot:  
ID pungă:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PUNGA DE PERFUZIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> celule/ml dispersie perfuzabilă  
atidarsagen autotemcel Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

Nume de familie:

Prenume:

Data nașterii:

DIN:

ID COI:

Lot:

ID pungă:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

10-20 ml de dispersie celulară în fiecare pungă.

Vezi fișa de informații pentru fiecare lot cu privire la numărul de pungi de perfuzie și de celule CD34<sup>+</sup> pentru acest pacient.

**6. ALTE INFORMAȚII**

Numai pentru utilizare autologă.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE FIȘA DE INFORMAȚII PENTRU FIECARE LOT INCLUSĂ ÎN FIECARE LIVRARE PENTRU UN PACIENT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> celule/ml dispersie perfuzabilă  
atidarsagen autotemcel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Populație de celule CD34<sup>+</sup> autologă îmbogățită, care conține celule stem hematopietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu vector lentiviral care codifică gena umană arilsulfataza A (ARSA).

**3. CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

INFORMAȚII DESPRE PACIENT

Nume (nume, prenume):  
Data nașterii (ZZ-LLL-AAAA):  
Greutate corporală la prima recoltare (kg):  
DIN:  
ID COI:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE, CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ ȘI DATA DE EXPIRARE**

INFORMAȚII PRIVIND LOTUL/LOTURILE FURNIZAT(E)

În transport este(sunt) inclus(e) următorul(oarele) lot(uri):

Numărul lotului	Sursă celulară (MO sau SPm)	ID pungă	Volumul dispersiei perfuzabile (ml)	Concentrație (x10 <sup>6</sup> celule/ml)	Total celule CD34 <sup>+</sup> (x10 <sup>6</sup> )	Data de expirare (ZZ-LLL-AAAA)

Numărul total de  
pungi:

Numărul total de celule CD34<sup>+</sup> (x10<sup>6</sup>):

MO: măduvă osoasă; SPm: sânge periferic mobilizat

## 5. DOZA DE MEDICAMENT

**Doza furnizată** (calculată pe baza greutateii corporale a pacientului la momentul recoltării celulare) este:

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

Doza minimă recomandată de Libmeldy care trebuie administrată este  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg. În studiile clinice, au fost administrate doze de până la  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celule/kg.

**Doza care va fi perfuzată** trebuie determinată de medicul curant, pe baza numărului total de celule CD34<sup>+</sup> furnizate, a greutateii corporale a pacientului la momentul tratamentului și a faptului că orice pungă utilizată trebuie administrată integral.

Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, înainte de perfuzie trebuie să se asigure un volum de medicament perfuzat compatibil cu **limita de DMSO** recomandată, adică volumul total de DMSO administrat trebuie să rămână < 1 % din volumul estimat de plasmă al pacientului.

De aceea, volumul maxim de Libmeldy care trebuie administrat trebuie să rămână < 20 % din volumul estimat de plasmă al pacientului.

## 6. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**PĂSTRAȚI ACEST DOCUMENT ȘI PĂSTRAȚI-L LA ÎNDEMÂNĂ ÎN MOMENTUL PERFUZĂRII LIBMELDY**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru utilizare autologă.

## 7. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**INSTRUCȚIUNI PENTRU PĂSTRARE ȘI UTILIZARE**

A se păstra și transporta congelat (< -130 °C). Păstrați punga de perfuzie în caseta metalică până ce este gata pentru decongelare și administrare. Nu desigilați punga de ambalaj grupat decât după decongelare. A nu se recongela după decongelare.

Perioada de valabilitate: 6 luni la < -130 °C. Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

## 8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule modificate genetic. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

**9. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amsterdam,  
Țările de Jos

**10. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1493/001

## **B. PROSPECTUL**

## Prospectul însoțitor: Informații pentru pacient sau îngrijitor

### Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> celule/ml dispersie perfuzabilă atidarsagen autotemcel

