

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> células/ml dispersión para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 2.1 Descripción general

Libmeldy (atidarsagén autotemcel) es una población enriquecida con células CD34<sup>+</sup> autólogas modificadas genéticamente compuesta por células madre hematopoyéticas (CMH) transducidas *ex vivo* con un vector lentivírico que expresa el gen de la arilsulfatasa A humana (ARSA).

### 2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa de perfusión de Libmeldy específica del paciente contiene atidarsagén autotemcel a una concentración dependiente del lote de células CD34<sup>+</sup> autólogas modificadas genéticamente enriquecidas.

El medicamento se acondiciona en una o más bolsas de perfusión que contienen una dispersión de 2-10 x 10<sup>6</sup> células/ml de población de células CD34<sup>+</sup> enriquecidas viables, suspendidas en una solución de crioconservante.

Cada bolsa de perfusión contiene de 10 a 20 ml de Libmeldy.

La información cuantitativa del medicamento, incluido el número de bolsas de perfusión (ver sección 6) a administrar, se presenta en la ficha de información del lote (LIS, por sus siglas en inglés) que se puede encontrar dentro de la tapa del recipiente criogénico utilizado para el transporte.

### Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 3,5 mg de sodio por ml y 55 mg de dimetilsulfóxido por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Dispersión de transparente a ligeramente turbia, de incolora a amarilla o rosada.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Libmeldy está indicado para el tratamiento de la leucodistrofia metacromática (LDM) caracterizada por mutaciones paralelas en el gen de la arilsulfatasa A (ARSA) que provocan una reducción de la actividad enzimática de la ARSA:

- en niños con formas infantiles tardías o juveniles tempranas, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad;

- en niños con forma juvenil temprana, con manifestaciones clínicas tempranas de la enfermedad, que todavía pueden caminar de forma independiente y antes del inicio del deterioro cognitivo (ver la sección 5.1).

## 4.2 Posología y forma de administración

Libmeldy lo debe administrar en un centro de tratamiento especializado un médico con experiencia en el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con el medicamento.

### Posología

Libmeldy está indicado para uso autólogo (ver sección 4.4) y solo se debe administrar una vez.

La dosis de Libmeldy debe determinarse en función del peso corporal del paciente en el momento de la perfusión.

El tratamiento consiste en dosis únicas para perfusión que contienen una dispersión de células CD34<sup>+</sup> viables en una o más bolsas de perfusión.

La dosis mínima recomendada de Libmeldy es de  $3 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg de peso corporal. En los estudios clínicos se han administrado dosis de hasta  $30 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg.

El volumen máximo de Libmeldy administrado debe ser < 20 % del volumen del plasma estimado del paciente (ver las secciones 4.4 y 6.6).

Para más información sobre la dosis, consulte la ficha de información del lote (LIS) que se adjunta.

### *Movilización de sangre periférica y aféresis*

Las células CD34<sup>+</sup> autógenas se aíslan de la sangre periférica movilizada (SPM). se realizarán uno o varios procedimientos de aféresis después de la movilización de la sangre periférica.

Para la elaboración de Libmeldy, el paciente debería poder donar un mínimo de  $8 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg, teniendo en cuenta que el intervalo óptimo es de  $20-30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células/kg. Se puede obtener la cantidad mínima de células CD34<sup>+</sup> en uno o más ciclos de aféresis.

Si después de la elaboración del medicamento no se alcanza la dosis mínima de Libmeldy de  $3 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg, el paciente puede someterse a un nuevo protocolo de movilización con uno o más ciclos de aféresis, con el objetivo de obtener más células para la elaboración adicional (ver *Movilización y aféresis* en la sección 5.1).

También se requiere realizar una extracción de reserva de CMH que contenga al menos  $2 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg para su uso como tratamiento de rescate en caso de que la calidad de Libmeldy se vea afectada después del inicio del acondicionamiento mieloablativo y antes de la perfusión de Libmeldy, de un fallo primario del injerto o de una aplasia prolongada de la médula ósea después del tratamiento con Libmeldy (ver la sección 4.4).

Estas células se deben extraer del paciente y se deberán criopreservar según los procedimientos institucionales antes del acondicionamiento mieloablativo. Las células de reserva podrán obtenerse mediante aféresis mPB o extracción de médula ósea.

### *Movilización de sangre periférica*

Los pacientes deben someterse a la movilización de CMH con factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) con o sin plerixafor seguido de una aféresis para obtener células madre CD34<sup>+</sup> para la elaboración del medicamento (ver la sección 5.1 para consultar la descripción del régimen de movilización utilizado en los estudios clínicos).

### Pretratamiento (acondicionamiento)

El médico tratante debe confirmar que la administración de la terapia génica autógena con CMH es clínicamente adecuada para el paciente antes de que se inicie el acondicionamiento mieloablativo (ver la sección 4.4).

Antes de la perfusión de Libmeldy se requiere un acondicionamiento mieloablativo para promover la eficiencia del injerto de las células autógenas CD34<sup>+</sup> genéticamente modificadas (ver la sección 5.1 para consultar una descripción del régimen mieloablativo utilizado en los estudios clínicos).

El busulfán es el medicamento recomendado para el acondicionamiento.

El acondicionamiento mieloablativo no debe comenzar hasta que se haya recibido y almacenado en el centro de tratamiento especializado el juego completo de bolsa(s) de perfusión que constituye la dosis de Libmeldy y se confirme la disponibilidad de la extracción de reserva.

Al mismo tiempo que el régimen de acondicionamiento, y antes del tratamiento con Libmeldy, se recomienda que los pacientes reciban profilaxis para la enfermedad venooclusiva (EVO) y las complicaciones de lesiones endoteliales relacionadas, es decir, la microangiopatía trombotica asociada al trasplante (MAT-AT) o el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), según las directrices locales.

En función del régimen de acondicionamiento mieloablativo que se administre, también se debe considerar una profilaxis para el control de las convulsiones. No se recomienda la fenitoína porque puede favorecer la eliminación del busulfán.

Se debe considerar el uso profiláctico y empírico de los antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para la prevención y el tratamiento de las infecciones, especialmente durante el periodo neutropénico posterior al acondicionamiento. Se recomienda un seguimiento rutinario de los virus más comunes sujetos a reactivación según las directrices locales. Durante la hospitalización se deben emplear medidas de control de la infección y procedimientos de aislamiento de acuerdo con las normas locales.

#### Medicación previa

Se recomienda que se administre una medicación previa con clorfeniramina por vía intravenosa (0,25 mg/kg, dosis máxima de 10 mg), o medicamentos equivalentes, de 15 a 30 minutos antes de la perfusión de Libmeldy para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha estudiado suficientemente el uso de Libmeldy en pacientes mayores de 65 años.

##### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado suficientemente el uso de Libmeldy en pacientes con insuficiencia renal. Se debe evaluar a los pacientes para determinar si tienen insuficiencia renal y asegurar que la administración de la terapia génica autógena con CMH sea adecuada. No se requiere ajustar la dosis.

##### *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado suficientemente el uso de Libmeldy en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe evaluar a los pacientes para determinar si tienen insuficiencia hepática y asegurar que la administración de la terapia génica autógena con CMH sea adecuada. No se requiere ajustar la dosis.

##### *Población pediátrica*

No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de Libmeldy en pacientes con la forma juvenil tardía de la enfermedad (es decir, con un inicio habitual después de los 7 años de edad). No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Libmeldy es solo para uso por vía intravenosa.

#### *Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento*

Este medicamento contiene células humanas genéticamente modificadas. Por consiguiente, los profesionales sanitarios deben tomar las precauciones adecuadas (uso de guantes y gafas) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas al manipular el producto. Para consultar las instrucciones de preparación, exposición accidental y eliminación de Libmeldy, ver la sección 6.6.

#### *Preparación de la perfusión*

Antes de la administración, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con la información que figura para ese paciente únicamente en la(s) bolsa(s) de perfusión de Libmeldy y la documentación adjunta. También debe confirmarse el número total de bolsas de perfusión que se van a administrar mediante cotejo con la información específica del paciente que figura en la ficha de información del lote (LIS) (ver sección 4.4).

