

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Libmeldy 2–10 x 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) är en genterapi som innehåller en autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för den humana arylsulfatas A-genen (ARSA).

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Läkemedlet består av en eller flera infusionspåsar som innehåller en dispersion av 2-10 x 10⁶ celler/ml suspenderade i kryoförvarad lösning. Varje infusionspåse innehåller 10–20 ml Libmeldy.

Eftersom det totala antalet celler och koncentrationen av CD34⁺-celler varierar mellan de olika tillverkningsbatcherna anges information om styrka (total viabel cellkoncentration), dispersionsvolym och totalt antal CD34⁺-celler per påse, samt levererad dos av läkemedlet, i satsinformationsbladet. Satsinformationsbladet medföljer kryobehållaren som används för att transportera Libmeldy.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml och 55 mg dimetylsulfoxid (DMSO) per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, dispersion

En klar till lätt grumlig, färglös till gul eller rosa dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutisk indikation

Libmeldy är avsett för behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kännetecknas av bialleliska mutationer i arylsulfatas A-genen (ARSA), med sänkt ARSA-enzymaktivitet som följd:

- hos barn med seninfantil eller tidig juvenil form, utan kliniska manifestationer av sjukdomen,
- hos barn med tidig juvenil form, med tidiga kliniska manifestationer av sjukdomen, som fortfarande förmår gå utan stöd och innan kognitionen börjar påverkas (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Libmeldy måste ges på en specialklinik med erfarenhet av hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

Patienterna förväntas delta och följas upp i en långsiktig uppföljningsstudie för att öka förståelsen av Libmeldys långvariga säkerhet och effekt.

Dosering

Dosen av Libmeldy för administrering fastställs utifrån patientens vikt vid infusionstillfället. Den lägsta rekommenderade dosen av Libmeldy är 3×10^6 CD34⁺-celler/kg. I kliniska studier har doser på upp till 30×10^6 CD34-celler/kg administrerats. Den maximala mängden Libmeldy för administrering bör förbli < 20 procent av patientens uppskattade plasmavolym (se avsnitt 4.4 och avsnitt 6.6).

Libmeldy är avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4) och bör endast administreras en enda gång.

Benmärgsaspiration eller mobilisering av perifert blod och aferes

De autologa CD34⁺-cellerna är isolerade från aspirerad benmärg eller mobiliserat perifert blod (). Om CD34⁺-celler isoleras från mobiliserat perifert blod kommer aferes(er) att utföras efter mobilisering av perifert blod.

Beslutet att använda benmärg eller mobiliserat perifert blod som källmaterial för isolering av CD34⁺-celler fattas av den behandlande läkaren själv, efter beaktande av patientens ålder och vikt, kliniska tillstånd och lämplig venös access.

Oftast föredras mobiliserat perifert blod för att framställa Libmeldy då den är mindre invasiv för patienten.

Benmärg ska dock vara den främsta cellkällan hos spädbarn och barn med en kroppsvikt under 7 kg, vid kontraindikation mot att använda tillväxtfaktorer/mobiliseringsläkemedel, och när venös access anses olämplig för placering av kateter för aferes.

Beroende på varifrån cellerna utvinns måste patienten kunna donera ett minimum av $8-10 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg, vilket krävs för att framställa Libmeldy (se tabell 1).

Om CD34⁺-celler isoleras från benmärg, bör minimummängden av CD34⁺-celler, om möjligt, samlas in genom en enda benmärgsaspiration. Inför detta förfarande används vanligtvis ett första benmärgsaspirat för att utföra en räkning av testceller, som gör det möjligt att beräkna den totala volymen benmärg som behövs för att utvinna ett tillräckligt antal celler för att framställa läkemedlet (se avsnitt 5.1).

Om CD34⁺-celler isoleras från mobiliserat perifert blod kan minimummängden av CD34⁺-celler nås med en eller flera cykler av aferes.

Tabell 1 **Mängd CD34⁺-celler som krävs för att framställa Libmeldy allt efter det cellulära källmaterialet (antal celler uttryckt som 10^6 CD34⁺-celler/kg)**

Cellkälla	Minsta antal	Optimalt intervall
Benmärg	10	20–40
Mobiliserat perifert blod	8	20–30

Om den lägsta dosen Libmeldy på 3×10^6 CD34⁺-celler/kg inte uppnås efter läkemedlets framställning kan patienten genomgå ytterligare en benmärgsaspiration eller ett protokoll för mobilisering av perifert blod med en eller flera aferescykler, för att utvinna fler celler för ytterligare framställning (se *Mobilisering och aferes* i avsnitt 5.1).

En reservuppsättning ("reservceller") av HSPC bestående av minst 2×10^6 CD34⁺-celler/kg behövs också som rescue-behandling om kvaliteten på Libmeldy skulle bli nedsatt efter påbörjad myeloablative konditionering och före infusion med Libmeldy, utebliven primär implantation, eller långvarig benmärgsaplasi efter behandling med Libmeldy (se avsnitt 4.4).

Dessa celler måste samlas in från patienten vid tiden för benmärgsaspirationen eller aferesen av mobiliserat perifert blod och frysas ned i enlighet med gällande riktlinjer före myeloablative konditionering.

Mobilisering av perifert blod

Efter att ett beslut tagits att använda mobiliserat perifert blod som källmaterial måste patienterna genomgå HSPC-mobilisering med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) med eller utan plerixafor följt av aferes för att utvinna CD34⁺-stamceller för läkemedlets framställning (se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den mobiliseringsregim som användes i de kliniska studierna).

Rekommenderad förbehandlingskonditionering

Den behandlande läkaren ska bekräfta att administrering av autolog HSPC-genterapi är kliniskt lämpligt för patienten innan myeloablative konditionering sätts in (se avsnitt 4.4).

Myeloablative konditionering är nödvändig inför infusion med Libmeldy för att främja en effektiv implantation av de genetiskt modifierade autologa CD34⁺-cellerna (se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den myeloablative regim som användes i de kliniska studierna).

Busulfan är det rekommenderade konditioneringsläkemedlet.

Myeloablative konditionering ska inte inledas förrän infusionspåsen/samtliga infusionspåsar som utgör Libmeldy-dosen har tagits emot och finns tillgängliga på specialistkliniken, och det bekräftats att "reservcellerna" finns tillgängliga.

Samtidigt med konditioneringsregimen, och före behandling med Libmeldy, rekommenderas det att patienterna får profylax mot venoklusiv sjukdom (VOD) och tillhörande komplikationer i form av endotelelskador, dvs. transplanteratassocierad trombotisk mikroangiopati (TA-TMA) eller atypisk hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), enligt lokala riktlinjer.

Allt efter den administrerade myeloablative konditioneringsregimen bör även profylax mot epileptiska krampanfall övervägas. Användning av fenytoin avråds eftersom det kan öka clearance av busulfan. Profylaktisk och empirisk användning av antimikrobiella medel (mot bakterier, svamp, virus) bör övervägas för att förebygga och hantera infektioner, särskilt under den neutropena perioden efter konditionering. Rutinövervakning av de vanligaste virusen som genomgår reaktivering rekommenderas i enlighet med lokala riktlinjer. Åtgärder för infektionskontroll och isolering bör utföras under sjukhusinläggningen i enlighet med lokal vårdstandard.

Premedicinering

Premedicinering med intravenöst klorfeniramin (0,25 mg/kg, högsta dos 10 mg), eller ett motsvarande läkemedel, rekommenderas 15–30 minuter före infusionen med Libmeldy för att minska risken för en allergisk reaktion mot infusionen.

Särskilda populationer

Äldre

Libmeldy har inte studerats hos patienter > 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Libmeldy har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna bör bedömas avseende nedsatt njurfunktion för att säkerställa att administrering av autolog HSPC-genterapi är lämpligt. Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Libmeldy har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienterna bör bedömas avseende nedsatt leverfunktion för att säkerställa att administrering av autolog HSPC-genterapi är lämpligt. Ingen dosjustering krävs.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Libmeldy har ännu inte fastställts hos patienter med sjukdomens sent juvenila form (dvs. med en typisk debut efter 7 års ålder). Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Libmeldy är endast avsett för intravenös infusion (se avsnitt 6.6 för fullständiga uppgifter om administreringen).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana celler. Hälso- och sjukvårdspersonal ska därför vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (handskar och glasögon) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar vid hanteringen av läkemedlet.

Instruktioner om förberedelse, oavsiktlig exponering och kassering av Libmeldy finns i avsnitt 6.6.

Förberedelse för infusion

Inför infusionen med Libmeldy måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika personuppgifterna på etiketterna till infusionspåsen/infusionspåsar och det medföljande satsinformationsbladet.

Tidpunkten för upptining och infusion av Libmeldy bör samordnas. Startpunkten för infusion bör bekräftas i förväg och justeras för upptiningen så att Libmeldy är tillgängligt för infusion när patienten är redo. För att bibehålla läkemedlets viabilitet rekommenderas det att Libmeldy ges omedelbart, direkt efter genomförd upptining. Administreringen måste vara genomförd inom 2 timmar efter upptiningen.

Administrering

Ge läkemedlet i form av en intravenös infusion via en central venkateter. Om det behövs mer än en påse Libmeldy bör endast en påse läkemedel infunderas per timme. Varje påse ska ges som infusion med en hastighet på högst 5 ml/kg/h, inom cirka 30 minuter. Det rekommenderade administreringssetet består av ett blodtransfusionsset utrustat med ett filter på 200 mikrometer (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare behandling med hematopoetisk stamcellsgenterapi.

Kontraindikationer för läkemedel som används vid stamcellsmobilisering och konditionering måste beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att underlätta spårbarhet ska läkemedlets namn, tillverknings-satsnummer och namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år.

Autolog användning

Libmeldy är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Infundera inte Libmeldy om informationen på läkemedletsetiketterna och satsinformationsbladet inte överensstämmer med patientens identitet.

Snabb försämring av sjukdomen

Behandling med Libmeldy ska genomföras innan sjukdomen övergår i den fas där den snabbt försämras.

Den behandlande läkaren bör först bedöma patientens lämplighet för behandling med Libmeldy med hjälp av fullständig neurologisk undersökning, bedömning av motorisk funktion och neurokognitiv bedömning, i enlighet med patientens ålder.

Innan cellskörden inleds bör den behandlande läkaren kontrollera att patientens tillstånd inte har försämrats kliniskt. Därefter och före insättning av konditionering bör den behandlande läkaren säkerställa att administrering av autolog HSPC-genterapi förblir kliniskt lämpligt för patienten, och att behandling med Libmeldy fortsätter att vara indicerat.

Mobiliserings- och myeloablativa konditioneringsläkemedel

Varningar och försiktighet för mobiliserings- och de myeloablativa konditioneringsläkemedlen måste övervägas.

Komplikationer efter central venkateter (CVK) inklusive infektioner och trombos

Infektioner i samband med användningen av CVK har rapporterats i kliniska studier och det finns en risk för trombos förknippad med CVK. Patienterna ska noga övervakas avseende potentiella infektioner och kateterrelaterade händelser.

Överkänslighet och infusionsrelaterade reaktioner

Dimetylsulfoxid (DMSO), ett av hjälpämnen i Libmeldy, är känt för att möjligen orsaka anafylaktiska reaktioner efter parenteral administrering. Patienter som inte tidigare exponerats för DMSO ska observeras noga. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syrgasmättnad) samt uppkomsten av eventuella symtom ska kontrolleras innan infusionen startar, ungefär var tionde minut under infusionen och en gång i timmen, under 3 timmar, efter infusionen.

Om det behövs mer än en påse Libmeldy ska det före infusionen säkerställas att mängden läkemedel som ska infunderas är förenlig med den rekommenderade gränsen för DMSO, dvs. den totala mängden administrerad DMSO bör förbli < 1 procent av patientens uppskattade plasmavolym. Den maximala mängden Libmeldy för administrering ska därför förbli < 20 procent av patientens uppskattade plasmavolym (se avsnitt 6.6).

Om det behövs mer än en påse Libmeldy bör dessutom en enda påse läkemedel infunderas per timme.

Utebliven implantation

I kliniska studier sågs ingen utebliven benmärgsimplantation hos någon patient, enligt mätning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod. Utebliven neutrofilimplantation är en kortvarig men potentiellt viktig risk som definieras som ett misslyckande att nå ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på > 500 celler/ μ l utan några tecken på benmärgsåterhämtning (dvs. hypocellulär benmärg) dag 60 efter infusionen med Libmeldy. Vid utebliven implantation ska de icke-transducerade räddningscellerna infunderas i enlighet med lokal vårdstandard (se avsnitt 4.2).