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le poate avea copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca medicamentul să-i fie administrat copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- În cazul în care copilul dumneavoastră are reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul copilului dumneavoastră sau asistenta medicală vă va înmâna un card de atenționare pentru pacient care conține informații importante privind siguranța cu privire la tratamentul copilului dumneavoastră cu Libmeldy. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile pe care le conține.
- Purtați tot timpul cu dumneavoastră cardul de atenționare pentru pacient și arătați-l întotdeauna medicului sau asistentei medicale care consultă copilul sau atunci când acesta merge la spital.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Libmeldy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca Libmeldy să-i fie administrat copilului dumneavoastră
3. Cum se fabrică și se administrează Libmeldy
4. Reacții adverse posibile
  - Reacții adverse ale medicamentului de condiționare
  - Reacții adverse ale Libmeldy
5. Cum se păstrează Libmeldy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Libmeldy și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Libmeldy**

Libmeldy este un tip de medicament numit **medicament pentru terapie genică**. Este produs special pentru copilul dumneavoastră din măduva sa osoasă sau celulele sale sanguine.

##### **Pentru ce se utilizează Libmeldy**

Libmeldy se utilizează pentru tratamentul unei afecțiuni grave denumite leucodistrofie metacromatică (LDM):

- la copii cu forma „infantilă târzie” sau „juvenilă timpurie” a bolii, care nu au dezvoltat încă niciun semn sau simptom,
- la copii cu forma „juvenilă timpurie” a bolii, care au început să dezvolte simptome, dar ale căror simptome încă nu se agravează rapid.

Persoanele cu LDM prezintă o anomalie la nivelul genei care o împiedică să producă o enzimă numită arilsulfataza A (ARSA). Acest lucru duce la acumularea de substanțe numite *sulfatide* în creier și la nivelul sistemului nervos, cauzând deteriorarea sistemului nervos și pierderea progresivă a abilităților fizice și, ulterior, a capacității mintale, ducând în cele din urmă la deces.



## Cum acționează Libmeldy?

Din măduva osoasă sau celulele sanguine ale copilului dumneavoastră se recoltează celule numite *celule stem*. Acestea sunt apoi modificate într-un laborator, pentru a introduce o genă funcțională care să producă ARSA. Când copilului dumneavoastră i se administrează Libmeldy, care este fabricat din aceste celule modificate, celulele vor începe să producă ARSA pentru a descompune sulfatidele din celulele nervoase și alte celule ale organismului copilului. Se preconizează că acest lucru încetinește evoluția bolii și ameliorează calitatea vieții copilului dumneavoastră

Libmeldy se administrează prin picurare (*perfuzie*) în venă (*intravenos*). Pentru mai multe informații despre ce se întâmplă înainte de tratament și în timpul tratamentului, vezi pct. 3, *Cum se administrează Libmeldy*.

Dacă aveți întrebări despre cum acționează Libmeldy sau de ce acest medicament i-a fost prescris copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră

## 2. Ce trebuie să știți înainte ca Libmeldy să-i fie administrat copilului dumneavoastră

### Este contraindicată administrarea de Libmeldy:

- dacă copilul dumneavoastră este alergic la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă credeți că este posibil ca copilul dumneavoastră să fie alergic, cereți sfatul medicului dumneavoastră
- dacă copilului dumneavoastră i s-a administrat anterior terapie genică fabricată din celulele sale stem sanguine.
- dacă copilul dumneavoastră este alergic la – sau dacă medicul dumneavoastră crede că acesta ar putea avea reacții adverse inacceptabile la – oricare dintre componentele medicamentelor care i se administrează înainte de tratamentul cu Libmeldy (vezi pct. 3).

### Atenționări și precauții

- Informațiile despre medicamentele bazate pe celule, precum Libmeldy, trebuie păstrate în spital, timp de 30 de ani. Informațiile păstrate despre copilul dumneavoastră sunt numele și numărul seriei de Libmeldy care i s-a administrat.
- Libmeldy este fabricat din celulele stem ale copilului dumneavoastră și trebuie să i se administreze numai acestuia.