Se debe coordinar la descongelación y perfusión de Libmeldy. Se debe confirmar con antelación la hora de inicio de la perfusión y ajustarla a la descongelación, de manera que Libmeldy esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté listo. Para garantizar la viabilidad del producto, se recomienda administrar Libmeldy tan pronto como se complete la descongelación. La administración se debe realizar en un plazo de dos horas desde el momento de la descongelación.

#### *Administración*

Administre el producto como una perfusión intravenosa a través de un catéter venoso central. Cuando necesite más de una bolsa de Libmeldy, solo debe perfundir una bolsa del medicamento por hora. Cada bolsa se debe perfundir a una velocidad que no supere los 5 ml/kg/h, en aproximadamente 30 minutos. El equipo de administración recomendado consiste en un transfusor de sangre equipado con un filtro de 200 µm (ver la sección 6.6).

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la administración, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y la eliminación de Libmeldy, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tratamiento previo con terapia génica de células madre hematopoyéticas.

Se deben considerar las contraindicaciones de la movilización y los medicamentos mieloablativos.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Con objeto de garantizar la trazabilidad, el nombre y el número de lote del producto, así como el nombre del paciente tratado, deben conservarse durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

#### Uso autólogo

Libmeldy está destinado exclusivamente a un uso autólogo y no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes. Libmeldy no debe administrarse si la información de las etiquetas del producto y de la ficha de información del lote (LIS) no coincide con la identidad del paciente.

#### Fase de progresión rápida de la enfermedad

El tratamiento con Libmeldy se debe realizar antes de que la enfermedad entre en su fase de progresión rápida.

La admisibilidad para el tratamiento con Libmeldy se debe evaluar inicialmente por el médico tratante a través de un examen neurológico completo, una evaluación de la función motora y una evaluación neurocognitiva, según sea apropiado para la edad del paciente.

Antes de comenzar la extracción de células, el médico tratante se debe asegurar de que el estado clínico del paciente no se haya deteriorado. A partir de entonces, antes de comenzar el acondicionamiento, el médico tratante se debe asegurar de que la administración de la terapia génica autógena con CMH sigue siendo clínicamente adecuada para el paciente, y que el tratamiento con Libmeldy sigue estando indicado.

#### Medicamentos de movilización y acondicionamiento mieloablativo

Se deben considerar las advertencias y precauciones de los medicamentos de movilización y para el acondicionamiento mieloablativo.

#### Complicaciones del catéter venoso central (CVC), incluidas infecciones y trombosis

En los estudios clínicos se han notificado infecciones relacionadas con el uso de CVC y existe un riesgo de trombosis asociado. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo a los pacientes para detectar posibles infecciones y eventos relacionados con los catéteres.

#### Transmisión de agentes infecciosos

Aunque Libmeldy se somete a pruebas de esterilidad y detección de micoplasmas, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por consiguiente, los profesionales sanitarios que administran Libmeldy deberán realizar un seguimiento de los pacientes para detectar los signos y síntomas de las infecciones después del tratamiento y proporcionarles el tratamiento adecuado según sea necesario.

#### Interferencia con las pruebas virológicas

Debido a los intervalos limitados y cortos en los que la información genética es idéntica entre el vector lentiviral utilizado para crear Libmeldy y el VIH, algunas pruebas de ácidos nucleicos (NAT) del VIH pueden dar un resultado falso positivo. Los pacientes que han recibido Libmeldy no se deben clasificar para la detección de la infección por VIH mediante una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP).

#### Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Libmeldy no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante. Esta información se proporciona en la tarjeta de información del paciente que debe entregarse después del tratamiento.

#### Reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la perfusión

Reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, pueden deberse al dimetilsulfóxido presente en Libmeldy. Los pacientes que no hayan estado expuestos previamente al dimetilsulfóxido se deben someter a un seguimiento exhaustivo. Se debe realizar un seguimiento de los signos vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno) y la aparición de cualquier síntoma antes de iniciar la perfusión, aproximadamente cada diez minutos durante la perfusión y cada hora, durante tres horas, después de la perfusión.

Cuando se requiera más de una bolsa de Libmeldy, se debe asegurar antes de la perfusión que el volumen del medicamento que se va a perfundir es compatible con el límite de dimetilsulfóxido recomendado, es decir, el volumen total de dimetilsulfóxido administrado debe ser < 1 % del volumen del plasma estimado del paciente. El volumen máximo de Libmeldy administrado debe ser < 20 % del volumen del plasma estimado del paciente (ver la sección 6.6).

Cuando se requiera más de una bolsa de Libmeldy, solo debe perfundir una bolsa del medicamento por hora.

### Fallo del injerto

En los estudios clínicos, no se produjo ningún fallo de injerto de médula ósea, según la medición del recuento de neutrófilos en la sangre periférica. El fallo del injerto de neutrófilos es un riesgo a corto plazo, pero potencialmente importante, definido como la imposibilidad de alcanzar un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $> 500$  células/ $\mu$ l asociado a la falta de evidencias de recuperación de la médula ósea (es decir, médula hipocelular) al día 60 después de la perfusión de Libmeldy. En caso de fallo del injerto, las células madre de reserva no transductoras se deben perfundir según la normativa local (ver la sección 4.2).

### Citopenia prolongada

Los pacientes pueden manifestar citopenias graves, incluidas la neutropenia grave [definida como recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 500$  células/ $\mu$ l] y la trombocitopenia prolongada, durante varias semanas después del acondicionamiento mieloablativo y la perfusión de Libmeldy. En los estudios clínicos, la recuperación hematológica después del acondicionamiento con busulfán se observó en un periodo de cuatro a cinco semanas a partir del día de la perfusión de Libmeldy. En el estudio clínico con la formulación criopreservada (comercial), el injerto de neutrófilos se produjo después de una mediana (mín., máx.) de 36,5 (31-40) días después de la terapia génica. Por lo tanto, se debe realizar un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de citopenia durante al menos seis semanas después de la perfusión.

Se debe realizar un seguimiento de los glóbulos rojos según el criterio médico hasta que se logre el injerto de estas células y la recuperación. La transfusión de apoyo de glóbulos rojos y plaquetas se debe administrar según el criterio médico y la práctica institucional. Se debe considerar la determinación del contenido en células sanguíneas y otras pruebas lo antes posible siempre que surjan síntomas clínicos que sugieran la existencia de anemia.

Si la citopenia persiste más allá de seis o siete semanas, a pesar del uso de medicamentos movilizadores de granulocitos, se deben perfundir las células madre de reserva no perfundidas. Si la citopenia persiste a pesar de la perfusión de células madre de reserva no transductoras, se deben considerar tratamientos alternativos.

### Retraso en el prendimiento de plaquetas

El prendimiento de plaquetas se define como tres valores consecutivos de plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/l$  obtenidos en diferentes días después de la perfusión de Libmeldy, sin transfusiones de plaquetas administradas durante los siete días inmediatamente anteriores al periodo de evaluación (hasta 60 días tras la terapia génica) y durante este.

Durante el desarrollo clínico, 4/35 pacientes (11,4 %) informaron de un retraso en el prendimiento de plaquetas (mediana: 73,5 días, rango 65-109 días) que no se correlacionó con un aumento de la incidencia de hemorragias. Como parte de la norma de atención/profilaxis, todos los pacientes del grupo de seguridad de integración ( $N = 29$ ) recibieron una transfusión de apoyo con plaquetas. El recuento de plaquetas se debe someter a seguimiento según el criterio médico hasta que se logre el prendimiento de estas células y la recuperación. La transfusión de apoyo con plaquetas se debe administrar según el criterio médico y la práctica institucional.

### Acidosis metabólica

Antes de un tratamiento con Libmeldy, se debe evaluar la presencia de acidosis tubular renal junto con los riesgos del medicamento acondicionador y del procedimiento de terapia génica, que pueden contribuir al desarrollo de la acidosis metabólica. El estado ácido-básico se debe someter a seguimiento durante el acondicionamiento y hasta que el paciente no esté bajo estrés metabólico. El médico tratante debe considerar la sustitución del bicarbonato de sodio junto con cualquier otro tratamiento requerido y debe tratar de rectificar cualquier reacción adversa concurrente que pueda contribuir a la acidosis metabólica.