Långvarig cytopeni

Patienter kan uppvisa svåra cytopenier, inräknat svår neutropeni [definierat som antal neutrofila granulocyter (ANC) < 500/ μ l] och långvarig trombocytopeni, under flera veckor efter myeloablativ konditionering och infusion med Libmeldy. Hematologisk återhämtning efter konditionering med busulfan sågs vanligtvis fyra till fem veckor från dagen för infusionen i kliniska studier med Libmeldy. I den kliniska studien med den kryoförvarade (kommersiella) beredningen skedde neutrofilimplantation efter mediantiden (min, max) 36,5 (31–40) dagar efter genterapi. Patienterna ska därför övervakas avseende tecken och symtom på cytopeni under minst 6 veckor efter infusionen. Röda blodkroppar ska övervakas i enlighet med medicinsk bedömning fram till att dessa celler implanterats och återhämtning uppnåtts. Understödjande transfusion av röda blodkroppar och blodplättar ska ges i enlighet med medicinsk bedömning och institutionell praxis. Blodcellsräkning och andra lämpliga tester ska omedelbart övervägas närhelst kliniska symtom som tyder på anemi uppstår.

Om cytopenin består längre än sex till sju veckor, trots användning av granulocytmobiliserande läkemedel, ska infusion ges med de icke-transducerade reservstamcellerna. Om cytopenin består trots infusion av icke-transducerade reservstamceller ska alternativa behandlingar övervägas.

Fördröjd implantation av blodplättar

Implantation av blodplättar definieras som de tre första dagarna i följd med blodplättvärden $\geq 20 \times 10^9/l$ erhållna på olika dagar efter infusion med Libmeldy utan administrering av transfusioner av blodplättar under 7 dagar omedelbart före och under utvärderingsperioden (upp till 60 dagar efter genterapi).

Under den kliniska utvecklingen rapporterade 4/35 patienter (11,4 procent) en fördröjd implantation av blodplättar (medianvärde: 73,5 dagar, intervall 65–109 dagar) som inte stod i korrelation med någon ökad blödningsincidens. Som del av standardbehandling/profylax erhöll alla patienter i det integrerade setet av säkerhetsuppgifter (N=29) transfusion av blodplättar. Trombocytantal ska övervakas i enlighet med medicinsk bedömning fram till att dessa celler implanterats och återhämtning uppnåtts. Understödjande transfusion av blodplättar ska ges i enlighet med medicinsk bedömning och institutionspraxis.

Metabolisk acidosis

Inför behandling med Libmeldy ska förekomst av renal tubulär acidosis utvärderas parallellt med riskerna med konditioneringsläkemedlet och riskerna med genterapi, eftersom dessa kan bidra till att metabolisk acidosis utvecklas. Syra-basstatus ska övervakas under hela konditioneringen och tills patienten inte längre befinner sig i metabolisk stress. Den behandlande läkaren bör överväga substitutionsterapi med natriumvätekarbonat parallellt med all annan nödvändig behandling och bör försöka korrigera all(a) samtidigt uppstående biverkning(ar) som kan bidra till metabolisk acidosis.

Överföring av smittämne

Trots att Libmeldy har testats avseende sterilitet och mykoplasma vid frisläppandet, finns det en liten risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Libmeldy ska därför vid behov kontrollera patienterna avseende tecken och symtom på infektion efter behandling och behandla på lämpligt sätt.

Sköldkörtelövervakning

Övergående ökning av tyreoidestimulerande hormon (TSH), fritt T4 (FT4; tyroxin) och fritt T3 (FT3; trijodotyronin) sågs hos vissa patienter i kliniska studier. Eftersom sköldkörtelrubbningsrisker skulle kunna maskeras av svår sjukdom eller induceras av samtidig medicinering, bör patienterna bedömas avseende sköldkörtelfunktion och -struktur före behandling med Libmeldy. Sköldkörtelfunktion och -struktur bör även övervakas kortvarigt efter behandling, samt därefter, om så behövs.

Risk för insertionsonkogenes

Det finns en teoretisk risk för leukemi eller lymfom efter behandling med Libmeldy. Om leukemi eller lymfom upptäcks hos någon patient som får Libmeldy bör blodprov tas för insättningsplatsanalys.

Anti-ARSA-antikroppar

Under den kliniska utvecklingen rapporterades anti-ARSA-antikroppar (AAA) hos fem patienter. Titrarna var i allmänhet låga och försvann antingen spontant eller efter behandling med rituximab (se avsnitt 4.8). Inga effekter sågs på den kliniska effekten eller säkerhetsresultaten. Övervakning av AAA rekommenderas före behandlingen, mellan 1 och 2 månader efter genterapi, och därefter 6 månader, 1 år, 3 år, 5 år, 7 år, 9 år, 12 år samt 15 år efter behandlingen. Vid insättande sjukdom eller signifikant sjukdomsprogression rekommenderas ytterligare AAA-övervakning.

Serologisk testning

Libmeldy har inte studerats hos patienter infekterade med -1, -2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV eller mykoplasma.

Samtliga patienter ska testas avseende HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV och mykoplasma före mobilisering eller benmärgsaspiration för att säkerställa att det cellulära källmaterialet accepteras för framställning av Libmeldy.

Antiretroviral användning

Patienterna bör inte ta antiretrovirala läkemedel från minst en månad före mobiliseringen och/eller benmärgsaspirationen tills minst 7 dagar efter infusionen med Libmeldy. Infusionen med Libmeldy (se avsnitt 4.5). Om en patient behöver antiretrovirala läkemedel efter att ha exponerats för hiv/HTLV bör insättning av behandling med Libmeldy fördröjas tills en Western Blot-analys för hiv/HTLV och virusbelastningsanalys har utförts 6 månader efter exponering.

Interferens med hivtestning

Patienter som har fått Libmeldy tenderar att uppvisa ett positivt testresultat för hiv vid analyser baserade på polymeraskedjereaktioner (PCR) på grund av införande av LVV-provirus, vilket leder till ett falskt positivt test för hiv. Patienter som fått Libmeldy bör därför inte screenas avseende hivinfektion med PCR-baserad analys.

Donation av blod, organ, vävnader och celler

Patienter som behandlas med Libmeldy ska inte donera blod, organ, vävnader och celler för transplantation vid något tillfälle i framtiden. Denna information står i patientkortet som ska ges till patienten efter behandlingen.

Efter administrering av Libmeldy

Efter infusionen ska standardbehandling efter HSPC-transplantation följas.

Immunglobulin G bör bibehållas över 5 g/l för att förhindra eventuella sena infektioner (som uppstår senare än 100 dagar efter behandling) som är förknippade med svår hypogammaglobinemi orsakad av aferes/benmärgsaspiration och konditionering.

Eventuella blodprodukter som behövs under de tre första månaderna efter infusionen med Libmeldy ska bestrålas.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 35–560 mg natrium per dos, vilket motsvarar 2 till 28 procent av WHO:s rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Libmeldys egenskaper är sådana att inga farmakokinetiska interaktioner förväntas med andra läkemedel.

Patienterna bör inte ta antiretrovirala läkemedel från minst en månad före mobiliseringen och/eller benmärgsaspirationen tills minst 7 dagar efter infusionen med Libmeldy (se avsnitt 4.4).

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med Libmeldy har inte studerats. Vaccinering med levande virusvacciner avråds under de 6 veckorna innan myeloablativ konditionering inleds, och fram till hematologisk återhämtning efter behandling med Libmeldy.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Libmeldy är inte avsett att ges till vuxna, och det finns därför inga humandata från användning under graviditet eller amning och inga djurreproduktionsstudier.

Vad gäller fertilitet bör man vända sig till produktresumén till det myeloablativa konditioneringsläkemedlet. Det bör noteras att den behandlande läkaren bör informera patientens föräldrar/vårdtagare om möjligheten att kryoförvara spermatogoniala stamceller eller äggstocksävnad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Libmeldy har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Mobiliseringsmedlets och det myeloablativa konditioneringsmedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner måste beaktas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Libmeldy har utvärderats hos 35 patienter med MLD.

Mediandurationen av uppföljningen i det integrerade setet av säkerhetsuppgifter, omfattande 29 patienter som behandlades med färsk (prövnings-) beredning, var 4,51 år (intervall: 0,64 till 8,85 år). Tre patienter avled och totalt 26 patienter förblev i uppföljningsfasen.

Mediandurationen av uppföljningen av de 6 patienter som behandlades med kryoförvarad (kommersiell) beredning var 0,87 år (intervall: 0,0 till 1,47 år). Samtliga förblev i uppföljningsfasen (se avsnitt 5.1).

Med tanke på den lilla patientpopulationen ger inte biverkningarna i tabellen nedan någon fullständig bild av typen och frekvensen av dessa händelser.

Behandling med Libmeldy föregås av medicinska åtgärder, dvs. hematopoietisk stamcellsinsamling genom benmärgsaspiration eller mobilisering av perifert blod med G-CSF, med eller utan plerixafor följt av aferes, samt myeloablativ konditionering (helst med busulfan), som medför sina egna risker. Vid bedömning av säkerheten för en behandling med Libmeldy ska säkerhetsprofilen och produktresumé för de läkemedel som används för mobilisering av perifert blod och myeloablativ konditionering beaktas, utöver de risker som är kopplade till genterapin.

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar anges efter MedDRA organsystemklass och efter frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabell 2 Biverkningar som tillskrivs Libmeldy

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga
Immunsystemet	Positivt antikroppstest (Anti-ARSA-antikropp)	

Tabell 3

Biverkningar som eventuellt tillskrivs myeloablativ konditionering*

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer		Cytomegalovirusviremi, pneumoni, stafylokockinfektion, urinvägsinfektion, virusinfektion
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni, neutropeni	Anemi, trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Metabolisk acidosis	Vätskeöverbelastning
Psykiska störningar		Sömnsvårigheter
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Näsblödning, orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Stomatit, kräkningar	Ascites, diarré, gastrointestinal blödning, illamående
Lever och gallvägar	Hepatomegali, venocklusiv leversjukdom	Hypertransaminasemi
Hud och subkutan vävnad		Hudexfoliering
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Ryggsmärta, skelettsmärta
Njuror och urinvägar		Oliguri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Äggstockssvikt	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber
Undersökningar		Ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas, positivt aspergillustest

*Baserat på 29 patienter som har genomgått myeloablativ konditionering med busulfan i det integrerade datasetet.

Beskrivning av utvalda biverkningar*Förekomst av anti-ARSA-antikroppar*

Fem av 35 patienter testades positivt för anti-ARSA-antikroppar (AAA) vid olika tidpunkter efter behandlingen, där biverkningen ”positiv antikroppstest/förekomst av antikroppar mot arylsulfatas A” rapporterades av prövaren.

Antikroppstitrar var i allmänhet låga och försvann antingen spontant eller efter en kort behandling med rituximab.

Hos samtliga patienter med positiva AAA-testresultat sågs varken negativa effekter i ARSA-aktiviteten efter behandling i perifert blod eller subpopulationer av benmärgscellerna eller i ARSA-aktiviteten i cerebrospinalvätskan.

Patienter som behandlas med Libmeldy bör regelbundet övervakas avseende AAA (se avsnitt 4.4).

Benmärgsaspiration och mobilisering av perifert blod och aferes

Under de kliniska studierna var säkerhetsprofilen för benmärgsaspiration och mobilisering/aferes förenlig med känd säkerhet och tolerabilitet för båda förfarandena och produktresumén för mobiliseringsmedlen (G-CSF och plerixafor).

Inga allvarliga biverkningar har rapporterats som eventuellt kan tillskrivas benmärgsaspiration inom intervallet för aspirerade benmärgsvolymer (medianvolymen var 35,5 ml/kg; intervall: 15,1–56,4 ml/kg). I det integrerade setet av säkerhetsuppgifter (n=29) upplevde en patient skelettsmärta,

som klassificerades som en biverkning av grad 2 och betraktades som relaterad till benmärgsaspirationen, men orelaterad till den aspirerade volymen. Inga allvarliga biverkningar har rapporterats som eventuellt kan tillskrivas mobilisering och aferes och ingen av patienterna som genomgick mobilisering upplevde några biverkningar i förbehandlingsfasen som kunde ha tillskrivits mobiliseringsmedlen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns inga data från kliniska studier av överdosering av Libmeldy.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, ATC-kod: A16AB21.