### Înainte de tratamentul cu Libmeldy

- Înainte de a se lua decizia de a utiliza Libmeldy, copilul dumneavoastră trebuie evaluat de către medicul său, pentru a confirma dacă are LDM și pentru a evalua simptomele și efectele bolii. Copilul dumneavoastră poate să nu prezinte niciun semn fizic al bolii la momentul evaluării inițiale.  
Dacă leucodistrofia metacromatică a copilului dumneavoastră a evoluat și s-a agravat înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră poate să concluzioneze că boala a atins o „fază rapid evolutivă”. În acest caz, copilul dumneavoastră poate să nu obțină beneficii de pe urma tratamentului, iar medicul său poate decide să nu-i administreze Libmeldy.
- Este posibil ca copilului dumneavoastră să i se administreze medicamente numite **medicamente de mobilizare** și **medicamente de condiționare** (vezi pct. 3 și 4 pentru informații suplimentare despre aceste medicamente, inclusiv reacții adverse posibile).
- Cateterele venoase centrale sunt tuburi flexibile, subțiri, pe care medicul le introduce într-o venă mare, pentru a avea acces la fluxul sanguin al copilului. Riscurile acestor tuburi sunt infecții și

formarea de cheaguri de sânge. Medicul și asistentele medicale vor monitoriza copilul pentru a depista orice complicații asociate cateterului venos central.

- Înainte de a fi administrat copilului dumneavoastră, Libmeldy este testat pentru a depista prezența microbilor infecțioși. Există un risc mic de infecție. Acestea vor fi monitorizate de medici și asistente pe toată durata perfuziei, pentru a se depista semne de infecție și pentru a se administra tratament, dacă este necesar.
- Medicul va examina glanda tiroidă a copilului dumneavoastră. Glanda tiroidă se află la nivelul gâtului și produce hormoni care sunt importanți pentru funcționarea normală a organismului. Aceasta va fi monitorizată și după tratament, dacă este necesar.

#### *După tratamentul cu Libmeldy*

- După tratament, este posibil să i se solicite copilului dumneavoastră să se înscrie într-un **studiu de urmărire** cu o durată de maximum 15 ani, pentru a înțelege mai bine efectele pe termen lung ale Libmeldy.
- În cazul în care copilul dumneavoastră are nevoie de o transfuzie de sânge în primele 3 luni de la perfuzia cu Libmeldy, produsele din sânge trebuie iradiate. Aceasta înseamnă că numărul de globule albe din sânge, numite limfocite, a fost redus pentru a minimiza riscul unei reacții la transfuzie. Medicul va monitoriza copilul pentru a depista orice reacție la transfuzia de sânge.
- După tratamentul cu Libmeldy, pentru o perioadă de timp, copilul dumneavoastră va avea un număr mic de celule sanguine. Acest lucru afectează celulele sanguine care combat infecțiile, numite neutrofile, care pot fi măsurate printr-o analiză simplă a sângelui. Dacă numărul de neutrofile al copilului dumneavoastră este în continuare mic după 60 de zile, acest lucru poate fi numit „eșecul grefării”. Într-un astfel de caz, medicul copilului poate decide să-i restituie celulele de salvare recoltate anterior (vezi pct. 3). Celulele de salvare nu au gena funcțională ARSA adăugată și nu vor produce enzima ARSA.
- După ce i s-a administrat medicamentul de condiționare, copilul dumneavoastră poate avea un număr mic de trombocite în sânge. Acest lucru înseamnă că este posibil ca sângele copilului dumneavoastră să nu se coaguleze normal, acesta putând fi predispus la sângerare o anumită perioadă după tratament. Medicul va monitoriza numărul de trombocite al copilului prin analize de sânge simple și îi va administra tratament dacă este necesar. Acesta poate cuprinde transfuzia de trombocite, pentru a ajuta la creșterea numărului de trombocite.
- Este posibil să apară acidoza metabolică. Aceasta este o afecțiune în care nivelul de acid din sânge crește. Cauzele pot fi diferite, iar afecțiunea este mai frecventă la pacienții cu LDM. Simptomele acidozei metabolice includ senzație de oprire a respirației, respirație rapidă, greață și vărsături. Medicul va monitoriza copilul pentru a depista semnele și simptomele acidozei metabolice.
- Introducerea unei gene noi în celulele stem ar putea cauza, teoretic, cancere ale sângelui (leucemie și limfom). După tratament, medicul va monitoriza copilul pentru a depista orice semne de leucemie sau limfom.
- În timpul studiilor clinice, unii pacienți au dezvoltat anticorpi la enzima ARSA, numiți anticorpi anti-ARSA (vezi reacțiile adverse la Libmeldy, la pct. 4). Acestea au dispărut de la sine sau după tratamentul cu medicamente adaptate. Medicul copilului îi va monitoriza nivelurile de anticorpi anti-ARSA din sânge și îi va administra tratament, dacă este necesar.
- După ce i se administrează Libmeldy, copilul va fi monitorizat prin analize de sânge efectuate regulat. Acestea vor include măsurarea nivelurilor de anticorpi din sânge, numiți imunoglobuline. Dacă nivelul lor este scăzut, copilul dumneavoastră poate avea nevoie de tratament de substituție cu imunoglobuline. Medicul său va discuta cu dumneavoastră acest lucru, dacă este necesar.