### Control de la glándula tiroides

Durante los estudios clínicos se observaron en algunos pacientes aumentos transitorios de la hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH), T4 libre (T4; tiroxina) y T3 libre (T3; triyodotironina). Teniendo en cuenta que los trastornos de la glándula tiroides podrían estar enmascarados por una enfermedad crítica o inducidos por la medicación concomitante, se debe evaluar a los pacientes para determinar la función y la estructura de la tiroides antes del tratamiento con Libmeldy. También se debe realizar un seguimiento a corto plazo de la función y la estructura de la glándula tiroides tras el tratamiento y posteriormente, según sea necesario.

### Riesgo de oncogénesis insercional

Existe un riesgo teórico de leucemia o linfoma después del tratamiento con Libmeldy. En caso de que se detecte leucemia o linfoma en cualquier paciente que haya recibido Libmeldy, se deben tomar muestras de sangre para el análisis del sitio de integración.

### Anticuerpos contra ARSA

Durante el desarrollo clínico, se informó de la presencia de anticuerpos contra ARSA (AAA) en cinco pacientes. Los títulos de anticuerpos eran generalmente bajos y se resolvían espontáneamente o después del tratamiento con rituximab (ver la sección 4.8). No se observaron repercusiones en los resultados de la eficacia clínica o la seguridad.

Se recomienda realizar un seguimiento de los AAA antes del tratamiento, entre uno y dos meses después de la terapia génica y después a los seis meses, un año, tres años, cinco años, siete años, nueve años, 12 años y 15 años después del tratamiento.

En caso de aparición de una enfermedad o de una progresión significativa de la misma, se recomienda realizar un seguimiento adicional de los AAA.

### Pruebas serológicas

Libmeldy no se ha estudiado en pacientes con VIH-1, VIH-2, HTLV-1, HTLV-2, VHB, VHC o infección por micoplasma.

Todos los pacientes deben ser sometidos a pruebas de VIH-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC y micoplasma antes de la movilización para asegurar la aceptación del material básico celular para la elaboración de Libmeldy.

### Uso de antirretrovirales

Los pacientes no deben tomar medicamentos antirretrovirales desde al menos un mes antes de la movilización hasta al menos siete días después de la perfusión de Libmeldy (ver la sección 4.5). Si un paciente requiere un tratamiento con antirretrovirales después de la exposición al VIH/HTLV, el inicio del tratamiento de Libmeldy debe retrasarse hasta que se haya realizado una prueba de inmunoelectrotransferencia y carga vírica del VIH/HTLV a los seis meses de la exposición.

### Después de la administración de Libmeldy

Después de la perfusión, deben seguirse los procedimientos habituales para el tratamiento de pacientes después del trasplante de CMH.

La inmunoglobulina G debe mantenerse por encima de 5 g/l para prevenir posibles infecciones posteriores (que se producen más de 100 días después de la terapia) asociadas a la hipogammaglobinemia grave, resultante de la aféresis y acondicionamiento de la médula ósea. Cualquier producto sanguíneo que se requiera dentro de los primeros tres meses después de la perfusión de Libmeldy debe ser irradiado.

### Seguimiento a largo plazo



Se espera que se incluyan pacientes en un programa de seguimiento a largo plazo para comprender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Libmeldy.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene 35-560 mg de sodio por dosis, que equivale al 2-28 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

La naturaleza de Libmeldy no implica interacciones farmacocinéticas previstas con otros medicamentos.

Los pacientes no deben tomar medicamentos antirretrovíricos desde al menos un mes antes de la movilización hasta al menos siete días después de la perfusión de Libmeldy (ver la sección 4.4).

#### Vacunas con virus vivos atenuados

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos atenuados durante o después del tratamiento con Libmeldy. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante al menos seis semanas antes del inicio las pautas de acondicionamiento mieloablatoivo, durante el tratamiento con Libmeldy y hasta la recuperación hematológica posterior al tratamiento.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Dado que Libmeldy no está destinado a ser utilizado en adultos, no se dispone de datos sobre el uso en humanos durante el embarazo o la lactancia ni de estudios de reproducción animal.

Con respecto a la fertilidad, consulte el resumen de las características del producto del medicamento acondicionador mieloablatoivo. Cabe señalar que el médico tratante debe informar a los padres/cuidadores del paciente sobre las opciones de criopreservación de las células madre de espermatogonias o del tejido ovárico.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Libmeldy se ha evaluado en 35 pacientes con LDM.

La duración media del seguimiento en el grupo de datos de seguridad de integración, que incluía 29 pacientes tratados con la nueva formulación (en investigación), fue de 4,51 años (rango: entre 0,64 y 8,85 años). Tres pacientes fallecieron y un total de 26 pacientes permanecieron en la fase de seguimiento.

La duración media del seguimiento en los seis pacientes tratados con la formulación criopreservada (comercial) fue de 0,87 años (rango: entre 0,0 y 1,47 años). Todos ellos permanecieron en la fase de seguimiento (ver la sección 5.1).

Dada la reducida población de pacientes, las reacciones adversas que figuran en la tabla que figura a continuación no ofrecen una perspectiva completa de la naturaleza y la frecuencia de esos acontecimientos.

El tratamiento con Libmeldy va precedido de intervenciones médicas, a saber, la extracción de células madre hematopoyéticas mediante la movilización de sangre periférica con FEC-G con o sin plerixafor, seguida de aféresis, y el acondicionamiento mieloablatoivo (utilizando preferentemente el busulfán), que conllevan sus propios riesgos. Al evaluar la seguridad de un tratamiento con Libmeldy, se debe considerar el perfil de seguridad y la información sobre el producto de los medicamentos utilizados para la movilización de la sangre periférica y el acondicionamiento mieloablatoivo, además de los riesgos vinculados a la terapia génica.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), y frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ).

**Tabla 1 Reacciones adversas atribuidas a Libmeldy**

Clase de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Prueba de anticuerpos positiva (anticuerpos contra ARSA)	

**Tabla 2 Reacciones adversas potencialmente atribuidas al acondicionamiento mieloablatoivo\***

Clase de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Viremia por citomegalovirus, neumonía, infección por estafilococos, infección urinaria, infección vírica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia	Anemia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis metabólica	Hipervolemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, vómitos	Ascitis, diarrea, hemorragia gastrointestinal, náusea
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia, enfermedad venooclusiva hepática	Hipertransaminasaemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exfoliación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, dolor óseo
Trastornos renales y urinarios		Oliguria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Fallo ovárico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia

Clase de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la transaminasa glutámicoexaloacética sérica, prueba de <i>Aspergillus</i> positiva

*\*Basado en 29 pacientes que han sido sometidos a un acondicionamiento mieloablativo por busulfán en el conjunto de datos de integración.*

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### *Presencia de anticuerpos contra ARSA*

Cinco de los 35 pacientes dieron positivo en la prueba de anticuerpos contra la arilsulfatasa (AAA) en varios momentos posteriores al tratamiento y el investigador informó del suceso «Prueba de anticuerpos positiva/presencia de anticuerpos contra la arilsulfatasa A».

Los títulos de anticuerpos eran generalmente bajos y se resolvían espontáneamente o después de un breve tratamiento con rituximab.

En todos los pacientes con resultados positivos en la prueba de AAA, no se observaron efectos negativos en la actividad de la ARSA posterior al tratamiento de las subpoblaciones celulares de sangre periférica o de médula ósea ni en la actividad de la ARSA en el líquido cefalorraquídeo.

Los pacientes tratados con Libmeldy deben someterse a un seguimiento regular para detectar el AAA (ver la sección 4.4).

##### *Movilización de sangre periférica y aféresis*

Durante los estudios clínicos, la recogida de células madre hematopoyéticas se llevó a cabo mediante extracción de médula ósea (MO) o movilización de sangre periférica. El perfil de seguridad de la extracción de MO y la movilización/aféresis fueron coherentes con la seguridad y la tolerabilidad conocidas de ambos procedimientos y el resumen de las características del producto de los agentes de movilización (FEC-G y plerixafor).

No se comunicaron acontecimientos adversos graves que pudieran atribuirse a la extracción de MO dentro del rango de volúmenes de MO extraídos (el volumen medio fue de 35,5 ml/kg; rango: 15,1-56,4 ml/kg). En el grupo de seguridad de integración ( $n = 29$ ), un paciente experimentó dolor óseo, que se calificó como un acontecimiento adverso de grado 2 y se consideró relacionado con el procedimiento de extracción de MO, pero no con el volumen extraído.