Verkningsmekanism

Libmeldy är en genterapi bestående av *ex vivo* genetiskt modifierade autologa CD34⁺ hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC). Autologa CD34⁺ HSPC insamlas genom benmärgsaspiration från patienten eller från mobiliserat perifert blod och transduceras med en lentiviral vektor (ARSA LVV), som för in en eller flera kopior av den humana ARSA-komplementära deoxyribonukleinsyra (cDNA) i cellens genom, vilket ger genetiskt modifierade celler förmåga att uttrycka det funktionella ARSA-enzymet. När patienten får de genetiskt modifierade cellerna efter administrering av en myeloablativ konditioneringsregim implanteras dessa och förmår bygga upp en ny population i det hematopoietiska kompartimentet. En underpopulation av de infunderade HSPC och/eller deras myeloida avkomma förmår passera blod-hjärnbarriären till hjärnan och implanteras som residenta mikrogli och perivaskulära CNS-makrofager i centrala nervsystemet (CNS) samt som endoneurala makrofager i perifera nervsystemet (PNS). Dessa genetiskt modifierade celler kan producera och utsöndra det funktionella ARSA-enzymet, vilket kan tas upp av cellerna i omgivningen, en process som kallas korskorrigering och används för att bryta ner eller förhindra ansamling av skadliga sulfatider. Efter en framgångsrik och stabil implantation hos patienten förväntas produktens effekter vara bestående.

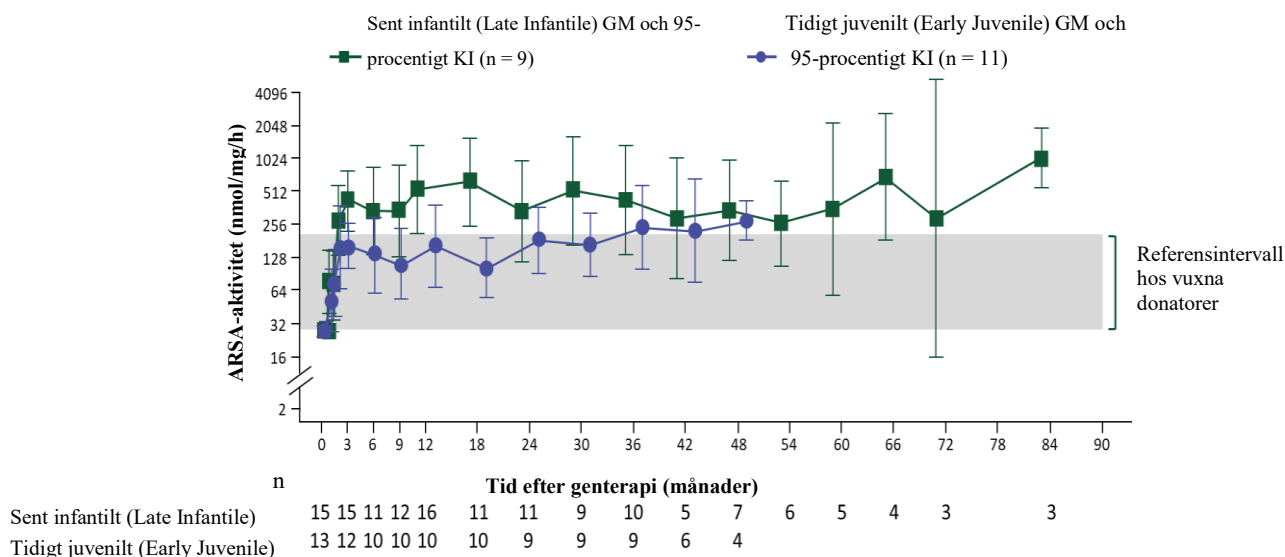
Farmakodynamiska effekter

Varaktig och stabil perifer implantation av genetiskt modifierade celler sågs från en månad efter administreringen av Libmeldy hos alla bedömningsbara patienter. Ett bestående antal vektorkopior (VCN, Vector Copy Number) sågs också i CD34⁺-celler som isolerats från benmärgen under hela uppföljningsperioden. Dessa biologiska fynd visar på en bestående implantation av genkorrigerade celler av olika härstamning, vilket är avgörande för stödet av den långvariga produktionen av ARSA och den resulterande långvariga kliniska nyttan.

År 1 efter behandlingen låg andelen benmärgsderiverade kolonier som hyste LVV-genomet (%LV⁺) i hela den behandlade populationen på 54,8 procent (intervall: 20,0 procent till 100 procent, [N=23]). Andelen benmärgsderiverade kolonier som hyste LVV-genomet (%LV⁺) år 5 låg på 45,0 procent (intervall: 18,8 procent till 90,6 procent [n=6, 4 sent infantila (LI) och 2 tidigt juvenila (EJ)]); tecken på stabil implantation över tid i den behandlade populationen.

Rekonstitution av ARSA-aktiviteten i det hematopoietiska systemet sågs hos alla behandlade MLD-patienter, med en progredierande rekonstitution av ARSA-nivåerna i perifera mononukleära blodkroppar (PBMK) som nådde värden inom det normala referensintervallet 3 månader efter behandling och förblev stabila inom eller över normalintervallet under hela uppföljningsperioden (se figur 1).

Figur 1 ARSA-aktivitet i PBMK över tid (geometriskt medelvärde och 95-procentiga KI), efter sjukdomssubtyp (integrerat effektset; N=29)



Obs! Värden < LLQ tillräknas LLQ. LLQ är 25,79 nmol/mg/h. GM och 95-procentiga KI anges när det finns minst 3 patienter med ej saknade data. ARSA: arylsulfatas A; KI: konfidensintervall; GM: geometriskt medelvärde; LLQ: lägre kvantifieringsgräns; PBMK: perifera mononukleära blodkroppar.

ARSA-aktivitet uppmättes även i cerebrospinalvätska (CSF) som surrogatkompartiment för metabolisk korrigering i hjärnan. ARSA-aktiviteten i CSF gick från ej spårbar vid baslinjen till spårbar hos samtliga bedömningsbara patienter 6 månader efter behandlingen och nådde referensintervallsnivåer 1 år efter behandlingen. Den centrala rekonstitutionen av ARSA-enzymaktiviteten förblev därefter stabil inom referensintervallet.

Klinisk effekt

Klinisk effekt baserades på den integrerade analysen av resultat från 29 tidigt debuterande MLD-patienter som behandlats med Libmeldy som beretts som färsk (icke-kryoförvarad) beredning. Dessa resultat uppnåddes hos tjugo (20) behandlade patienter i registreringsstudien (studie 201222 – en öppen, icke-randomiserad, enkelarmad klinisk säkerhets- och effektprövning) med en medianduration av uppföljning efter behandling på 4,0 år (intervall: 0,6 till 7,5 år) och nio (9) patienter som behandlats inom ramen för 3 program för utökad tillgång med en medianuppföljning på 1,5 år (intervall: 0,99 år till 2,72 år).

Inledande resultat från 9 patienter som behandlats i en annan studie med den kommersiella (kryoförvarade) beredningen av Libmeldy (studie 205756) sammanfattas dessutom nedan.

MLD:s sjukdomsspektrum kan visa sig i många olika kliniska former, främst baserat på åldern vid debuten av sjukdomens första symtom. Presymtomatiska sent infantila (LI, Late Infantile) eller tidigt juvenila (EJ, Early Juvenile) MLD-patienter och tidigt symtomatiska EJ MLD-patienter med bialleliska mutationer i ARSA-genen som leder till sänkt ARSA-enzymaktivitet inkluderades i den kliniska utvecklingen av Libmeldy. Med "bialleliska mutationer som leder till sänkt ARSA-enzymaktivitet" avses mutationer som leder till partiellt eller totalt avbrott av ARSA-enzymaktiviteten med ansamling av sulfatider som följd. Dessa bialleliska mutationer utesluter de vanliga neutrala mutationer som beskrivs i samband med ARSA-pseudobristalleler.

Patient- och sjukdomsegenskaper

MLD-formerna (varianter) definierades genom närvaron av följande kriterier under den kliniska utvecklingen:

- Sent infantilt (Late Infantile, LI): åldern vid symtomdebut hos äldre syskon ≤ 30 månader och/eller 2 noll (0) mutanta ARSA-alleler och/eller perifer neuropati vid elektroneurografisk (ENG) studie.
- Tidigt juvenilt (Early Juvenile, EJ): åldern vid symtomdebut (hos patienten eller hos äldre syskon) mellan 30 månader och före 7 år, och/eller 1 noll (0) och 1 residual (R) mutant ARSA allel(er) och/eller perifer neuropati vid ENG-studie.

I ovanstående definition avser noll (0) eller residuala (R) alleler antingen kända eller nya mutationer.

Patientens symtomatiska status definierades som följer:

- Presymtomatisk: vid tiden för intagningen i de kliniska studierna hade LI- eller EJ-patienter ingen neurologisk nedsättning (sjukdomsrelaterade symtom), med eller utan sjukdomstecken som avslöjats genom instrumentunderstödda utvärderingar, dvs. elektroneurografisk studie (ENG) och magnetisk resonanstomografi (MR) av hjärnan.

Efter en analys av egenskaperna vid baslinjen hos presymtomatiska LI- och EJ-patienter som behandlades under det kliniska utvecklingsprogrammet förfinades definitionen av presymtomatisk status ytterligare för maximering av behandlingsnyttan.

Med beaktande av resultaten av denna analys bör behandling med Libmeldy av en presymtomatisk patient övervägas:

- För en patient med sjukdomens LI-form, som utan fördröjning kan stå utan stöd eller gå utan stöd, förknippad med onormala tecken vid en neurologisk utvärdering.
- För en patient med sjukdomens EJ-form, vid avsaknad av neurologiska tecken eller sjukdomssymtom som leder till kognitiv, motorisk eller beteendemässig funktionell nedsättning eller regression (underbyggt genom neurologisk undersökning, utvärdering av grovmotorik och/eller neuropsykologiska tester lämpliga för åldern).

- Tidigt symtomatisk: vid tiden för intagningen i de kliniska studierna uppfyllde tidigt symtomatiska EJ-patienter följande 2 kriterier: intelligenskvot (IQ) ≥ 70 och förmåga att gå utan stöd ≥ 10 steg.

Baserat på analysen av kliniskt relevant nytta för de motoriska och kognitiva funktionerna påvisades bara effekt hos patienter som behandlats före debuten av kognitiv försämring vid den tid då de fortfarande kunde gå utan stöd.

Med beaktande av dessa resultat bör behandling med Libmeldy av en patient med en tidigt symtomatisk EJ-form av sjukdomen övervägas:

- Om denna patient förmår gå utan stöd, vilket betyder att patientens GMFC-MLD-poäng är ≤ 1 , och
- om patientens kognitiva funktion inte har börjat försämrats, vilket betyder att patientens IQ är ≥ 85 .

Vid tiden för intagningen i de kliniska studierna var 20 av de 29 tidigt debuterande MLD-patienterna presymtomatiska och 9 tidigt symtomatiska, 16 hade diagnostiserats med LI MLD och 13 hade diagnostiserats med EJ MLD. Samtliga LI-studiepatienter och vissa EJ-patienter identifierades efter att ett äldre syskon hade utvecklat symtom och diagnostiserats med MLD, vilket ledde till att andra familjemedlemmar testades.

Tabell 4 Sammanfattning av demografiska karakteristika efter symptomatisk status vid tiden för genterapi och efter sjukdomssubtyp (integrerat effektset)

	Presymtomatiska patienter		Tidigt symptomatiska patienter	
	Sent infantil (Late Infantile) undergrupp (N=15)	Tidigt juvenil (Early Juvenile) undergrupp (N=5)	Sent infantil (Late Infantile) undergrupp (N=1)	Tidigt juvenil (Early Juvenile) undergrupp (N=8)
Kön, n (%)				
Kvinna	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Man	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Ålder vid GT, i månader				
Medianvärde	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

Benmärgsaspiration

Under den kliniska utvecklingen justerades volymen av insamlad benmärg för varje patient. Medianvärdet av insamlad benmärgsvolym var 35 ml/kg (intervall 15–56 ml/kg), utan några relaterade säkerhetshändelser.