- Libmeldy este preparat folosind părți ale virusului imunodeficienței umane (HIV), care au fost modificate astfel încât să nu poată provoca infecție. Virusul modificat este utilizat pentru a introduce gena ARSA în celulele stem ale copilului. Deși acest medicament nu îi va transmite copilului infecția cu HIV, existența Libmeldy în sângele său poate duce la un rezultat fals pozitiv al testului HIV, în cazul unor teste comerciale (denumite „teste pe bază de PCR”) care recunosc partea de virus HIV utilizat pentru fabricarea Libmeldy. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă un rezultat pozitiv la testul HIV după tratamentul cu Libmeldy, adresați-vă medicului său sau asistentei medicale.
- După tratamentul cu Libmeldy, copilul dumneavoastră nu va putea dona sânge, organe, țesuturi sau celule. Acest lucru se întâmplă din cauza faptului că Libmeldy este un produs de terapie genică.

#### **Înainte de a administra Libmeldy copilului dumneavoastră, medicul:**

- Va examina plămâni, inima, rinichii, ficatul și tensiunea arterială a copilului.
- Va verifica dacă există semne de infecție; orice infecție va fi tratată înainte de administrarea Libmeldy.
- Va verifica dacă există infecție cu virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, virusul T-limfotropic uman (HTLV), HIV sau infecție cu micoplasmă.
- Va verifica dacă copilul dumneavoastră a fost vaccinat în ultimele 6 săptămâni sau dacă are un vaccin planificat în următoarele câteva luni.

#### **În cazul în care tratamentul cu Libmeldy nu poate fi încheiat**

Înainte de a i se administra Libmeldy, copilului dumneavoastră i se va administra un medicament de condiționare, pentru obținerea de celule din măduva osoasă.

În cazul în care copilului nu i se poate administra Libmeldy după ce i s-a administrat medicamentul de condiționare sau dacă celulele stem modificate nu se prind (*grefează*) în organismul său, medicul poate decide să-i restituie prin perfuzie celulele de salvare recoltate anterior (vezi și pct. 3, *Cum se administrează Libmeldy*). Celulele de salvare nu au gena funcțională ARSA adăugată și nu vor produce enzima ARSA. Pentru detalii suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră

#### **Libmeldy împreună cu alte medicamente**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă copilul ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală.

- Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia niciun **medicament pentru infecția cu HIV** începând cu cel puțin o lună înainte de a i se administra medicamentele de mobilizare sau de a i se recolta proba de măduvă osoasă, până la cel puțin 7 zile după perfuzia cu Libmeldy (vezi și pct. 3, *Cum se fabrică și se administrează Libmeldy*).
- Este contraindicat să i se administreze vaccinuri numite **vaccinuri vii** cu 6 săptămâni înainte de administrarea medicamentului de condiționare pentru pregătirea tratamentului cu Libmeldy, precum și după tratament, în perioada de refacere a sistemului său imunitar (sistemul de apărare al organismului).

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Libmeldy nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, medicamentele pentru mobilizare și condiționare pot provoca amețeli și oboseală.

#### **Libmeldy conține sodiu și dimetilsulfoxid (DMSO)**

Acest medicament conține 35 – 560 mg de sodiu (componenta principală din sarea de bucătărie/de masă) în fiecare flacon. Această cantitate echivalează cu 2 până la 28 % din cantitatea zilnică maximă de sodiu din alimentație recomandată pentru un adult.

În cazul în care copilul dumneavoastră nu a mai intrat anterior în contact cu DMSO (o substanță utilizată pentru conservarea celulelor congelate), medicul sau asistenta medicală trebuie să-l supravegheze cu atenție pentru a depista orice reacții în timpul perfuziei și o dată pe oră, timp de 3 ore, după perfuzie.