No se notificaron acontecimientos adversos graves que pudieran atribuirse a la movilización y la aféresis, y ninguno de los pacientes que se sometieron a la movilización experimentó ningún acontecimiento adverso en la fase anterior al tratamiento que pudiera atribuirse a los agentes movilizadores.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

## **4.9 Sobredosis**

No se dispone de datos de estudios clínicos sobre la sobredosis de Libmeldy.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes hematológicos, código ATC: A16AB21.

## Mecanismo de acción

Libmeldy es una terapia génica que contiene una población autógena enriquecida con células CD34<sup>+</sup> compuesta por células madre hematopoyéticas (CMH) *ex vivo*. Las CMH CD34<sup>+</sup> autógenas se obtienen de la sangre periférica movilizada (SPM) y se transducen con un vector lentivírico (VLV ARSA), que introduce una o más copias del ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) de la ARSA humana en el genoma de la célula, de modo que las células modificadas genéticamente sean capaces de expresar la enzima ARSA funcional. Cuando se administran al paciente después de la administración de un régimen de acondicionamiento mieloablativo, las células modificadas genéticamente se injertan y son capaces de repoblar el compartimento hematopoyético. Una subpoblación de las CMH infundidas o su progenie mieloide puede migrar a través de la barrera hematoencefálica al cerebro e injertarse como microglia residente del sistema nervioso central (SNC) y macrófagos perivasculares del SNC, así como macrófagos endoneurales del sistema nervioso periférico (SNP). Estas células genéticamente modificadas pueden producir y secretar la enzima ARSA funcional, que puede ser absorbida por las células circundantes, un proceso conocido como corrección cruzada, y se utiliza para descomponer o prevenir la acumulación de sulfatos perjudiciales. Después de un injerto satisfactorio y estable en el paciente, se espera que los efectos del producto sean persistentes.

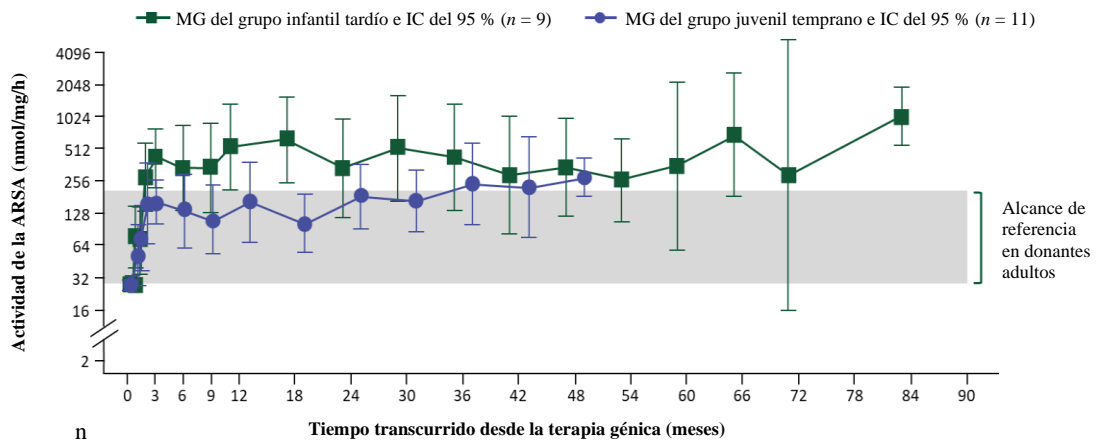
## Efectos farmacodinámicos

Se observó un injerto periférico duradero y estable de células genéticamente modificadas a partir de un mes después de la administración de Libmeldy en todos los pacientes evaluables. También se observó un número de copias del vector (NCV) persistente en las células CD34<sup>+</sup> aisladas de la médula ósea durante el periodo de seguimiento. Estos hallazgos biológicos demuestran un injerto multilínea sostenido de células corregidas genéticamente, que es esencial para fomentar la producción a largo plazo de ARSA y el consiguiente beneficio clínico a largo plazo.

En el primer año posterior al tratamiento, la proporción de colonias derivadas de MO que albergaban el genoma de VLV (% VL<sup>+</sup>) en el total de la población tratada era del 54,8 % (rango: 20,0 % a 100 %, [N = 23]). La proporción de colonias derivadas de MO que albergan el genoma de VLV (% VL<sup>+</sup>) en el año 5 fue del 45,0 % (rango: 18,8 % a 90,6 % [n = 6, cuatro del grupo infantil tardío (IT) y dos del grupo juvenil temprano (JT)]), indicativo de un injerto estable a lo largo del tiempo en la población tratada.

Se observó la reconstitución de la actividad de ARSA en el sistema hematopoyético en todos los pacientes con LDM tratados, con una reconstitución progresiva de los niveles de ARSA en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) que alcanzaron valores dentro del alcance de referencia normal a los tres meses posteriores al tratamiento y se mantuvieron estables dentro o por encima del rango normal durante todo el seguimiento (ver el Gráfico 1).

**Gráfico 1 Actividad de la ARSA en las CMSP a lo largo del tiempo (media geométrica e IC del 95 %), por subtipo de enfermedad (conjunto de eficacia de integración; N = 29)**



Grupo infantil tardío  
Grupo juvenil temprano

Nota: Los valores <LIC se imputan en el LIC. El LIC de es 25,79 nmol/mg/h. Los MG y los IC del 95 % se presentan cuando hay al menos tres pacientes con datos. ARSA: arilsulfatasa A; IC: intervalo de confianza; MG: media geométrica; LIC: límite inferior de cuantificación; CMSP: células mononucleares de sangre periférica.

La actividad de la ARSA también se midió en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como un compartimento sustituto de la corrección metabólica en el cerebro. La actividad de la ARSA en el LCR pasó de ser indetectable en la base de referencia a ser detectable en todos los pacientes evaluables en el sexto mes posterior al tratamiento y alcanzó niveles del alcance de referencia en el primer año posterior al tratamiento. A partir de entonces, la reconstitución central de la actividad enzimática de la ARSA permaneció estable dentro del alcance de referencia.

### Eficacia clínica

La eficacia clínica se basó en el análisis de conjunto de los resultados de 29 pacientes con LDM de aparición temprana tratados con Libmeldy como formulación nueva (no criopreservada). Estos resultados se generaron en veinte (20) pacientes tratados en el estudio de registro (Estudio 201222: Ensayo clínico abierto, no aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia en un solo grupo) con una duración media de seguimiento posterior al tratamiento de 4,0 años (rango: 0,6 a 7,5 años) y nueve (9) pacientes tratados en el contexto de tres programas de acceso ampliado con una mediana de seguimiento de 1,5 años (rango: 0,99 años a 2,72 años). Además, a continuación, se resumen los resultados iniciales de nueve pacientes tratados en un estudio posterior con la formulación comercial (criopreservada) de Libmeldy (Estudio 205756).

El espectro de la enfermedad de la LDM puede presentarse en diversas formas clínicas, principalmente en función de la edad de aparición de los primeros síntomas de la enfermedad. En el desarrollo clínico de Libmeldy se incluyó a los pacientes de LDM infantil tardía (IT) o juvenil temprana (JT) presintomáticos y a los pacientes de LDM temprana sintomática JT con mutaciones paralelas en el gen ARSA que producen una reducción de la actividad enzimática de la ARSA. «Mutaciones paralelas que producen una reducción de la actividad enzimática de la ARSA» se refiere a las mutaciones que producen una interrupción parcial o total de la actividad enzimática de la ARSA y que resultan en la acumulación de sulfatos. Estas mutaciones paralelas excluyen las mutaciones neutras comunes descritas en asociación con los alelos de pseudodeficiencia de ARSA.

### Características de los pacientes y de la enfermedad

Las formas de LDM (variantes) se definieron por la presencia de los siguientes criterios durante el desarrollo clínico:

- Grupo infantil tardío (IT): edad de inicio de los síntomas en el hermano o hermanos mayores  $\leq 30$  meses o 2 alelos ARSA con mutación nula (0) o neuropatía periférica en el estudio de electroneurografía (ENG).
- Grupo juvenil temprano (JT): edad de inicio de los síntomas (en el paciente o en el hermano mayor) entre 30 meses y antes de los 7 años, o un alelo con mutación nula (0) y un alelo residual (R) de ARSA o neuropatía periférica en el estudio ENG.