Mobilisering och aferes

Samtliga (tio) patienter för vilka det beslutats att mobiliserat perifert blod skulle användas som källmaterial administrerades G-CSF (10–12,5 µg/kg/dag) under den kliniska utvecklingen för att mobilisera CD34⁺-celler före aferesförfarandet. Med början från dag 3 av G-CSF-administreringen gavs ännu ett mobiliseringsmedel, plerixafor, en gång om dagen (0,24 mg/kg, subkutant) om kliniskt indicerat, beroende på de vita blodkropparna och antalet CD34⁺-celler i patientens perifera blod. Aferes utfördes så snart antalet CD34⁺-celler hade nått en lämplig nivå, i enlighet med standardförfaranden.

Ett andra förfarande utfördes om målet för antalet insamlade CD34⁺-celler för att framställa Libmeldy och tillhandahålla reservtransplantatet inte uppnåddes med en enda aferes. För samtliga patienter insamlades minsta möjliga antal CD34⁺-celler för att framställa Libmeldy (8 x 10⁶ CD34⁺-celler/kg) med 1 cykel av mobilisering och 1 eller 2 afereser.

Förbehandlingskonditionering

Samtliga patienter fick systemisk konditionering med busulfan före behandling med Libmeldy.

Tretton patienter (45 procent) behandlades med en regim av submyeloablativ konditionering (SMAC), definierat som kumulativ mål-AUC på 67 200 µg*h/l. Sexton patienter (55 procent) behandlades med en regim av myeloablativ konditionering (MAC), definierat som kumulativ mål-AUC på 85 000 µg*h/l.

För regimen SMAC-konditionering fick patienterna totalt 14 doser av busulfan (enligt patientens vikt), i form av en 2-timmars intravenös infusion var 6:e timme från dag 4 till dag 1. Busulfans plasmanivåer övervakades genom serier av farmakokinetisk provtagning och justerades med en måldos-AUC på 4 800 µg*h/l (intervall: 4 200 till 5 600 µg*h/l), vilket motsvarar en förväntad total kumulativ AUC på 67 200 µg*h/l (intervall 58 800 till 78 400 µg*h/l). Den genomsnittliga, kumulativa AUC hos patienter

som fick en SMAC-regim var högre än förväntat men förblev inom målintervallet (geometriskt medelvärde 71 923,53 [95-procentigt KI: 68 751,04, 75 242,41]).

För MAC-konditioneringsregimen fick patienterna doser av busulfan baserade på kroppsyttans area i enlighet med patientålder (80 mg/m²/dos om ≤ 1 år; 120 mg/m²/dos om > 1 år) för totalt 4 doser, administrerade i form av en 3-timmars intravenös infusion var 20:e till 24:e timme från dag 4 till dag 1. Busulfans plasmanivåer övervakades genom serier av farmakokinetisk provtagning och justerades med en total kumulativ mål-AUC på 85 000 µg*h/l (intervall: 76 500 till 93 500 µg*h/l).

Vid undergruppsanalyser av konditioneringsregimen, dvs. jämförelse mellan undergrupperna av patienter som fick MAC och SMAC-regimen, framgick inga tydliga skillnader i nivån av transducerad cellimplantation eller i ARSA-enzymaktivitet (i totala PBMC och blodmärgsderiverade mononukleära blodkroppar). Vidare visades de två regimernas säkerhetsprofiler vara jämförbara.

Beslutet att använda MAC- eller SMAC-regimen för konditionering före behandling fattas därför av den behandlande läkaren själv, efter beaktande av patientens kliniska kännetecken såsom, men inte enbart, ålder, leverfunktion, prematuritet och trombofili.

Under den kliniska utvecklingen krävdes profylax mot både venocklusiv sjukdom (VOD) och tillhörande komplikationer i form av endotelskador i enlighet med institutionspraxis med ursodeoxicholsyra eller defibrotid.

Administrering av Libmeldy

Alla patienter (N=29) fick läkemedlet vid en genomsnittlig (min, max) celldos på 10,81 x 10⁶ (4,2, 25,9) CD34⁺-celler/kg i form av en intravenös infusion.

Integrerade effektresultat (N=29)

De koprimära effektmåten var:

- Grovmotorikmått (GMFM, Gross Motor Function Measure): En > 10 procent förbättring av den totala GMFM-poängen hos behandlade patienter, jämfört med GMFM-poängen i den åldersmatchade, obehandlade historiska MLD-kontrollpopulationen (dvs. TIGET-studie av naturlig sjukdomshistoria [NHx]), utvärderad år 2 efter behandling (se tabell 5), och
- ARSA-aktivitet: En signifikant (≥ 2 SD) ökning av ARSA-restaktivitet jämfört med värden före behandling, uppmätt i perifera mononukleära blodkroppar (PBMC) år 2 efter behandling (se Farmakodynamiska effekter, figur 1 och tabell 6).

Hos tidigt debuterande MLD-patienter som behandlades före debuten av akuta symtom sågs en normal motorisk utveckling, stabilisering eller fördröjning i progression av motorisk dysfunktion uppmätt genom GMFM-totalpoäng (%) (se tabell 5).

Med hjälp av en ANCOVA-modell justerad för ålder vid GMFM-bedömning och behandling låg medeldifferensen mellan behandlade presymtomatiska LI-patienter och åldersmatchade obehandlade LI-patienter från NHx-studien på 71,0 procent år 2 och 79,8 procent år 3. På motsvarande sätt låg medeldifferensen mellan behandlade presymtomatiska EJ-patienter och åldersmatchade obehandlade EJ-patienter på 52,4 procent år 2 och 74,9 procent år 3. Dessa behandlingsskillnader var statistiskt signifikanta (p ≤ 0,008) till fördel för Libmeldy.

Även om den inte var statistiskt signifikant noterades även en tydlig skillnad i GMFM-totalpoängen mellan behandlade tidigt symtomatiska EJ-patienter och åldersmatchade obehandlade EJ-patienter (28,7 procent år 2; p=0,350 och 43,9 procent år 3; p=0,054).

Tabell 5 GMFM-totalpoäng (%) år 2 och år 3 hos presymtomatiska och tidigt symtomatiska patienter (sent infantila och tidigt juvenila undergrupper) jämfört med åldersmatchade data över naturlig sjukdomshistoria (integrerat effektset).

	Justerade genomsnittliga GMFM-totalpoäng		Genomsnittlig behandlingsskillnad i GMFM-totalpoäng mellan behandlade patienter och åldersmatchade obehandlade patienter med naturlig sjukdomshistoria	
	Behandlade patienter	Obehandlade patienter med naturlig sjukdomshistoria		
Presymtomatiska patienter	Sent infantila (Late Infantile)			
	År 2 *	79,5 % (n=10)	8,4 % (n=8)	71,0 % (95 % KI: 60,4–81,7) ; p < 0,001
	År 3	82,6 % (n=9)	2,8 % (n=9)	79,8 % (95 % KI: 66,2–93,3) ; p < 0,001
	Tidigt juvenila (Early Juvenile)			
	År 2 *	96,7 % (n=4)	44,3 % (n=8)	52,4 % (95 % KI: 25,1–79,6); p=0,008
År 3	93,2 % (n=4)	18,2 % (n=9)	74,9 % (95 % KI: 50,8–99,1); p < 0,001	
Tidigt symtomatiska patienter	Tidigt juvenila (Early Juvenile)			
	År 2 *	60,7 % (n=6)	31,9 % (n=10)	28,7 % (95 % KI: -14,1–71,5) ; p=0,350
	År 3	59,8 % (n=6)	15,9 % (n=10)	43,9 % (95 % KI: 9,2–78,5); p=0,054

*Grovmotorikmätt två år efter behandling var ett koprimärt effektmått i den kliniska registreringsstudien. Obs! Analys av kovariansjustering för behandling och ålder. P-värdena härrör från ett tväsidigt 5-procentshypotestest med nollhypotes på 10 procents skillnad. KI: konfidensintervall; EJ: tidigt juvenila; GMFM: grovmotorikmätt; LI: sent infantila; MLD: metakromatisk leukodystrofi.

Försämring av grovmotorikfunktionen bedömdes från sjukdomsdebuten hos EJ-patienter som var tidigt symtomatiska vid tiden för genterapi. Fyra år efter sjukdomsdebuten låg den uppskattade andelen patienter som hade överlevt och bibehållit sin rörelseförmåga och förmåga att sitta utan stöd (GMFC-MLD-nivå 5 eller högre) på 62,5 procent i den behandlade gruppen jämfört med 26,3 procent i den obehandlade gruppen, vilket utgör fördröjd sjukdomsprogression efter behandling med Libmeldy.

En statistiskt signifikant ökning av ARSA-aktiviteten i PBMC sågs också år 2 efter behandling jämfört med baslinjen före behandling hos både presymtomatiska patienter (20,0 gånger högre; p < 0,001) och tidigt symtomatiska patienter (4,2 gånger högre; p=0,004) (se tabell 6).

Tabell 6 ARSA-aktivitet uppmätt i PBMC (geometriskt medelvärde) vid baslinjen och år 2 efter behandling av presymtomatiska och tidigt symtomatiska patienter (integrerat effektset).

	Geometriskt medelvärde (%CVb) ARSA-aktivitet i PBMC		Ökning från baslinje till år 2 *
	Baslinje	År 2	
Presymtomatiska	26,923 (6,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95 % KI: 9,0, 44,0) p < 0,001
Tidigt symtomatiska	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95 % KI: 1,6, 11,2) p=0,004

*Kvot av justerade medelvärden från en MMRM (Mixed Model Repeated Measures) av data på loggskalen, justerat för besök, baslinje, baslinje*besök, sjukdomssubtyp och sjukdomssubtyp*besök

Ett sekundärt effektmått av den integrerade effektanalysen var mätning av IQ över 55 efter behandling med Libmeldy, tröskeln för måttlig mental retardation (DSM-IV), med hjälp av neuropsykologiska

tester. Mätningar av intelligenskvot/utvecklingskvot (IQ/DQ), dvs. kognitiv och språklig förmåga, kompletterar GMFM-resultaten och ger ytterligare belägg för att de höga nivåerna av implantation och enzymatisk rekonstitution omsätts i relevanta behandlingseffekter inom viktiga symtomområden hos MLD-patienter.

I LI-undergruppen (samtliga presymtomatiska vid tiden för behandling utom en) hade 12 av 15 bedömda patienter tämligen konstant IQ/DQ inom normalintervallet (IQ/DQ-poäng på 100 +/- SD på 15) under hela uppföljningen. Samtliga utom 2 av dessa patienter (en presymtomatisk, en tidigt symtomatisk) förblev över tröskeln för svår psykisk funktionsnedsättning (IQ/DQ > 55) vid kronologiska åldrar vid vilka samtliga 14 obehandlade NHx-patienter med neuropsykologiska bedömningar uppvisade tecken på svår kognitiv funktionsnedsättning (dvs. IQ/DQ under 55 och nära 0).

Av de 10 överlevande EJ-patienterna uppvisade samtliga 4 presymtomatiska patienter och 4 av 6 tidigt symtomatiska patienter normal IQ/DQ under hela uppföljningen. Däremot uppvisade 11 av 12 NHx-patienter med neuropsykologiska bedömningar tecken på svår kognitiv funktionsnedsättning under uppföljning.

Vid tiden för den integrerade dataanalysen, dvs. vid en median uppföljningstid på 3 035 år efter behandling (intervall 0,99 till 7,51), hade ingen av de 16 patienterna avlidit i den behandlade LI-undergruppen, där samtliga var presymtomatiska vid tiden för behandling utom en (100 procent total överlevnad). Fyra presymtomatiska LI-patienter levde minst 6 år efter behandling och två presymtomatiska LI-patienter levde minst 7 år efter behandling. Som jämförelse hade 12 av 19 (63,2 procent) obehandlade LI-patienter i NHx-studien avlidit vid tiden för analysen.

Jämförbar total överlevnad sågs i de behandlade och obehandlade EJ-grupperna med en median uppföljningstid på 3,49 år efter behandling (intervall 0,64 till 6,55). En av fem (20 procent) EJ-patienter som behandlades i presymtomatiskt stadium avled på grund av cerebral ischemisk infarkt som inte bedömdes vara relaterad till Libmeldy. Två dödsfall inträffade bland de åtta (25,0 procent) EJ-patienter som behandlades i tidigt symtomatiskt stadium, båda på grund av sjukdomsprogression, som inte heller bedömdes vara relaterad till behandling med Libmeldy. På motsvarande sätt hade 3 av de 12 (25 procent) obehandlade EJ-patienterna i NHx-studien avlidit vid tiden för analysen.