### 3. Cum se fabrică și se administrează Libmeldy

Deoarece Libmeldy este fabricat din celulele stem ale copilului dumneavoastră, acestuia i se recoltează măduvă osoasă sau sânge pentru a prepara medicamentul cu aproximativ 2 luni înainte de tratament. Măduva osoasă poate fi recoltată din osul șoldului, iar sângele poate fi recoltat din venă. Pentru detalii suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră

#### Dacă celulele stem se recoltează din măduva osoasă a copilului dumneavoastră:

- Este posibil ca copilului dumneavoastră să i se administreze medicamente pentru relaxare și pentru prevenirea durerii sau pentru a nu fi conștient în timpul procedurii. Medicul va recolta măduva osoasă cu ajutorul unei seringi speciale.

#### Dacă celulele stem se recoltează din sângele copilului dumneavoastră:

- Copilului dumneavoastră i se va administra mai întâi un medicament de mobilizare, pentru ca celulele stem sanguine din măduva osoasă să treacă în fluxul sanguin.
- Celulele stem sanguine pot fi apoi recoltate cu ajutorul unui aparat care separă componentele sanguine (*aparat de afereză*). Este posibil să dureze mai mult de 1 zi pentru a recolta suficiente celule stem sanguine pentru a fabrica Libmeldy.

#### Celulele stem sanguine recoltate din măduva osoasă sau sânge vor fi împărțite în:

- **Proba de rezervă**, care va fi congelată și păstrată, pentru a i se administra copilului dumneavoastră ca celule stem de substituție, dacă Libmeldy nu poate fi administrat sau nu are efect (vezi „*Dacă tratamentul cu Libmeldy nu poate fi încheiat*” la pct. 2).
- **Proba pentru tratament**, care va fi trimisă pentru fabricarea Libmeldy, prin introducerea unei copii funcționale a genei ARSA în celulele stem din probă.

#### Cum se va administra Libmeldy la copilul dumneavoastră

- Libmeldy se va administra într-un centru de tratament calificat, de către medici instruiți în utilizarea acestui tip de medicament.
- Medicii vor verifica dacă toate pungile de perfuzie cu Libmeldy sunt identificate ca fiind fabricate din proba recoltată de la copilul dumneavoastră
- Libmeldy este un tratament care se administrează o singură dată. Acesta nu i se va mai administra din nou copilului dumneavoastră

Când	Ce se întâmplă	De ce
Cu aproximativ 2 luni înainte de perfuzia cu Libmeldy	Se administrează medicamentul de mobilizare, dacă Libmeldy este fabricat din celule stem sanguine	Pentru ca celulele stem sanguine din măduva osoasă să treacă în fluxul sanguin.
Cu aproximativ 2 luni înainte de perfuzia cu Libmeldy	Se recoltează sânge sau măduvă osoasă	Pentru a fabrica Libmeldy și pentru a le folosi ca celule de substituție dacă este necesar.
Cu 5 zile înainte de perfuzia cu Libmeldy	Se administrează un medicament de condiționare timp de 3–4 zile, în spital	Pentru a pregăti măduva osoasă a copilului dumneavoastră pentru tratament prin distrugerea celulelor din măduva osoasă, pentru a putea fi înlocuite cu celulele modificate din Libmeldy.

Cu 15 – 30 de minute înainte de perfuzia cu Libmeldy	Este posibil să se administreze un medicament numit antihistaminic	Pentru a preveni o reacție alergică la perfuzie.
Începerea perfuziei cu Libmeldy	Libmeldy se administrează prin picurare (perfuzie) în venă. Procedura se va efectua în spital și va dura aproximativ 30 de minute pentru fiecare pungă de perfuzie. Numărul de pungi diferă de la un pacient la altul.	Pentru a adăuga celule stem care conțin gena ARSA în măduva osoasă a copilului dumneavoastră.
După perfuzia cu Libmeldy	Copilul dumneavoastră va rămâne în spital aproximativ 4 – 12 săptămâni	Pentru recuperare și monitorizare, pentru a verifica dacă tratamentul copilului dumneavoastră are efect și dacă prezintă reacții adverse, până ce medicul este convins că acesta poate părăsi spitalul în siguranță.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse sunt asociate medicamentului de condiționare utilizat pentru pregătirea măduvei osoase a copilului dumneavoastră pentru tratamentul cu Libmeldy.