En la definición anterior, los alelos nulos (0) o residuales (R) se refieren a mutaciones conocidas o nuevas.

El estado sintomático de los pacientes se definió de la siguiente manera:

- Presintomático: en el momento de la inclusión en los estudios clínicos, los pacientes de los grupos IT o JT no presentaban deterioro neurológico (síntomas relacionados con la enfermedad), con o sin signos de la enfermedad revelados por evaluaciones instrumentales, es decir, estudio electroneurográfico (ENG) e imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebral.

A partir de un análisis de las características de la base de referencia de los pacientes presintomáticos de los grupos IT y JT tratados durante el programa de desarrollo clínico, se precisó la definición de estado presintomático para maximizar el beneficio del tratamiento.

Teniendo en cuenta los resultados de este análisis, debe considerarse el tratamiento con Libmeldy de un paciente presintomático:

- En el caso de un paciente con la forma IT de la enfermedad, en ausencia de un retraso en el logro de la posición en pie independiente, o de la posibilidad de caminar de forma independiente, asociado con signos anómalos en la evaluación neurológica.
- En el caso de un paciente con la forma JT de la enfermedad, en ausencia de signos o síntomas neurológicos de la enfermedad que resulten en un deterioro o regresión funcional cognitiva, motora o conductual (corroborado por un examen neurológico, evaluación de la función motora gruesa o pruebas neuropsicológicas apropiadas para su edad).

- Sintomáticos tempranos: en el momento de la inclusión en los estudios clínicos, los pacientes JT sintomáticos tempranos cumplían los dos criterios siguientes: cociente intelectual (CI)  $\geq 70$  y la capacidad de caminar de forma independiente durante  $\geq 10$  pasos.

A partir del análisis de los beneficios clínicamente pertinentes en las funciones motrices y cognitivas, la eficacia solo se demostró en los pacientes tratados antes de que se iniciara el deterioro cognitivo en un momento en que todavía podían caminar de manera independiente.

Teniendo en cuenta estos resultados, debe considerarse el tratamiento con Libmeldy de un paciente con una forma JT sintomática temprana de la enfermedad:

- Si este paciente es capaz de caminar de forma independiente, lo que significa que la puntuación de la clasificación de la función motora gruesa (CFMG) de LDM del paciente es  $\leq 1$  y;
- Si la función cognitiva del paciente no ha comenzado a deteriorarse, lo que significa que el cociente intelectual del paciente es  $\geq 85$ .

En el momento de la inclusión en los estudios clínicos, de los 29 pacientes de LDM de inicio temprano, 20 eran presintomáticos y nueve eran sintomáticos tempranos, 16 tenían un diagnóstico de LDM IT y 13 tenían un diagnóstico de LDM JT. Todos los pacientes del estudio del grupo IT y algunos pacientes JT fueron identificados después de que un hermano mayor desarrollara síntomas y recibiera un diagnóstico de LDM, lo que motivó que se realizaran pruebas a otros miembros de la familia.

**Tabla 3** Resumen de las características demográficas por estado sintomático en el momento de la terapia génica y por subtipo de enfermedad (conjunto de eficacia de integración)

	Pacientes presintomáticos		Pacientes sintomáticos tempranos	
	Subgrupo infantil tardío (N = 15)	Subgrupo juvenil temprano (N = 5)	Subgrupo infantil tardío (N = 1)	Subgrupo juvenil temprano (N = 8)
<b>Sexo, n (%)</b>				
Mujer	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Hombre	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Edad durante la TG, en meses</b>				
Mediana	13,1	48,9	23,3	77,9
Mín.	7,6	11,4	23,3	38,8
Máx.	17,8	66,8	23,3	139,9

#### *Movilización y aféresis*

Durante el desarrollo clínico, a todos los pacientes (diez) para los que se optó por utilizar SPM como material básico –y no realizar una extracción de MO– se les administró FEC-G (10-12,5 µg/kg/día) para movilizar células CD34<sup>+</sup> antes del procedimiento de aféresis. A partir del tercer día de la administración del FEC-G, se administró una vez al día un agente movilizador adicional, el plerixafor (0,24 mg/kg, por vía subcutánea) si estaba clínicamente indicado en función de los glóbulos blancos y del contenido en células CD34<sup>+</sup> en la sangre periférica del paciente. La aféresis se realizó tan pronto como el contenido en células CD34<sup>+</sup> alcanzó un nivel adecuado, de acuerdo con los procedimientos estándar.

Si no se alcanzaba con una sola aféresis el número de células CD34<sup>+</sup> recogidas para elaborar Libmeldy y realizar el trasplante de reserva, se realizaba un segundo procedimiento. Para todos los pacientes, se recogió el número mínimo de células CD34<sup>+</sup> para elaborar Libmeldy (8 x 10<sup>6</sup> células CD34<sup>+</sup>/kg) con 1 ciclo de movilización y 1 o 2 aféresis.

#### *Acondicionamiento anterior al tratamiento*

Todos los pacientes recibieron acondicionamiento sistémico con busulfán antes del tratamiento con Libmeldy.

Trece pacientes (45 %) fueron tratados con un régimen de acondicionamiento submieloablatoivo (ASMA), definido como un objetivo de ABC acumulativa de 67 200 µg\*h/l. Dieciséis pacientes (55 %) fueron tratados con un régimen de acondicionamiento mieloablatoivo (AMA), definido como un objetivo de ABC acumulativa de 85 000 µg\*h/l.

Para el régimen de acondicionamiento ASMA, los pacientes recibieron un total de 14 dosis de busulfán (según el peso del paciente), en una perfusión intravenosa de dos horas administrada cada seis horas desde el día -4 hasta el día -1. Los niveles plasmáticos de busulfán se sometieron a un seguimiento mediante una toma de muestras farmacocinética en serie y se ajustaron utilizando una dosis objetivo de ABC de 4800 µg\*h/l (rango: 4200 a 5600 µg\*h/l), que corresponde a un total esperado de ABC acumulativa de 67 200 µg\*h/l (rango: 58 800 a 78 400 µg\*h/l). La media de ABC acumulativa en los pacientes que recibieron un régimen de ASMA fue más alta de lo esperado, pero

permaneció dentro del rango objetivo (media geométrica de 71 923,53 [IC del 95 %: 68 751.04; 75 242.41]).

Para el régimen de acondicionamiento de AMA, los pacientes recibieron una dosis de busulfán basada en la superficie corporal según la edad de los pacientes (80 mg/m<sup>2</sup>/dosis si ≤1 año; 120 mg/m<sup>2</sup>/dosis si >1 año) para un total de cuatro dosis, administradas como una perfusión intravenosa de tres horas cada 20 a 24 horas desde el día -4 hasta el día -1. Los niveles plasmáticos de busulfán se sometieron a seguimiento mediante una toma de muestras farmacocinética en serie y se ajustaron utilizando un objetivo de ABC total acumulativa de 85 000 µg\*h/l (rango: 76 500 a 93 500 µg\*h/l).

Los análisis de subgrupos por régimen de acondicionamiento, es decir, la comparación de los subgrupos de pacientes que recibieron el régimen de AMA frente al régimen de ASMA, no mostraron diferencias notables en el nivel de prendimiento de células transductoras ni en la actividad de las enzimas ARSA (en el total de CMSP y células mononucleares derivadas de MO). Además, se demostró que los perfiles de seguridad de ambas pautas posológicas eran comparables.

Por lo tanto, la decisión de utilizar el régimen de AMA o ASMA para el acondicionamiento previo al tratamiento queda a discreción del médico tratante, teniendo en cuenta las características clínicas del paciente como, por ejemplo, la edad, la función hepática, la prematuridad y la trombofilia.

Durante el desarrollo clínico, la profilaxis de la enfermedad venooclusiva (EVO) y las complicaciones de las lesiones endoteliales conexas con el ácido ursodeoxicólico o el defibrótido era requerida a nivel institucional.

#### *Administración de Libmeldy*

A todos los pacientes (N = 29) se les administró el medicamento con una dosis celular media (mín., máx.) de 10,81 x 10<sup>6</sup> (4,2; 25,9) células CD34<sup>+</sup>/kg como perfusión intravenosa.