I en känslighetsanalys för att identifiera kliniska faktorer som kunde ha påverkat nivån av behandlingsnytta med Libmeldy och optimera den rekommenderade användningen av behandlingen identifierades 4 behandlingssviker:

- En LI-patient upplevde debut av sjukdomsrelaterade symtom mellan screening och administrering av Libmeldy och ansågs vara symtomatisk vid tiden för behandling. Progressionen hos denna patient efter behandling var jämförbar med den hos obehandlade NHx-patienter både vad gäller kognitiv funktion och motorisk utveckling.

- Tre tidigt symtomatiska EJ-patienter som behandlades med Libmeldy uppvisade försämring av såväl motoriska som kognitiva funktioner jämförbart med vad som setts hos obehandlade NHx-patienter, och progression av sjukdomen ledde till att båda patienterna avled. Två av de tre patienterna uppvisade IQ < 85 (82 och 58) vid tiden för behandling. Två av de tre patienterna uppvisade försämring mellan screening och baslinjebedömningar (insättning av konditioneringsregim).

Studie 205756 (kryoförvarad kommersiell beredning)

Studie 205756 är en öppen, enarmad studie för utvärdering av den kryoförvarade (kommersiella) beredningen av Libmeldy vid behandling av presymtomatiska LI-patienter och presymtomatiska och tidigt symtomatiska EJ MLD-patienter. Det celldosintervall som användes för de första 9 patienterna i studie 205756 ($10,45\text{-}30,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg) ligger nära intervallet för de patienter som behandlades med läkemedlets färska (prövnings-) beredning ($4,2\text{-}25,9 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg).

Vid sista datumet för datainsamling hade 6 patienter behandlats (3 LI-, 3 EJ-patienter) varav samtliga var presymtomatiska vid tiden för behandling, med en median uppföljningstid efter behandling på 0,87 år (intervall: 0,0 till 1,47 år). Preliminära effektdata visar nivåer av implantation, antal vektorkopior, ARSA-aktivitet i PBMC och CSF vid olika tidpunkter efter genterapi inom det intervall som sågs i den integrerade dataanalysen hos patienter som behandlats med den färska beredningen av Libmeldy.

Enligt preliminära säkerhetsuppgifter tolererades Libmeldy väl. Den observerade säkerhetsprofilen i denna studie med den kryoförvarade beredningen är förenlig med den profil som fastställts hos patienter som behandlades med den färska beredningen vad gäller typ, tid för debut och frekvens av rapporterade biverkningar.

Pediatrik population

Libmeldy har studerats hos spädbarn och barn med ett åldersspann mellan 7,6 månader och 11,6 år. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet på att skicka in studieresultat för Libmeldy för den sent juvenila gruppen av den pediatrika populationen med metakromatisk leukodystrofi (dvs. MLD-patienter i åldern mellan 7 och under 17 år vid sjukdomsdebuten) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Libmeldy är en genterapiprodukt bestående av autologa celler som har genetiskt modifierats *ex vivo*. Libmeldys egenskaper är sådana att konventionella studier om farmakokinetik, upptag, metabolism och eliminering inte kan tillämpas. Libmeldys biodistribution studerades ändå, och distribution till hematopoietiska vävnader och sjukdomens målorgan (inräknat hjärnan) påvisades.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Libmeldys egenskaper är sådana att toxikologisk standardbedömning inte kunde tillämpas, och konventionella studier av mutagenicitet, karcinogenicitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet har inte utförts.

Libmeldys farmakologi, toxikologi och genotoxicitet utvärderades *in vitro* och *in vivo*.

Insättningsplatsanalys (ISA) av möss Lin-benmärgsceller och humana CD34⁺-celler som transducerats med ARSA LVV utfördes före och efter transplantation in i möss och uppvisade ingen berikning för införande i eller nära cancerrelaterade gener, eller klonal dominans. En lentiviral prototypvektor relaterad till ARSA LVV framkallade ingen *in vitro* transformation och ihållande tillväxt av transducerade möss Lin-benmärgsceller av vildtyp på grund av insertionstransformation. Lin-benmärgsceller från Cdkn2a^{-/-}-möss, en stam benägen att utveckla cancer utlöst av gamma-retroviral insertionsmutagenes, transducerad med samma lentivirala prototypvektor, uppvisade ingen genotoxisk potential efter transplantation till vildtypsmöss.

Studier av toxicitet och onkogenes (tumörigenicitet) genomfördes på musmodellen av MLD. Inga tecken på toxicitet på grund av överuttryck av ARSA och ingen onormal eller elakartad tillväxt av transplanterade celler eller hematopoietiska tumörer relaterade till insättningen av ARSA LVV observerades. Överuttryck av ARSA i humana HSPC och i ARSA Tg-möss försämrade inte aktiveringen av andra sulfataser beroende av sulfatasaktivatorn SUMF-1, påverkade inte transducerade cellers spridnings- och differentieringsförmåga och inducerade ingen toxicitet eller funktionell nedsättning i ARSA Tg-möss.

Ytterligare studier med humana CD34⁺-celler som transducerats med ARSA LVV administrerade till immundefekta, myeloblasterade möss påvisade ingen toxicitet, vektormobilisering eller närliggande transduktion av manliga könskörtlar.

Vid molekylär övervakning upptäcktes inga replikationskompetenta lentivirus (RCL).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dimetylsulfoxid
Natriumklorid
Humanalbumin

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

6 månader.

Efter upptining: högst 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Libmeldy infusionspåsar ska förvaras i flytande kväves ångfas (< -130 °C) tills läkemedlet är klart för upptining och administrering.

Förvara infusionspåsen/-påsarerna i metallbehållaren/-behållarna. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml infusionspåse/-påsar av etenvinylacetat (EVA) med två tillgängliga portar, förpackade i en EVA-skyddspåse placerad inuti metallbehållaren.

Libmeldy levereras från tillverkningsanläggningen till infusionskliniken i en kryobehållare som kan innehålla flera metallbehållare avsedda för en enda patient. Varje metallbehållare innehåller en infusionspåse med Libmeldy.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

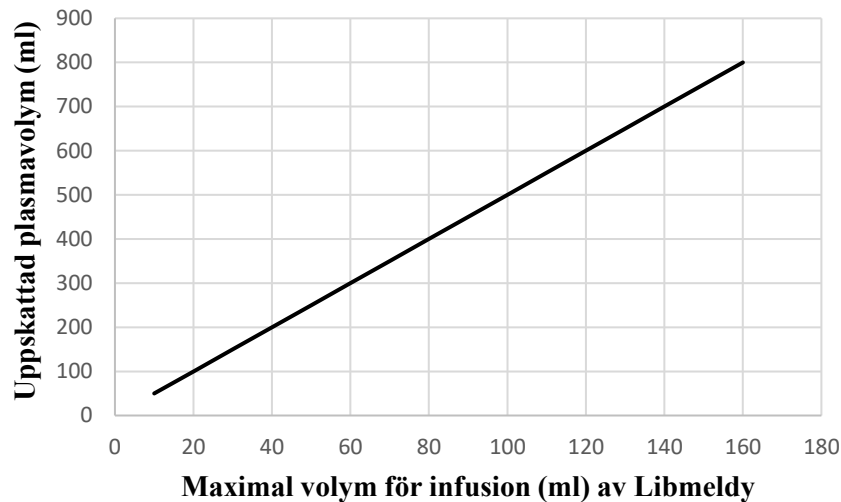
- Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana blodkroppar. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Libmeldy bör vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.
- Libmeldy måste alltid hålla <-130 °C, tills påsens innehåll tinas för infusion.

Beräkning av dosen som ska administreras

- I enlighet med doseringsinformationen i avsnitt 4.2 ska den dos som ska infunderas och det antal infusionspåsar som ska användas beräknas utifrån det totala antalet levererade CD34⁺-celler, som anges i satsinformationsbladet (dvs. ”levererad dos”, beräknad utifrån patientens vikt vid tiden för cellskörd). Dosen av Libmeldy för administrering ska även beräknas utifrån patientens vikt vid tiden för behandling och det faktum att alla använda påsar ska administreras i sin helhet.
- Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt. Om dosen av Libmeldy för infusion består av mer än en påse ska det före infusionen säkerställas att mängden läkemedel som ska infunderas är förenlig med den rekommenderade gränsen för DMSO, dvs. den totala mängden administrerad DMSO bör förbli < 1 procent av patientens uppskattade plasmavolym. Därför ska den maximala mängden Libmeldy för administrering förbli < 20 procent av patientens uppskattade plasmavolym.
- Följande diagram tillhandahålls som referens vid bestämningen av den maximala mängd Libmeldy som kan infunderas till en patient baserat på uppskattad plasmavolym.

Figur 2

Riktlinje om DMSO-säkerhetsgräns: den maximala mängden Libmeldy för administrering bör förbli < 20 procent av patientens uppskattade plasmavolym.



Förberedelse för infusion

- En patient kan ha flera infusionspåsar. Varje infusionspåse tillhandahålls inuti en skyddspåse, som ligger i en metallbehållare.
- Infusionspåsen/-påsar i skyddspåse ska förvaras inuti metallbehållaren/-behållarna i flytande kväves ångfas vid < -130 °C tills läkemedlet är klart för upptining och infusion.
- Kontrollera att alla infusionspåsar finns och bekräfta att utgångsdatumet inte har passerat för varje infusionspåse med hjälp av det medföljande satsinformationsbladet.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning ska finnas för spolning av slangen före infusionen, och för att spola infusionspåsen och slangen efter infusionen.

Kontroll före upptining

- Ta inte ut metallbehållaren ur kryoförvaringen och tina inte Libmeldy förrän patienten är redo för infusion. Tiden för upptining av infusionspåsen/-påsar som innehåller Libmeldy och infusionen bör samordnas. Bekräfta infusionstiden i förväg och justera starttiden för upptining så att behandlingen är tillgänglig för infusion när patienten är redo.
- Öppna metallbehållaren och inspektera skyddspåsen och infusionspåsen avseende eventuella skador före upptiningen. Om en infusionspåse är skadad ska lokala riktlinjer följas för hantering av avfall av material med ursprung från människa och Orchard Therapeutics ska omedelbart kontaktas.
- Innan Libmeldy tinas upp ska det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med personuppgifterna som anges på förpackningens etiketter och i det medföljande satsinformationsbladet. Libmeldy är endast avsett för autolog användning. Du ska inte tina upp eller infundera Libmeldy om informationen på den patientspecifika etiketten på infusionspåsen inte överensstämmer med den avsedda patienten.

Upptining

- Efter att du försiktigt tagit ut infusionspåsen ur metallbehållaren ska infusionspåsen tinas i sin förseglade skyddspåse vid 37 °C i en apparat för kontrollerad upptining tills ingen is längre syns i infusionspåsen.
- Efter slutförd upptining ska påsen omedelbart tas ut ur upptiningsapparaten.
- Öppna skyddspåsen försiktigt för att ta ut infusionspåsen, som ska förvaras vid rumstemperatur (20 °C–25 °C) fram till infusionen.
- Massera påsen försiktigt för att resuspendera cellerna. Infusionspåsens innehåll inspekteras avseende alla kvarvarande synliga, hopklumpade celler. Små klumpar av cellmaterial bör upplösas genom försiktig manuell blandning. Skaka inte påsen.
- Infusionspåsen ska inte tvättas, centrifugeras, provtas och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion.
- Libmeldy ska inte bestrålas eftersom bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.
- Om mer än en infusionspåse tillhandahålls för patientens behandlingsdos ska nästa påse först tinas upp efter att innehållet i den föregående påsen fullständigt infunderats.

Administrering

- Libmeldy ska ges som en intravenös infusion via en central venkateter, enligt sedvanlig procedur för administrering av cellterapeutiska produkter.
- Det rekommenderade administreringssetet består av ett blodtransfusionsset utrustat med ett filter på 200 µm.
- Varje påse ska infunderas genom gravitation inom 2 timmar efter upptining, inräknat alla avbrott under infusionen, för att bibehålla läkemedlets maximala viabilitet.
- Den högsta infusionshastigheten är 5 ml/kg/h, och innehållet i varje påse ska infunderas inom cirka 30 minuter.
- Om det behövs mer än en påse Libmeldy bör en enda påse läkemedel infunderas per timme.
- Patienter som inte tidigare exponerats för DMSO ska noga observeras. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syrgasmättnad) samt uppkomsten av alla symtom ska övervakas i upp till 3 timmar efter infusionen.
- Vid slutet av infusionen ska allt Libmeldy som finns kvar i infusionspåsen och alla tillhörande slangar spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas till patienten. Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

- Libmeldy innehåller genetiskt modifierade humana celler. Lokala riktlinjer ska följas för hantering av material med ursprung från människa avseende oanvänt läkemedel eller avfallsmaterial.
- Allt material som varit i kontakt med Libmeldy (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av material med ursprung från människa.