Discutați cu medicul copilului dumneavoastră despre reacțiile adverse ale medicamentului de condiționare. De asemenea, puteți citi prospectele medicamentului respectiv.

#### **Reacții adverse ale medicamentului de condiționare**

➔ **Spuneți imediat medicului sau asistentei** dacă copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele reacții adverse după ce i se administrează medicamentul de condiționare. Acestea apar de obicei în primele zile și durează câteva săptămâni după administrarea medicamentului de condiționare, însă se pot dezvolta și mult mai târziu.

#### **Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)**

- analize de sânge care indică un nivel scăzut de globule albe în sânge, cu sau fără febră
- acidoză metabolică, o afecțiune în care valorile de acid din sânge sunt mari
- inflamație și afte ale gurii și buzelor
- stare de rău (*vărsături*)
- ficat mărit
- durere în partea superioară a abdomenului (burții) sub coaste, îngălbenirea ochilor sau a pielii, creștere rapidă în greutate, umflarea brațelor, picioarelor și a abdomenului și dificultăți de respirație. Acestea pot fi semnele unei boli grave a ficatului, numită *boală veno-ocluzivă*
- pierderea sau reducerea funcției ovarelor

#### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)**

- sângerare sau învinețire anormală – poate fi cauzată de nivelul scăzut de trombocite din sânge, ceea ce reduce capacitatea de coagulare a sângelui
- infecții care pot duce la creșterea temperaturii corporale (febră), frisoane sau transpirație

- infecție în piept (*pneumonie*)
- infecția organelor implicate în excreția urinei (precum vezica urinară și căile urinare)
- scăderea numărului de globule roșii din sânge (*anemie*)
- lichid în exces în organism
- acumularea de lichid în abdomen
- tulburări de somn
- dureri de cap
- sângerări nazale
- durere la nivelul gurii și în gât
- diaree
- sângerări la nivelul tractului digestiv
- senzație de rău (*greață*)
- creșterea nivelului enzimelor hepatice (transaminaze și aminotransferaze) observată la analizele de sânge
- mâncărime a pielii
- dureri de spate
- dureri de oase
- scăderea producției de urină
- febră
- rezultat pozitiv la testul pentru *Aspergillus* (boală pulmonară provocată de o ciupercă)

### **Reacții adverse ale Libmeldy**

Au fost raportate următoarele reacții adverse în asociere cu Libmeldy.

### **Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)**

- rezultat pozitiv la testul de anticorpi împotriva ARSA. Anticorpii sunt apărarea naturală a organismului împotriva oricărui corp pe care organismul îl consideră străin.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

În cazul în care copilul dumneavoastră are reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Libmeldy**

Aceste informații sunt destinate numai medicilor.

Deoarece acest medicament va fi administrat într-un spital, spitalul este responsabil pentru păstrarea corectă a medicamentului înainte și în timpul utilizării, precum și pentru eliminarea deșeurilor rezultate.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta recipientului secundar și a pungii de perfuzie.

Nu utilizați acest medicament dacă punga de perfuzie este deteriorată sau prezintă scurgeri.

Păstrați la < -130 °C timp de maximum 6 luni. Nu decongețați produsul decât atunci când este gata de utilizare. După decongelare, păstrați la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) și utilizați într-un interval de 2 ore. A nu se recongela.

Acest medicament conține celule umane modificate genetic. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Libmeldy**

Substanța activă a Libmeldy constă din celule stem ale copilului dumneavoastră, care conțin copii funcționale ale genei ARSA. Concentrația pentru fiecare pungă este de  $2-10 \times 10^6$  celule pe mililitru.

Celelalte componente sunt o soluție utilizată pentru conservarea celulelor congelate și clorură de sodiu (vezi pct. 2, *Libmeldy conține clorură de sodiu*).

### **Cum arată Libmeldy și conținutul ambalajului**

Libmeldy este o dispersie de celule, limpede până la ușor tulbure, de la incoloră până la culoare galbenă sau roz, care este furnizată într-una sau mai multe pungi de perfuzie transparente, fiecare fiind ambalată într-un recipient metalic închis.