#### *Resultados de eficacia de integración (N=29)*

Las variables de eficacia principales fueron las siguientes:

- Medida de la función motora gruesa (MFMG): Se produjo una mejora de >10 % de la puntuación total de la MFMG en los pacientes tratados, en comparación con las puntuaciones de MFMG en la población de LDM de control histórico no tratada y agrupada por edad (es decir, el estudio de historia natural [HN] de TIGET), evaluada en el segundo año después del tratamiento (ver Tabla 4), y;
- Actividad de la ARSA: Se produjo un aumento significativo (desviación estándar ≥2) de la actividad residual de la ARSA en comparación con los valores previos al tratamiento, medidos en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) en el segundo año después del tratamiento (ver Efectos farmacodinámicos, Gráfico 1 y Tabla 5).

Los pacientes de LDM de inicio temprano tratados antes del comienzo de la manifestación de los síntomas mostraron un desarrollo motriz normal, una estabilización o un retraso en la tasa de progresión de la disfunción motora según la medición de la puntuación total de MFMG (%) (ver la Tabla 4).

Utilizando un modelo Ancova ajustado por edad en la evaluación y tratamiento de MFMG, la diferencia media entre los pacientes IT presintomáticos tratados y los pacientes IT no tratados del estudio de HN fue del 71,0 % en el segundo año y del 79,8 % en el tercero. Del mismo modo, la diferencia media entre los pacientes JT presintomáticos tratados y los pacientes JT no tratados de la misma edad fue del 52,4 % en el segundo año y del 74,9 % en el tercero. Estas diferencias de tratamiento fueron estadísticamente significativas ( $p \leq 0,008$ ) en favor de Libmeldy.

Aunque no es estadísticamente significativa, también se observó una clara diferencia en la puntuación total de MFMG entre los pacientes JT sintomáticos tempranos tratados y los pacientes JT no tratados de la edad correspondiente (28,7 % en el segundo año;  $p = 0,350$  y 43,9 % en el tercer año;  $p = 0,054$ ).



**Tabla 4 Puntuación total de MFMG (%) en el segundo y tercer año en pacientes presintomáticos y sintomáticos tempranos (subgrupos infantil tardío y juvenil temprano) en comparación con los datos de la historia natural ajustados por edad (conjunto de eficacia de integración).**

	Puntuación total media ajustada de MFMG		Diferencia media de tratamiento en la puntuación total de MFMG entre los pacientes tratados y los pacientes de historia natural sin tratar, en función de la edad	
	Pacientes tratados	Pacientes de historia natural no tratados		
<b>Pacientes presintomáticos</b>	<b>Grupo infantil tardío</b>			
	<b>Año 2*</b>	79,5 % (n = 10)	8,4 % (n = 8)	71,0 % (IC del 95 %: 60,4-81,7); <i>p</i> <0,001
	<b>Año 3</b>	82,6 % (n = 9)	2,8 % (n = 9)	79,8 % (IC del 95 %: 66,2-93,3); <i>p</i> <0,001
	<b>Grupo juvenil temprano</b>			
	<b>Año 2*</b>	96,7 % (n = 4)	44,3 % (n = 8)	52,4 % (IC del 95 %: 25,1-79,6); <i>p</i> = 0,008
	<b>Año 3</b>	93,2 % (n = 4)	18,2 % (n = 9)	74,9 % (IC del 95 %: 50,8-99,1); <i>p</i> <0,001
<b>Pacientes sintomáticos tempranos</b>	<b>Grupo juvenil temprano</b>			
	<b>Año 2*</b>	60,7 % (n = 6)	31,9 % (n = 10)	28,7 % (IC del 95 %: -14,1-71,5); <i>p</i> = 0,350
	<b>Año 3</b>	59,8 % (n = 6)	15,9 % (n = 10)	43,9 % (IC del 95 %: 9,2-78,5); <i>p</i> = 0,054

\*La medida de la función motora gruesa a los dos años del tratamiento fue un criterio de valoración principal del estudio clínico de registro. Nota: Análisis de ajuste de covarianza para el tratamiento y la edad. Los valores *p* son de una prueba de hipótesis al 5 % con hipótesis nula de un 10 % de diferencia. IC: intervalo de confianza; JT: juvenil temprano; MFMG: medición de la función motora gruesa; IT: infantil tardío; LDM: leucodistrofia metacromática.

El deterioro de la función motora gruesa se evaluó a partir de la aparición de la enfermedad en pacientes JT que presentaban síntomas tempranos en el momento de la terapia génica. A los cuatro años del inicio de la enfermedad, la proporción estimada de pacientes que sobrevivieron y mantuvieron la locomoción y la capacidad de sentarse sin apoyo (CFMG-LDM nivel 5 o superior) fue del 62,5 % en el grupo tratado, en comparación con el 26,3 % del grupo no tratado, lo que representa un retraso en la progresión de la enfermedad después del tratamiento con Libmeldy.

También se observó un aumento estadísticamente significativo de la actividad de la ARSA en las CMSP en el segundo año después del tratamiento, en comparación con la base de referencia previa al tratamiento, tanto en los pacientes presintomáticos (20,0 veces más; *p* <0,001) como en los pacientes sintomáticos tempranos (4,2 veces más; *p* = 0,004) (ver la Tabla 5).

**Tabla 5 Actividad de la ARSA medida en CMSP (media geométrica) en la base de referencia y en el segundo año después del tratamiento en pacientes presintomáticos y sintomáticos tempranos (conjunto de eficacia de integración).**

	Media geométrica (%CVb) Actividad de ARSA en las CMSP		Incremento de la base de referencia al año 2 *
	Base de referencia	Año 2	
<b>Presintomáticos</b>	26,923 (16,72) (n = 19)	339,736 (270,85) (n = 14)	20,0 (IC del 95 %: 9,0; 44,0) <i>p</i> <0,001
<b>Sintomáticos tempranos</b>	26,025 (2,72) (n = 9)	134,056 (55,94) (n = 6)	4,2 (IC del 95 %: 1,6; 11,2) <i>p</i> = 0,004

\*Razón en medias ajustadas de un modelo mixto de medidas repetidas de datos en la escala logarítmica, ajustando por visita, base de referencia, interacción de base de referencia por visita, subtipo de enfermedad e interacción de subtipo de enfermedad por visita

Un criterio de valoración de la eficacia secundaria del análisis de eficacia de integración fue la medición del CI por encima de 55 después del tratamiento con Libmeldy, el umbral de la discapacidad mental moderada (DSM-IV), mediante pruebas neuropsicológicas. Las mediciones del cociente intelectual/cociente de desarrollo (CI/CD), es decir, las capacidades cognitivas y relacionadas con el lenguaje, complementan los resultados de MFMG y proporcionan más pruebas de que los altos niveles de prendimiento y reconstitución enzimática se traducen en efectos relevantes del tratamiento en los dominios sintomáticos clave en los pacientes con LDM.

En el subgrupo IT (todos presintomáticos en el momento del tratamiento excepto uno), 12 de los 15 pacientes evaluados presentaron un CI/CD bastante constante, dentro del rango normal (puntuación de CI/CD de 100 +/- desviación estándar de 15) a lo largo del periodo de seguimiento. Todos estos pacientes, excepto dos (uno presintomático, otro sintomático temprano) permanecieron por encima del umbral de discapacidad mental grave (CI/CD >55) en edades en las que los 14 pacientes de HN no tratados con evaluaciones neuropsicológicas mostraron evidencias de deterioro cognitivo grave (es decir, CI/CD por debajo de 55 y cerca de 0).

De los 10 pacientes JT supervivientes, los cuatro pacientes presintomáticos y cuatro de los seis pacientes sintomáticos tempranos mostraron un CI/CD normal durante el seguimiento. Sin embargo, 11 de cada 12 pacientes de HN con evaluaciones neuropsicológicas mostraron evidencias de deterioro cognitivo grave durante el seguimiento.