Oavsiktlig exponering

- All oavsiktlig exponering för Libmeldy måste undvikas. Lokala riktlinjer för hantering av material med ursprung från människa ska följas vid oavsiktlig exponering, i vilket kan ingå att tvätta förorenad hud och ta av förorenade kläder. Arbetsytor och material som eventuellt varit i kontakt med Libmeldy måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1493/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 17 december 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Libmeldy lanseras i varje enskild medlemsstat kommer innehavaren av godkännande för försäljning att komma överens om utbildningsprogrammets och det kontrollerade distributionsprogrammets innehåll och format med den nationella behöriga myndigheten. Utbildningsprogrammet och det kontrollerade distributionsprogrammet har som syfte att tillhandahålla information om säker användning av Libmeldy.

I varje medlemsstat där Libmeldy marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning se till att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, lämna ut och/eller använda Libmeldy har tillgång till/förser med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket för patienter.

Utbildningsmaterialet för läkare bör innehålla:

- Produktresumén
- Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal
- Vägledningen för hantering och administreringsätt

• Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande centrala delar:

- Varning för att behandling med Libmeldy kan medföra en teoretisk risk för insertionsmutagenes, som eventuellt kan leda till utveckling av malignitet. Alla patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på onkogen transformation, leukemi eller lymfom. De måste informeras om symtom och tecken på leukemi eller lymfom och omedelbart söka läkare om de utvecklar något av symtomen.
- Varning om fördröjd implantation av blodplättar och vägledning om dess hantering
- Varning om uppkomsten av anti-ARSA-antikroppar och vägledning om deras hantering
- Varning om den potentiella risken för utebliven implantation och nödvändigheten att kontrollera patienter
- Information om LongTERM-MLD-studien och vad den kommer att medföra
- Rekommendation om de viktiga frågor som ska diskuteras med patienterna och/eller vårdgivarna om Libmeldy:
 - Potentiella risker av en behandling med Libmeldy
 - Tecken på eventuell malignitet såsom leukemi/lymfom och vilken åtgärd som ska vidtas
 - Innehållet i vägledningen för patienten och föräldern/vårdgivaren
 - Nödvändigheten att bära med sig ett patientvarningskort och visa upp det för all hälso- och sjukvårdspersonal

- Vikten av regelbunden övervakning och långvarig uppföljning.
- Tillhandahållande av kontaktuppgifter för att rapportera alla misstänkta biverkningar och för att föra in det enskilda läkemedlets partinummer som står i patientvarningskortet.

• **Vägledningen för hantering och administreringsätt för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande centrala delar:

- Vägledning om att Libmeldy måste ges på en specialklinik med erfarenhet av hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)
- Instruktioner om försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av Libmeldy
- Instruktioner om hur man tar emot och förvarar Libmeldy
- Instruktioner om att kontrollera Libmeldy före administreringen
- Instruktioner om upptiningen av Libmeldy
- Tillhandahållande av kontaktuppgifter för att rapportera alla misstänkta biverkningar och för att föra in det enskilda läkemedlets partinummer som står i patientvarningskortet.

Informationspaketet för patienter bör innehålla:

- Bipacksedeln
- Vägledning för patienten och föräldern/vårdgivaren
- Patientvarningskortet.

• **Vägledningen för patienten och föräldern/vårdgivaren** ska innehålla följande centrala meddelanden:

- Varning om att kontrollera patienten avseende symtom på leukemi eller lymfom och att omedelbart kontakta specialistläkaren vid eventuella symtom på grund av en liten risk för att patienter kan utveckla leukemi eller lymfom. Specialistläkaren kommer att kontrollera patientens blod efter eventuella tecken på leukemi eller lymfom under de årliga rutinkontrollerna, som fortsätter efter behandlingen.
- Vägledning om att patienten eller deras förälder/vårdgivare måste bära med sig patientvarningskortet för att informera all behandlande hälso- och sjukvårdspersonal om att barnet har behandlats med Libmeldy.
- Vägledning om vikten av regelbunden övervakning och om att rapportera alla symtom eller farhågor till specialistläkaren som behandlar barnet.
- Information om LongTERM-MLD-studien och syftet med studien.
- Tillhandahållande av kontaktuppgifter för att rapportera eventuella biverkningar eller symtom hos patienten och vad ett läkemedel som är föremål för utökad övervakning (▼) innebär.
- **Patientvarningskortet** ska innehålla följande centrala meddelanden:
 - Yttrande om att patienten har behandlats med Libmeldy, med läkemedlets partinummer och behandlingsdatum för att säkerställa spårbarheten i enlighet med ”Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products” (EMA/149995/2008).
 - Den behandlande läkarens kontaktuppgifter.
 - Information om risken för falskt positiva svar från vissa kommersiella hivtester på grund av Libmeldy.
 - Yttrande om att patienten har behandlats med genterapi och inte bör ge blod, organ, vävnader eller celler.
 - Närmare uppgifter om rapporteringen av biverkningar och att Libmeldy är föremål för utökad övervakning▼.
 - Kontaktuppgifter där hälso- och sjukvårdspersonal kan få ytterligare information.

I varje medlemsstat där Libmeldy marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att det har införts ett system för att kontrollera dess distribution bortom den kontrollnivå

som garanteras genom rutinmässiga riskminimeringsåtgärder. Följande krav måste vara uppfyllda innan produkten förskrivs, tillverkas, lämnas ut och används:

Libmeldy finns bara tillgängligt genom specialkliniker som bemyndigats av innehavaren av godkännande för försäljning för att patientens celler och det tillverkade läkemedlet ska kunna spåras mellan det behandlande sjukhuset och tillverkningsanläggningen. Specialklinikerna kommer i tillämpliga fall att väljas i samarbete med nationella hälsomyndigheter. Hälso- och sjukvårdspersonalen kommer att genomgå utbildning i utbildningsmaterialet för läkare som del av klinikens kvalificeringsprocess.

•Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodag
För att närmare beskriva Libmeldys långvariga effekt och säkerhet för barn med sent infantila eller tidigt juvenila former av MLD ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten av en prospektiv studie baserad på data från ett register, i enlighet med ett avtalat protokoll.	Interimsrapporter ska lämnas in i enlighet med riskhanteringsplanen Slutlig studierapport: Mars 2046
Innehavaren av godkännande för försäljning ska vidta åtgärder för att minska den totala tiden från patientens screening till behandling så att den hamnar inom de intervall som sågs vid den kliniska utvecklingen (median 8,2 veckor; intervall 6–12,4 veckor). Minskning av den tid som behövs för produktens testning och frigivning bör ingå i dessa åtgärder.	Framstegsrapporter: Juni 2021, Juni 2022 Rapport om genomförandet av åtgärder: December 2022

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

METALLBEHÅLLARE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Libmeldy 2–10 x 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
atidarsagene autotemcel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för den humana arylsulfatas A-genen (ARSA).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även dimetylsulfoxid, humanalbumin och natriumklorid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

10–20 ml

Se satsinformationsbladet för antalet infusionspåsar och CD34⁺-celler per påse för denna patient.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Hållbarhet efter upptining: 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras fryst (< -130 °C). Förvara infusionspåsen i metallbehållaren tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Ta inte bort skyddspåsens försegling förrän läkemedlet tinats upp. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med de lokala riktlinjerna för hantering av avfall av material med ursprung från människa.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1493/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Efternamn:
Förnamn:
Födelsedatum:
DIN:
COI ID:
Lot:
Påsens ID:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN MELLANLIGGANDE FÖRPACKNINGEN
SKYDDSPÅSE

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
atidarsagene autotemcel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för den humana arylsulfatas A-genen (ARSA).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även dimetylsulfoxid, humanalbumin och natriumklorid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion
10–20 ml

Se satsinformationsbladet för antalet infusionspåsar och CD34⁺-celler per påse för denna patient.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:
Hållbarhet efter upptining: 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras fryst (< -130 °C). Förvara infusionspåsen i metallbehållaren tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Ta inte bort skyddspåsens försegling förrän efter upptiningen. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med de lokala riktlinjerna för hantering av avfall av material med ursprung från människa.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1493/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Efternamn:
Förnamn:
Födelsedatum:
DIN:
COI ID:
Lot:
Påsens ID:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Libmeldy 2–10 x 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
atidarsagene autotemcel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Efternamn:
Förnamn:
Födelsedatum:
DIN:
COI ID:
Lot:
Påsens ID:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10–20 ml celldispersion per påse.

Se satsinformationsbladet för antalet infusionspåsar och CD34⁺-celler per påse för denna patient.

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

**UPPGIFTER SOM SKA STÅ PÅ DET SATSINFORMATIONSBLAD SOM MEDFÖLJER
VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
atidarsagene autotemcel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för den humana arylsulfatas A-genen (ARSA).

3. DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

PATIENTINFORMATION

Namn (efternamn, förnamn):
Födelsedatum (DD-MMM-ÅÅÅÅ):
Vikt vid första insamling (kg):
DIN:
COI ID:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER
PER ENHET OCH UTGÅNGSDATUM**

INFORMATION OM LEVERERAD(E) PARTI/PARTIER

Följande parti/partier ingår i leveransen:

Partinummer	Cellkälla (benmärg eller mobiliserat perifert blod)	Påsens ID	Volym av infusionsvätska, dispersion (ml)	Styrka (x10 ⁶ celler/ml)	Totalt antal CD34 ⁺ - celler (x10 ⁶)	Utgångsdatum (DD-MMM-ÅÅÅÅ)

Totalt antal påsar:

Totalt antal CD34⁺-celler (x10⁶):

5. LÄKEMEDELSDOS

Den *levererade dosen* (beräknad utifrån patientens vikt vid tiden för cellskörd) är:
_____ $\times 10^6$ CD34⁺-celler/kg.

Den lägsta rekommenderade dosen av Libmeldy för administrering är 3×10^6 CD34⁺-celler/kg. I kliniska studier har doser på upp till 30×10^6 CD34-celler/kg administrerats.

Den *dos som ska infunderas* ska fastställas av den behandlande läkaren utifrån antalet levererade CD34⁺-celler, patientens vikt vid tiden för behandling och det faktum att alla påsar som ges ska administreras i sin helhet.

Om det behövs mer än en påse Libmeldy ska det före infusionen säkerställas att mängden läkemedel som ska infunderas är förenlig med den rekommenderade *gränsen för DMSO*, dvs. den totala mängden administrerad DMSO bör förbli < 1 procent av patientens uppskattade plasmavolym. Den maximala mängden Libmeldy för administrering ska därför förbli < 20 procent av patientens uppskattade plasmavolym.

6. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

SPARA DETTA DOKUMENT OCH VAR BEREDD ATT HA DET TILLGÄNGLIGT VID TIDPUNKTEN FÖR INFUSION MED LIBMELDY

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för autolog användning.

7. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

INSTRUKTIONER FÖR FÖRVARING OCH ANVÄNDNING

Förvaras och transporteras fryst (< -130 °C). Förvara infusionspåsen i metallbehållaren tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Ta inte bort skyddspåsens försegling förrän läkemedlet tinats upp. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

Hållbarhet: 6 månader vid < -130 °C. Hållbarhet efter upptining: 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C).

8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med de lokala riktlinjerna för hantering av avfall av material med ursprung från människa.

9. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

10. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1493/001

B. BIPACKSEDEL

bipacksedel: Information till patienten eller vårdgivaren

Libmeldy 2–10× 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion atidarsagene autotemcel

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till ditt barns läkare eller sjuksköterska.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Ditt barns läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig ett patientkort som innehåller viktig information om ditt barns behandling med Libmeldy. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.
- Bär alltid med dig patientvarningskortet och visa upp det för läkaren eller sjuksköterskan när ditt barn träffar dem eller om ditt barn kommer till sjukhuset.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Libmeldy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn får Libmeldy
3. Hur Libmeldy framställs och ges
4. Eventuella biverkningar
Biverkningar av konditioneringsläkemedlet
Biverkningar av Libmeldy
5. Hur Libmeldy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Libmeldy är och vad det används för

Vad Libmeldy är

Libmeldy är en typ av läkemedel som kallas **genterapi**. Det framställs särskilt för ditt barn, från ditt barns egen benmärg eller egna blodkroppar.