Numele și data de naștere ale copilului dumneavoastră, precum și informațiile codificate care îl identifică ca pacient, sunt imprimate pe fiecare pungă de perfuzie și pe fiecare recipient metalic.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amsterdam,  
Țările de Jos

### **Producătorul**

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

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

## **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

### **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Este important să citiți în întregime conținutul acestei proceduri înainte de a administra Libmeldy.

#### Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

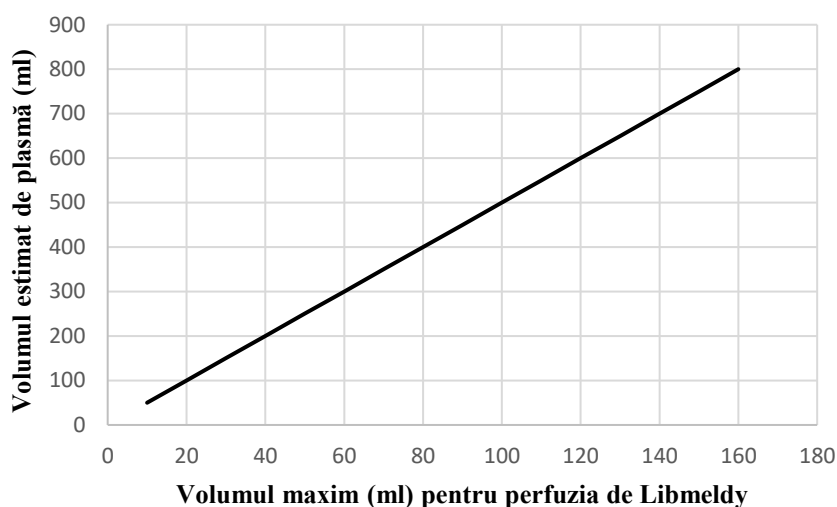
- Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Profesioniștii în domeniul sănătății care manipulează Libmeldy trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.
- Libmeldy trebuie să rămână tot timpul la  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , până când conținutul pungii este decongelat pentru perfuzie.

#### Determinarea dozei de administrat

- Doza care va fi perfuzată și numărul de pungi de perfuzie de Libmeldy care vor fi utilizate trebuie determinate pe baza numărului total de celule CD34<sup>+</sup> furnizate, indicat pe fișa de informații pentru fiecare lot (adică „doza furnizată”, calculată pe baza greutateii corporale a pacientului la momentul recoltării celulelor). De asemenea, doza de Libmeldy care va fi administrată trebuie să țină cont de greutatea corporală a pacientului la momentul tratamentului și faptul că orice pungă utilizată trebuie administrată integral.
- Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului. Atunci când doza de Libmeldy care va fi administrată constă în mai mult de o pungă, înainte de perfuzie trebuie să vă asigurați că volumul de medicament care va fi perfuzat este compatibil cu limita de DMSO recomandată, adică volumul total de DMSO administrat trebuie să rămână  $< 1\%$  din volumul estimat de plasmă al pacientului. Prin urmare, volumul maxim de Libmeldy care trebuie administrat trebuie să rămână  $< 20\%$  din volumul estimat de plasmă al pacientului.
- Următorul grafic este furnizat ca referință pentru determinarea volumului maxim de Libmeldy care poate fi perfuzat unui pacient, pe baza volumului estimat de plasmă al pacientului.



**Recomandări privind limita de siguranță a DMSO: volumul maxim de Libmeldy care trebuie administrat trebuie să rămână < 20 % din volumul estimat de plasmă al pacientului.**



### Pregătirea pentru perfuzie

- Un pacient poate avea mai multe pungi de perfuzie. Fiecare pungă de perfuzie este furnizată într-o pungă de ambalaj grupat, care este introdusă într-o casetă metalică.
- Pungile de ambalaj grupat trebuie păstrate în caseta metalică în mediu cu vapori de azot lichid la < -130 °C până ce sunt gata pentru decongelare și perfuzare.
- Țineți evidența tuturor pungilor de perfuzie și confirmați faptul că fiecare pungă de perfuzie este în termenul de valabilitate, utilizând fișa de informații care însoțește fiecare lot.
- Pentru amorsarea tubului înainte de perfuzie și pentru clătirea pungii de perfuzie și a tubului înainte de perfuzie, trebuie să fie disponibilă soluție de clorură de studiu 9 mg/ml (0,9 %) injectabilă sterilă.