En el momento del análisis de los datos de integración, es decir, en un tiempo medio de seguimiento de 3,035 años después del tratamiento (rango de 0,99 a 7,51), ninguno de los 16 pacientes del subgrupo IT tratados, todos presintomáticos en el momento del tratamiento excepto uno, había muerto (100 % de supervivencia global). Cuatro pacientes presintomáticos IT habían sobrevivido seis o más años después del tratamiento y dos pacientes presintomáticos IT habían sobrevivido siete o más años después del tratamiento. En comparación, 12 de los 19 (63,2 %) pacientes IT no tratados en el estudio de HN habían fallecido en el momento del análisis.

Se observó una supervivencia general comparable en los grupos JT tratados y no tratados, con una mediana de tiempo de seguimiento de 3,49 años después del tratamiento (rango de 0,64 a 6,55). Uno de cada cinco (20 %) pacientes JT tratados en la etapa presintomática falleció debido a un infarto isquémico cerebral no considerado como relacionado con Libmeldy. Se produjeron dos muertes entre los ocho (25,0 %) pacientes JT tratados en la etapa sintomática temprana, ambas como consecuencia de la progresión de la enfermedad y que tampoco se consideraron relacionadas con el tratamiento con Libmeldy. Del mismo modo, tres de los 12 (25 %) pacientes JT sin tratar en el estudio de HN habían fallecido en el momento del análisis.

Un análisis de sensibilidad realizado para identificar los factores clínicos que podrían haber influido en el nivel de beneficio del tratamiento con Libmeldy y optimizar el uso recomendado del tratamiento, identificó cuatro fracasos terapéuticos:

- Un paciente IT experimentó síntomas relacionados con la enfermedad entre las pruebas diagnósticas de cribado y la administración de Libmeldy y se consideró sintomático en el momento del tratamiento. La progresión de este paciente después del tratamiento fue comparable a la de los pacientes de HN no tratados, tanto en la función cognitiva como en el desarrollo motor.

- Tres pacientes sintomáticos tempranos JT tratados con Libmeldy mostraron un deterioro de las funciones motoras y cognitivas comparable al observado en los pacientes de HN no tratados, y la progresión de la enfermedad llevó al fallecimiento de dos de ellos. Dos de los tres pacientes mostraron un cociente intelectual inferior a 85 (82 y 58) en el momento del tratamiento. Dos de los tres pacientes mostraron un deterioro entre las pruebas diagnósticas de cribado y la base de referencia (inicio del régimen de acondicionamiento).

#### *Estudio 205756 (formulación comercial criopreservada)*

El estudio 205756 es un estudio abierto, en un solo grupo, para evaluar la formulación criopreservada (comercial) de Libmeldy en el tratamiento de pacientes presintomáticos IT y presintomáticos y sintomáticos tempranos JT de LDM. El rango de dosis celular utilizado en los primeros nueve

pacientes del estudio 205756 ( $10,45-30,0 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg) se acerca al rango utilizado en los pacientes tratados con la formulación nueva (en investigación) del medicamento ( $4,2-25,9 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg).

En el momento del corte de datos, se han tratado seis pacientes (tres IT, tres JT), presintomáticos en el momento del tratamiento, con una mediana de seguimiento posterior al tratamiento de 0,87 años (rango: entre 0,0 y 1,47 años). Los datos preliminares de eficacia muestran niveles de prendimiento, número de copia vectorial, actividad de ARSA en CMSP y LCR en diferentes puntos temporales posteriores a la terapia génica dentro del rango observado en el análisis de los datos de integración de los pacientes tratados con la nueva formulación de Libmeldy.

Los datos preliminares de seguridad indican que Libmeldy presentó una buena tolerancia. El perfil de seguridad observado en este estudio con la formulación criopreservada es coherente con el perfil establecido en los pacientes tratados con la formulación nueva en lo que respecta a la naturaleza, el momento de inicio y la frecuencia de los acontecimientos adversos notificados.

### *Población pediátrica*

Libmeldy se ha estudiado en bebés y niños de edades comprendidas entre los 7,6 meses y los 11,6 años.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Libmeldy en el subconjunto juvenil tardío de la población pediátrica con leucodistrofia metacromática (es decir, los pacientes con enfermedades mentales graves con edades comprendidas entre los 7 y los 17 años en el momento de la aparición de la enfermedad) (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso pediátrico).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Libmeldy es un medicamento de terapia génica compuesta por células autógenas que han sido modificadas genéticamente *ex vivo*. La naturaleza de Libmeldy implica que los estudios convencionales sobre farmacocinética, absorción, metabolismo y eliminación no son aplicables. No obstante, se ha estudiado la biodistribución de Libmeldy y se ha demostrado la distribución a los tejidos hematopoyéticos y a los órganos objetivo de la enfermedad (incluido el cerebro).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Debido a la naturaleza de Libmeldy, no era aplicable una evaluación toxicológica estándar y no se han realizado estudios de mutagénesis, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva y de toxicidad para el desarrollo convencionales.

La farmacología, toxicología y genotoxicidad de Libmeldy se han evaluado *in vitro* e *in vivo*. El análisis del sitio de integración (ASI) de las células de la médula ósea de los ratones y las células CD34<sup>+</sup> humanas transductoras con VLV ARSA se realizó antes y después del trasplante en ratones y no mostró ningún enriquecimiento para la inserción en o cerca de los genes relacionados con el cáncer ni dominancia clonal. Un prototipo de vector lentivírico relacionado con el VLV ARSA no indujo la transformación *in vitro* ni el crecimiento sostenido de las células transductoras de la médula ósea de los ratones de tipo silvestre debido a la transformación de inserción. Las células de la médula ósea de los ratones Cdkn2a<sup>-/-</sup>, una cepa propensa al cáncer desencadenado por la mutagénesis insercional gammaretrovírica, transducida con el mismo prototipo de vector lentivírico, no mostraron potencial genotóxico cuando se trasplantaron a ratones de tipo silvestre.

Se realizaron estudios de toxicidad y oncogénesis (tumorigenicidad) en el modelo de ratones con LDM. No se observaron pruebas de toxicidad debido a la sobreexpresión de la ARSA ni se observó ningún desarrollo anómalo o maligno de células trasplantadas o tumores hematopoyéticos relacionados con la integración del VLV ARSA. La sobreexpresión de la ARSA en las CMH humanas y en los ratones con ARSA Tg no perjudicó la activación de otras sulfatasas dependientes del activador de sulfatasas SUMF-1, ni afectó a las capacidades de proliferación y diferenciación de las células transductoras y no indujo toxicidad ni deterioro funcional en los ratones con ARSA Tg.

Se demostró mediante estudios adicionales con células CD34<sup>+</sup> humanas transducidas con VLV ARSA administradas a ratones inmunodeficientes y mieloablados que no existía toxicidad ni movilización de vectores ni transducción de gónadas masculinas.

El control molecular no detectó lentivirus competente para la replicación (LCR).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Dimetilsulfóxido  
Cloruro de sodio  
Albúmina humana

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

6 meses.

Una vez descongelado: máximo dos horas a temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Guarde la(s) bolsa(s) de perfusión en cartucho(s) metálico(s).

Libmeldy se debe almacenar en una fase de vapor de nitrógeno líquido (< -130 °C) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar la disponibilidad de células viables para administrarlas al paciente. El medicamento descongelado no debe volver a congelarse.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver la sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Bolsa(s) de perfusión de acetato de vinilo etileno (EVA) de 50 ml con dos puertos perforables, en una bolsa de envoltura completa de EVA dentro de un cartucho metálico.