Vad Libmeldy används för

Libmeldy används för att behandla ett svårt tillstånd som kallas metakromatisk leukodystrofi (MLD)

- hos barn med ”seninfantil” eller ”tidig juvenil” form av sjukdomen som ännu inte utvecklat några tecken eller symtom,
- hos barn med ”tidig juvenil” form av sjukdomen som har börjat utveckla symtom men vars symtom ännu inte försämras snabbt.

Personer som har MLD har ett fel i den gen som framställer ett enzym som kallas arylsulfatas A (ARSA). Detta leder till att ämnen som kallas *sulfatider* ansamlas i hjärnan och nervsystemet, vilket medför skador på nervsystemet. Detta gör att fysiska färdigheter och senare den mentala förmågan stegvis går förlorad, och att personen slutligen dör.

Hur verkar Libmeldy?

Celler som kallas *stamceller* samlas in från ditt barns benmärg eller blod. Dessa förändras sedan i ett labb genom att en fungerande gen förs in för att framställa ARSA. När ditt barn får Libmeldy, som

består av dessa modifierade celler, kommer cellerna att börja framställa ARSA för att bryta ned sulfatiderna i nervcellerna och i andra celler i ditt barns kropp. Detta förväntas göra att sjukdomen utvecklas långsammare och att ditt barns livskvalitet förbättras.

Libmeldy ges genom dropp (*infusion*) i en ven (*intravenöst*). Mer information om vad som sker före och under behandlingen finns i avsnitt 3, *Hur Libmeldy ges*.

Prata med barnets läkare om du har några frågor om hur Libmeldy verkar eller varför detta läkemedel har förskrivits till ditt barn.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn får Libmeldy

Ditt barn får inte ges Libmeldy

- om ditt barn är allergiskt mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Be din läkare om råd om du tror att ditt barn kan vara allergiskt.
- om ditt barn tidigare fått genterapi framställd av hans/hennes blodstamceller,
- om ditt barn är allergiskt mot – eller om läkaren tror att han/hon skulle få oacceptabla biverkningar av – något innehållsämne i de läkemedel ditt barn kommer att få före behandlingen med Libmeldy (se avsnitt 3).

Varningar och försiktighet

- Information om cellbaserade läkemedel, såsom Libmeldy, måste sparas i 30 år på sjukhuset. Information om barnets namn och numret på den tillverkningsavsats av Libmeldy som barnet fått kommer att sparas.
- Libmeldy framställs från ditt barns egna stamceller och ska bara ges till ditt barn.

Inför behandling med Libmeldy

- Läkaren kommer att göra en utvärdering av ditt barn för att bekräfta att han/hon har MLD och för att bedöma symtom och effekter av sjukdomen innan beslut fattas om att använda Libmeldy. Ditt barn kanske inte visar några fysiska tecken på sjukdomen vid tiden för den första utvärderingen. Om ditt barns MLD har utvecklats och försämrats innan behandlingen inleds kan läkaren bedöma att barnets sjukdom snabbt försämras. I dessa fall kan det vara så att ditt barn inte får någon nytta av behandlingen, och läkaren kan besluta att inte ge Libmeldy.
- Ditt barn kan komma att få läkemedel som kallas **mobiliseringsläkemedel** och **konditioneringsläkemedel** (se avsnitt 3 och 4 för mer information om dessa läkemedel och eventuella biverkningar).
- Centrala venkatetrar är tunna, böjliga slangar som en läkare för in i en stor ven för att nå ditt barns blodflöde. Riskerna med dessa katetrar är infektioner och bildning av blodproppar. Läkaren och sjuksköterskan kommer att noga följa ditt barn för att se om det uppstår några komplikationer med den centrala venkatetern.
- Libmeldy testas för att kontrollera att det är fritt från smittämnen innan det ges till ditt barn. Det finns en liten infektionsrisk. Ditt barns läkare och sjuksköterskor kommer att kontrollera ditt barn under hela infusionen för att kontrollera tecken på infektion och behandla ditt barn vid behov.
- Läkaren kommer att kontrollera ditt barns sköldkörtel. Sköldkörteln sitter i halsen och framställer hormoner som är viktiga för att kroppen ska fungera normalt. Ditt barn kommer vid behov också att kontrolleras efter behandlingen.

Efter behandling med Libmeldy

- Efter behandlingen kan man be ditt barn att delta i en **uppföljningsstudie** i upp till 15 år som utförs för att bättre förstå de långvariga effekterna av Libmeldy.
- Om ditt barn behöver en blodtransfusion inom de första 3 månaderna efter att han/hon fått Libmeldy ska blodprodukterna bestrålas. Detta innebär att man minskar antalet vita blodkroppar, s.k. lymfocyter, för att minimera risken för en reaktion mot transfusionen. Läkaren kommer att kontrollera ditt barn avseende eventuella reaktioner på transfusionen.
- Ditt barns blodkroppsantal kommer att vara lågt under en tid efter behandling med Libmeldy. Detta påverkar de infektionsbekämpande blodkropparna som kallas neutrofiler, som kan mätas genom ett vanligt blodprov. Om ditt barns neutrofilantal fortsätter att vara lågt efter 60 dagar innebär det att de nya stamcellerna inte fäster. I så fall kan ditt barns läkare besluta att föra tillbaka de tidigare insamlade reservcellerna till ditt barn (se avsnitt 3). Den fungerande ARSA-genen finns inte i dessa reservceller, och de kommer inte att producera ARSA-enzymet.
- Efter att ditt barn har fått konditioneringsläkemedlet kan det ha ett sänkt antal blodplättar i blodet. Detta betyder att ditt barns blod kanske inte kan levra sig normalt och att det finns en risk för att barnet lättare blöder en tid efter behandlingen. Läkaren kommer att kontrollera ditt barns blodplättar genom vanliga blodprov och behandla ditt barn vid behov. I detta kan ingå en transfusion av blodplättar för att hjälpa till att höja antalet blodplättar.
- Metabolisk acidosis kan uppstå. Det är ett tillstånd där nivån av syra i blodet stiger. Det kan finnas många orsaker till detta, och tillståndet är vanligare hos patienter med MLD. I symtomen på metabolisk acidosis ingår andfäddhet, snabb andning, illamående och kräkningar. Läkaren kommer att övervaka ditt barn avseende tecken och symtom på metabolisk acidosis.
- Att föra in en ny gen i stamcellerna skulle teoretiskt sett kunna orsaka blodcancer (leukemi och lymfom). Efter behandlingen kommer läkaren att kontrollera ditt barn för att upptäcka eventuella tecken på leukemi eller lymfom.
- Under de kliniska studierna utvecklade vissa patienter antikroppar mot ARSA-enzymet, s.k. anti-ARSA-antikroppar (se biverkningar av Libmeldy i avsnitt 4). Dessa försvann av sig själva eller efter behandling med anpassade läkemedel. Läkaren kommer att kontrollera ditt barns blod avseende anti-ARSA-antikroppar och behandla vid behov.
- Efter att ditt barn har fått Libmeldy kommer han/hon att övervakas genom regelbundna blodprov. Detta kan innefatta mätning av antikroppar, s.k. immunglobuliner, i barnets blod. Om deras nivå är låg kan ditt barn behöva behandling för att ersätta dessa immunglobuliner. Ditt barns läkare kommer vid behov att diskutera detta med dig.
- Libmeldy tillverkas med hjälp av delar av hiv-virus, som har ändrats så att det inte kan orsaka en infektion. Det ändrade viruset används för att föra in ARSA-genen i ditt barns stamceller. Även om ditt barn inte kan få hiv av detta läkemedel, så kommer Libmeldy i ditt barns blod att orsaka ett falskt positivt hivtestresultat med vissa tester (s.k. PCR-baserade tester) som känner igen en del av hivviruset som används för att framställa Libmeldy. Kontakta ditt barns läkare eller sjuksköterska om ditt barn testats positivt för hiv efter behandling med Libmeldy.
- Efter behandling med Libmeldy kommer inte ditt barn att kunna donera blod, organ eller vävnader. Anledningen är att Libmeldy är en genterapiprodukt.

Innan ditt barn får Libmeldy kommer läkaren att

- kontrollera ditt barns lungor, hjärta, njurar, lever och blodtryck,
- leta efter tecken på infektion; infektioner kommer att behandlas innan ditt barn får Libmeldy,

- kontrollera om ditt barn har infektion med hepatit B, hepatit C, humant T-lymfotropt virus (HTLV), hiv eller mykoplasma,
- ta reda på om ditt barn har vaccinerats de senaste 6 veckorna eller om en vaccination är inplanerad för de närmaste månaderna.

När behandling med Libmeldy inte kan slutföras

Innan ditt barn får Libmeldy kommer det att ges ett konditioneringsläkemedel för att slå ut celler i benmärgen.

Om Libmeldy inte kan ges efter att ditt barn fått konditioneringsläkemedlet, eller om de modifierade stamcellerna inte fäster i ditt barns kropp kan läkaren besluta att föra tillbaka de tidigare insamlade reservcellerna till ditt barn genom infusion (se även avsnitt 3, *Hur Libmeldy ges*). Den fungerande, tillförda ARSA-genen finns inte i reservcellerna, som inte kommer att producera ARSA-enzymet. För att få mer information bör du kontakta ditt barns läkare.

Andra läkemedel och Libmeldy

Tala om för din läkare om barnet tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

- Ditt barn ska inte ta några **läkemedel mot hivinfektion** under minst en månad från det att ditt barn fick mobiliseringsläkemedlet eller gav ett benmärgsprov, till minst 7 dagar efter infusionen med Libmeldy (se även avsnitt 3, *Hur Libmeldy framställs och ges*).
- Ditt barn får inte ges vacciner som kallas **levande vacciner** under 6 veckor från det att ditt barn fick mobiliseringsläkemedlet för att förbereda behandling med Libmeldy, eller efter behandlingen under den tid ditt barns immunsystem (kroppens försvar) håller på att återhämta sig.

Körförmåga och användning av maskiner

Libmeldy har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mobiliserings- och konditioneringsläkemedlet kan dock ge upphov till yrsel och trötthet.

Libmeldy innehåller natrium och dimetylsulfoxid (DMSO)

Detta läkemedel innehåller 35–560 mg natrium (huvudingrediens i kok-/bordssalt) i varje dos. Detta motsvarar 2-28 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

Om ditt barn inte tidigare kommit i kontakt med DMSO (ett ämne som används för att förvara frysta celler) bör läkaren eller sjuksköterskan noga följa ditt barn avseende reaktioner under infusionen och en gång i timmen, under 3 timmar, efter infusionen.

3. Hur Libmeldy framställs och ges

Eftersom Libmeldy framställs från ditt barns egna stamceller kommer ditt barns benmärg eller blod att samlas in för att förbereda läkemedlet cirka 2 månader före behandlingen. Benmärg kan samlas in från ditt barns höftben och blod kan tas från en ven. Rådfråga din läkare för mer information.

Om stamceller samlas in från ditt barns benmärg:

- Läkemedel kommer att ges för att hjälpa ditt barn att slappna av och lindra smärta eller för att söva det före ingreppet. Läkaren kommer att samla in ditt barns benmärg med hjälp av en särskild spruta.

Om stamceller samlas in från ditt barns blod:

- Ditt barn kommer först att få ett mobiliseringsläkemedel för att förflytta blodstamceller från barnets benmärg ut i blodomloppet.
- Blodstamcellerna kan sedan samlas in med hjälp av en maskin som separerar blodet (*aferesmaskin*). Det kan ta mer än en dag att samla in tillräckligt med blodstamceller för att framställa Libmeldy.

De insamlade stamcellerna från benmärgen eller blodet kommer att indelas i följande:

- **Reservprovet**, som kommer att frysas ned och förvaras, som ska ges till ditt barn i form av reservceller om Libmeldy inte kan ges eller inte verkar (se ”När behandling med Libmeldy inte kan slutföras” i avsnitt 2).
- **Behandlingsprovet**, som kommer att skickas iväg för att framställa Libmeldy, genom att en fungerande kopia av ARSA-genen förs in i stamcellerna i provet.

Hur ditt barn får Libmeldy

- Ditt barn kommer att få Libmeldy i en specialistklinik, av läkare som utbildats i att använda denna typ av läkemedel.
- Läkaren kommer att kontrollera att samtliga infusionspåsar med Libmeldy är framställda från ditt barns eget prov.
- Libmeldy är en engångsbehandling. Det kommer inte att ges till ditt barn en gång till.