### Verificarea înainte de decongelare

- Nu scoateți caseta metalică din recipientul cu azot lichid și nu decongelați Libmeldy înainte ca pacientul să fie pregătit pentru perfuzie. Momentul decongelării pungii/lor de perfuzie care conțin(e) Libmeldy trebuie coordonat cu momentul perfuziei. Confirmați în prealabil ora perfuziei și ajustați ora de începere pentru decongelare astfel încât Libmeldy să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit.
- Deschideți caseta metalică și inspectați punga de ambalaj grupat și punga de perfuzie pentru a depista orice defect înainte de decongelare. Dacă o pungă de perfuzie este compromisă, urmați recomandările locale pentru manipularea deșeurilor de materiale de origine umană și contactați imediat Orchard Therapeutics.
- Înainte de a decongela Libmeldy, se verifică dacă identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice esențiale despre pacient indicate pe etichetele ambalajelor și în fișa de informații care însoțește fiecare lot. Libmeldy este destinat exclusiv utilizării autologe. Nu decongelați și nu perfuzați Libmeldy dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului de pe punga de perfuzie nu corespund cu pacientul vizat.

### Decongelare

- După ce o scoateți cu atenție din caseta metalică, decongelați punga de perfuzie în punga sa de ambalaj grupat sigilată la 37 °C, într-un dispozitiv de decongelare controlat, până ce nu mai există gheață vizibilă în punga de perfuzie.
- După decongelarea completă, punga trebuie scoasă imediat din dispozitivul de decongelare.

- Punga de ambalaj grupat trebuie deschisă cu atenție, pentru a scoate punga de perfuzie care trebuie păstrată la temperatura camerei (20 °C-25 °C) până la perfuzare.
- Masați ușor punga de perfuzie pentru a resuspenda celulele. Trebuie verificat conținutul pungii de perfuzie pentru a depista orice agregate celulare vizibile rămase. Micile aglomerări de material celular trebuie dispersate prin amestecare manuală ușoară. A nu se agita punga.
- Punga de perfuzie nu trebuie spălată în prealabil, agitată în vortex, nu trebuie să se extragă probe și/sau să se resuspende conținutul în alte medii înainte de perfuzie.
- Libmeldy nu trebuie iradiat, deoarece iradierea poate duce la inactivarea medicamentului.
- Dacă pentru doza de tratament a pacientului se furnizează mai mult de o pungă de perfuzie, următoarea pungă trebuie decongelată numai după ce este perfuzată complet punga precedentă.

### Administrare

- Libmeldy trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central, conform procedurilor standard ale centrului de tratament calificat pentru produsele de terapie celulară.
- Setul de administrare recomandat este alcătuit dintr-un set de transfuzie sanguină echipat cu un filtru de 200 μm.
- Fiecare pungă trebuie perfuzată prin gravitație într-un interval de 2 ore de la decongelare, inclusiv întreruperile din timpul perfuziei, pentru a menține viabilitatea maximă a medicamentului.
- Viteza maximă de administrare în perfuzie este de 5 ml/kg/oră, iar conținutul fiecărei punge trebuie perfuzat într-un interval de aproximativ 30 de minute.
- Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, trebuie să se perfuzeze o singură pungă de medicament pe oră.
- Pacienții neexpuși anterior la DMSO trebuie observați cu atenție. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie să fie monitorizate timp de până la 3 ore după perfuzie.
- La încheierea perfuziei, clătiți complet Libmeldy rămas în punga de perfuzie și tuburile asociate cu soluție perfuzabilă de 9 mg/ml clorură de sodiu (0,9 %), pentru a vă asigura că pacientului i se administrează cât mai multe celule posibil. Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului.

### Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

- Libmeldy conține celule umane modificate genetic. Respectați recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană pentru medicamentele neutilizate sau pentru materiale reziduale.
- Toate materialele care au intrat în contact cu Libmeldy (deșuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

### Expunere accidentală

- Expunerea accidentală la Libmeldy trebuie evitată. În cazul expunerii accidentale, respectați recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană, care pot include spălarea pielii contaminate și eliminarea articolelor de îmbrăcăminte contaminate. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Libmeldy trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.