När	Vad händer	Varför
Cirka 2 månader före infusionen med Libmeldy	Mobiliseringsläkemedel ges om Libmeldy framställs från blodstamceller	För att förflytta blodstamcellerna från ditt barns benmärg ut i blodomloppet.
Cirka 2 månader före infusionen med Libmeldy	Blod eller benmärg samlas in	För att framställa Libmeldy och vid behov fungera som reservceller.
5 dagar före infusionen med Libmeldy	Ett konditioneringsläkemedel ges under 3–4 dagar på sjukhus	För att förbereda ditt barns benmärg för behandling genom att slå ut celler i benmärgen så att de kan ersättas med de modifierade cellerna i Libmeldy.
15 till 30 minuter före infusionen med Libmeldy	Ett läkemedel som kallas antihistamin kan ges	För att förebygga att en allergisk reaktion mot infusionen uppstår.
Början av infusionen med Libmeldy	Libmeldy ges genom dropp (infusion) i en ven. Detta kommer att utföras på ett sjukhus och tar omkring 30 minuter för varje infusionspåse. Antalet påsar kommer att variera efter patienten.	För att tillföra stamceller som innehåller ARSA-genen till ditt barns benmärg.
Efter infusionen med Libmeldy	Ditt barn kommer att stanna kvar på sjukhuset i cirka 4–12 veckor	För att ditt barn ska återhämta sig och behandlingen övervakas för att se om den verkar och hjälpa till om biverkningar uppstår tills läkaren beslutar att ditt barn tryggt kan lämna sjukhuset.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar är förknippade med konditioneringsläkemedlet som används för att förbereda ditt barns benmärg inför behandling med Libmeldy.

Tala med ditt barns läkare om biverkningar av konditioneringsläkemedlet. Du kan också läsa bipacksedeln till detta läkemedel.

Biverkningar av konditioneringsläkemedlet

➔ **Berätta genast för din läkare eller sjuksköterska** om ditt barn får något av följande biverkningar efter att det fått konditioneringsläkemedlet. De uppstår vanligtvis mellan de första dagarna och flera veckor efter att konditioneringsläkemedlet getts, men kan också utvecklas mycket senare.

Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 användare)

- blodprov som visar på ett lågt antal vita blodkroppar med eller utan feber
- metabolisk acidosis, ett tillstånd med förhöjda nivåer av syra i blodet
- inflammation och sår i munnen och på läpparna
- kräkningar
- förstörd lever
- smärta i högra övre bukområdet (magen) under revbenen, gulfärgning av ögon eller hud, snabb viktökning, svullnad i armarna, benen och buken, och svårighet att andas. Detta kan vara tecken på en allvarlig leversjukdom som kallas *venooclusiv sjukdom*
- förlorad eller nedsatt äggstocksfunction

Vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer)

- onormala blödningar eller blåmärken – kan orsakas av låga nivåer av blodplättar, vilket minskar blodets förmåga att levera sig.
- infektioner som kan få ditt barn att känna sig varm (febrig), frusen eller svettig
- lunginflammation
- infektioner i de urinutsöndrande organen (såsom urinblåsan och urinvägarna)
- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*)
- överskott av vätska i kroppen
- ansamling av vätska i buken
- sömnsvårigheter
- huvudvärk
- näsblod
- smärta i munnen och halsen
- diarré
- blödning i magtarmkanalen
- illamående
- ökade leverenzymmer (transaminaser och aminotransferaser) som ses i blodprov
- kliande hud
- ryggsmärta
- smärta i skelettet
- minskad urinproduktion
- feber
- positivt test för aspergillus (lungsjukdom orsakad av svampangrepp)

Biverkningar av Libmeldy

Följande biverkningar har rapporterats med Libmeldy.

Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer)

- positivt test för antikroppar mot ARSA. Antikroppar är kroppens naturliga försvar mot allt den uppfattar som främmande.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Libmeldy ska förvaras

Denna information är endast avsedd för läkare.

Eftersom detta läkemedel ska ges på sjukhus, ansvarar sjukhuset för korrekt förvaring av läkemedlet före och under användningen, liksom för korrekt destruktion av läkemedlet.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterförpackningen och infusionspåsen efter ”Utg.dat.”.

Detta läkemedel får inte användas om infusionspåsen har skadats eller läcker.

Förvaras vid $< -130\text{ °C}$ i upp till 6 månader. Tina inte upp läkemedlet förrän det är klart att användas. Efter att läkemedlet tinats upp, förvara vid rumstemperatur (20 °C – 25 °C) och använd inom 2 timmar. Får ej frysas ned på nytt.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana celler. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med de lokala riktlinjerna för hantering av material med ursprung från människa.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Libmeldy utgörs av ditt barns egna stamceller som innehåller fungerande kopior av ARSA-genen. Koncentrationen per påse är $2\text{--}10 \times 10^6$ celler per milliliter.

Övriga innehållsämnen är en lösning som används för att bevara frysta celler samt natriumklorid (se avsnitt 2, *Libmeldy innehåller natrium*).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Libmeldy är en klar till lätt grumlig, färglös till gul eller rosa dispersion av celler som levereras i en eller flera genomskinliga infusionspåsar, enskilt förpackade i en skyddspåse som ligger i en metallbehållare.

Ditt barns namn och födelsedatum, samt kodad information som identifierar ditt barn som patient, finns tryckta på varje infusionspåse och varje metallbehållare.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det är viktigt att du läser hela beskrivningen av detta förfarande innan Libmeldy administreras.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

- Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana blodkroppar. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Libmeldy bör vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.
- Libmeldy måste alltid hålla <-130 °C, tills påsens innehåll tinats för infusion.

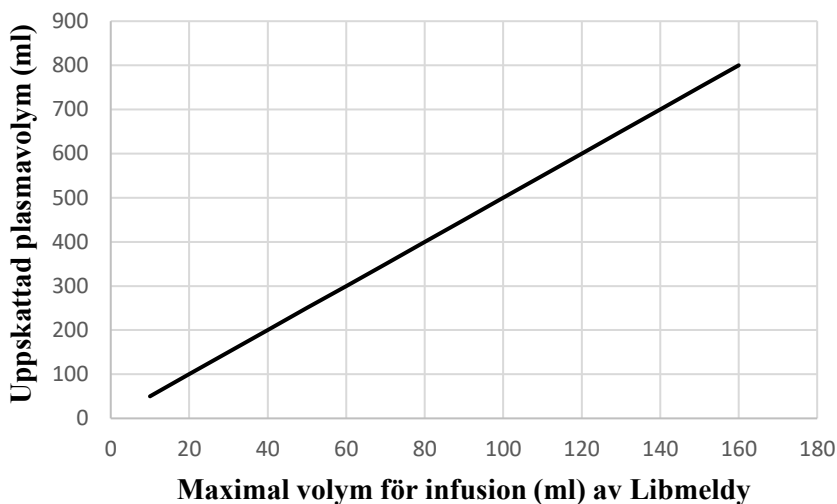
Beräkning av dosen som ska administreras

- Den dos som ska infunderas och det antal infusionspåsar med Libmeldy som ska användas beräknas utifrån det totala antalet levererade CD34⁺-celler, som anges i satsinformationsbladet (dvs. ”levererad dos”, beräknad utifrån patientens vikt vid tiden för cellskörd). Dosen av Libmeldy för administrering ska även beräknas utifrån patientens vikt vid tiden för behandling och det faktum att alla använda påsar ska administreras i sin helhet.
- Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt. Om dosen av Libmeldy för infusion består av mer än en påse ska det före infusionen säkerställas att mängden läkemedel som ska infunderas är förenlig med den rekommenderade gränsen för DMSO, dvs. den totala mängden administrerad DMSO bör förbli < 1 procent av patientens uppskattade

plasmavolym. Därför ska den maximala mängden Libmeldy för administrering förbli < 20 procent av patientens uppskattade plasmavolym.

- Följande diagram tillhandahålls som referens vid bestämningen av den maximala mängd Libmeldy som kan infunderas till en patient baserat på uppskattad plasmavolym.

Riktlinje om DMSO-säkerhetsgräns: den maximala mängden Libmeldy för administrering bör förbli < 20 procent av patientens uppskattade plasmavolym.



Förberedelse för infusion

- En patient kan ha flera infusionspåsar. Varje infusionspåse tillhandahålls inuti en skyddspåse, som ligger i en metallbehållare.
- Infusionspåsen/-påsarerna i skyddspåse ska förvaras inuti metallbehållaren/-behållarna i flytande kväves ångfas vid < -130 °C tills läkemedlet är klart för upptining och infusion.
- Kontrollera att alla infusionspåsar finns och bekräfta att utgångsdatumet inte har passerat för varje infusionspåse med hjälp av det medföljande satsinformationsbladet.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning ska finnas för spolning av i slangen före infusionen, och för att spola infusionspåsen och slangen efter infusionen.

Kontroll före upptining

- Ta inte ut metallbehållaren ur kryoförvaringen och tina inte Libmeldy förrän patienten är redo för infusion. Tiden för upptining av infusionspåsen/-påsarerna som innehåller Libmeldy och infusionen bör samordnas. Bekräfta infusionstiden i förväg och justera starttiden för upptining så att Libmeldy är tillgängligt för infusion när mottagaren är redo.
- Öppna metallbehållaren och inspektera skyddspåsen och infusionspåsen avseende eventuella skador före upptiningen. Om en infusionspåse är skadad ska lokala riktlinjer följas för hantering av avfall av material med ursprung från människa och Orchard Therapeutics omedelbart kontaktas.
- Innan Libmeldy tinas upp ska det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med personuppgifterna som anges på förpackningens etiketter och i det medföljande satsinformationsbladet. Libmeldy är endast avsett för autolog användning. Du ska inte tina upp eller infundera Libmeldy om informationen på den patientspecifika etiketten på infusionspåsen inte överensstämmer med den avsedda patienten.

Upptining

- Efter att du försiktigt tagit ut infusionspåsen ur metallbehållaren ska infusionspåsen tinas i sin förseglade skyddspåse vid 37 °C i en apparat för kontrollerad upptining tills ingen is längre syns i infusionspåsen.
- Efter slutförd upptining ska påsen omedelbart tas ut ur upptiningsapparaten.
- Öppna skyddspåsen försiktigt för att ta ut infusionspåsen, som ska förvaras vid rumstemperatur (20 °C–25 °C) fram till infusionen.
- Massera påsen försiktigt för att resuspendera cellerna. Infusionspåsens innehåll inspekteras avseende alla kvarvarande synliga, hopklumpade celler. Små klumpar av cellmaterial bör upplösas genom försiktig manuell blandning. Skaka inte påsen.
- Infusionspåsen ska inte tvättas, centrifugeras, provtas och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion.
- Libmeldy ska inte bestrålas eftersom bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.
- Om mer än en infusionspåse tillhandahålls för patientens behandlingsdos ska nästa påse först tinas upp efter att innehållet i den föregående påsen fullständigt infunderats.

Administrering

- Libmeldy ska ges som en intravenös infusion via en central venkateter, enligt sedvanlig procedur för administrering av cellterapeutiska produkter.
- Det rekommenderade administreringssetet består av ett blodtransfusionsset utrustat med ett filter på 200 µm.
- Varje påse ska infunderas genom gravitation inom 2 timmar efter upptining, inräknat alla avbrott under infusionen, för att bibehålla läkemedlets maximala viabilitet.
- Den högsta infusionshastigheten är 5 ml/kg/h, och innehållet i varje påse ska infunderas inom cirka 30 minuter.
- Om det behövs mer än en påse Libmeldy bör en enda påse läkemedel infunderas per timme.
- Patienter som inte tidigare exponerats för DMSO ska noga observeras. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syrgasmättnad) samt uppkomsten av alla symtom ska övervakas i upp till 3 timmar efter infusionen.
- Vid slutet av infusionen ska allt Libmeldy som finns kvar i infusionspåsen och alla tillhörande slangar spolras med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas till patienten. Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

- Libmeldy innehåller genetiskt modifierade humana celler. Lokala riktlinjer ska följas för hantering av material med ursprung från människa avseende oanvänt läkemedel eller avfallsmaterial.
- Allt material som varit i kontakt med Libmeldy (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av material med ursprung från människa.

Oavsiktlig exponering

- All oavsiktlig exponering för Libmeldy måste undvikas. Lokala riktlinjer för hantering av material med ursprung från människa ska följas vid oavsiktlig exponering, i vilket kan ingå att tvätta förorenad hud och ta av förorenade kläder. Arbetsytor och material som eventuellt varit i kontakt med Libmeldy måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.