Libmeldy se envía desde el lugar de fabricación al lugar de almacenamiento del centro de tratamiento en un tanque para criopreservación que puede contener varios cartuchos metálicos destinados a su uso para un solo paciente. Cada cartucho metálico contiene una bolsa de perfusión de Libmeldy.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

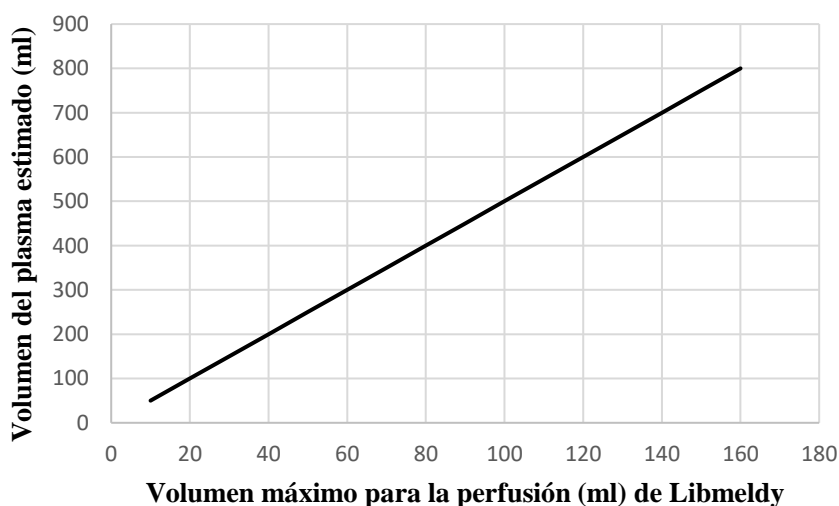
#### Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

- Este medicamento contiene glóbulos rojos humanos. Los profesionales sanitarios que manipulen Libmeldy deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.
- Libmeldy debe permanecer a <-130 °C en todo momento, hasta que el contenido de la bolsa se descongele para la perfusión.

#### Definición de la dosis administrada

- Teniendo en cuenta la información posológica proporcionada en la sección 4.2, la dosis que se va a perfundir y el número de bolsas de perfusión que se van a utilizar deben definirse según el número total de células CD34<sup>+</sup> suministradas que se indica en la hoja informativa del lote (es decir, la «dosis suministrada», calculada según el peso del paciente en el momento de la extracción de las células). La dosis de Libmeldy que se administre también debe tener en cuenta el peso del paciente en el momento del tratamiento, y el hecho de que cualquier bolsa que se utilice se debe administrar en su totalidad.
- Se debe tener una especial consideración del volumen de la perfusión en relación con la edad y el peso del paciente. Cuando la dosis de perfusión de Libmeldy deba ser de más de una bolsa, se debe asegurar antes de la perfusión que el volumen del medicamento que se va a perfundir es compatible con el límite recomendado, es decir, el volumen total de dimetilsulfóxido administrado debe ser < 1 % del volumen del plasma estimado del paciente. Por lo tanto, el volumen máximo de Libmeldy administrado debe ser < 20 % del volumen del plasma estimado del paciente.
- El siguiente gráfico se proporciona como referencia para determinar el volumen máximo de Libmeldy que se puede perfundir a un paciente según su volumen del plasma estimado.

**Gráfico 2 Directriz sobre el límite de seguridad de dimetilsulfóxido: el volumen máximo de administración de Libmeldy debe ser <20 % del volumen del plasma estimado del paciente.**



#### Preparación previa a la administración

- Se pueden utilizar varias bolsas de perfusión para cada paciente. Cada bolsa de perfusión se proporciona dentro de una bolsa de envoltura completa que se encuentra dentro de un cartucho metálico.
- La(s) bolsa(s) de perfusión envuelta(s) debe(n) mantenerse dentro de lo(s) cartucho(s) metálico(s) en la fase de vapor de nitrógeno líquido a < -130 °C hasta que esté(n) lista(s) para la descongelación y perfusión.
- Haga un recuento de todas las bolsas de perfusión y confirme que cada bolsa de perfusión está dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de información del lote adjunta.
- Se debe disponer de una solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %), para imprimir el tubo antes de la perfusión y para lavar la bolsa y el tubo después de la perfusión.

#### Comprobación antes de la descongelación

- No saque el cartucho metálico del almacenamiento criogénico ni descongele a Libmeldy hasta que el paciente esté listo para la perfusión. Se debe coordinar el momento de descongelación de la(s) bolsa(s) de perfusión que contiene(n) Libmeldy y de la perfusión. Confirme el tiempo de perfusión

con antelación y ajuste el tiempo de inicio con la descongelación de manera que el tratamiento esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté listo.

- Abra el cartucho metálico e inspeccione la bolsa de envoltura completa y la bolsa de perfusión para detectar cualquier pérdida de integridad antes de la descongelación. Si una bolsa de perfusión está afectada, siga las pautas locales para la manipulación de residuos materiales de origen humano y póngase en contacto con Orchard Therapeutics inmediatamente.
- Antes de descongelar Libmeldy, se debe verificar que la identidad del paciente coincida con la información exclusiva del paciente que figura en las etiquetas de los envases y en la etiqueta de información del lote que se incluye. Libmeldy está destinado exclusivamente a un uso autógeno. No descongele ni perfunda Libmeldy si la información de la etiqueta específica del paciente en la bolsa de perfusión no coincide con el paciente.

### Descongelación

- Después de extraerla cuidadosamente del cartucho metálico, descongele la bolsa de perfusión en su bolsa de envoltura completa hermética a 37 °C en un material de descongelación controlado hasta que no haya hielo visible en la bolsa de perfusión.
- Una vez que haya finalizado la descongelación, la bolsa se debe extraer inmediatamente del material de descongelación.
- La bolsa de envoltura completa se debe abrir cuidadosamente para extraer la bolsa de perfusión, que se debe mantener a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) hasta la perfusión.
- Masajee suavemente la bolsa de perfusión para volver a suspender las células. Se debe inspeccionar el contenido de la bolsa de perfusión en busca de cualquier agregado celular visible restante. Los pequeños grupos de material celular deben dispersarse con un mezclado manual suave. No agite la bolsa.
- La bolsa de perfusión no se debe lavar, centrifugar, tomar como muestra ni volver a suspender en otros medios antes de la perfusión.
- No se debe irradiar Libmeldy, ya que la irradiación podría provocar la inactivación del producto.
- Si se proporciona más de una bolsa de perfusión para la dosis de tratamiento del paciente, la siguiente bolsa solo se debe descongelar después de que el contenido de la bolsa anterior se haya perfundido completamente.

### Administración

- Libmeldy se debe administrar como una perfusión intravenosa a través de un catéter venoso central, de acuerdo con los procedimientos estándar del lugar de administración de los productos de terapia celular.
- El equipo de administración recomendado consiste en un transfusor de sangre equipado con un filtro de 200 µm.
- Cada bolsa se debe perfundir por gravedad en las dos horas siguientes a la descongelación, incluida cualquier interrupción durante la perfusión, para mantener la máxima viabilidad del producto.
- La velocidad máxima de perfusión es de 5 ml/kg/h, y el contenido de cada bolsa se debe perfundir en aproximadamente 30 minutos.
- Cuando necesite más de una bolsa de Libmeldy, solo debe perfundir una bolsa del producto por hora.
- Los pacientes que no hayan estado expuestos previamente al dimetilsulfóxido se deben someter a un seguimiento exhaustivo. Se deben controlar los signos vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno) y la aparición de cualquier síntoma durante un máximo de tres horas después de la perfusión.
- Al final de la perfusión, enjuague los restos de Libmeldy que queden en la bolsa de perfusión y cualquier tubo utilizado con la solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para asegurar que se perfunda al paciente la mayor cantidad de células posible. Se debe tener una especial consideración del volumen de la perfusión en relación con la edad y el peso del paciente.

### Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

- En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Libmeldy deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

#### Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

- El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Libmeldy (residuos sólidos y líquidos) se debe manipular y eliminar como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043 AP Ámsterdam,  
Países Bajos

#### **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1493/001

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 17 diciembre 2020

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico.

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

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

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos:
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Libmeldy en cada Estado miembro, el TAC debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del programa informativo y de distribución controlada. El programa informativo y de distribución controlada pretende proporcionar información sobre el uso seguro de Libmeldy.

El TAC se debe asegurar de que, en todos los Estados miembros en los que se comercializa Libmeldy, se proporcione a todos los pacientes/cuidadores y a los profesionales sanitarios que se prevea que prescriban, dispensen o utilicen Libmeldy el siguiente material informativo o acceso al mismo:

- Material educativo para los médicos
- Paquete de información para el paciente

**El material educativo para los médicos** debe contener lo siguiente:

- Ficha técnica o resumen de las características del producto
- Guía para los profesionales sanitarios
- Guía de manipulación y método de administración

### **• La Guía para los profesionales sanitarios** deberá contener los siguientes elementos clave:

- Advertencia de que existe la posibilidad teórica de que el tratamiento con Libmeldy se asocie con el riesgo de mutagénesis insercional, lo que podría conllevar el desarrollo de una malignidad. Se debe realizar un seguimiento de todos los pacientes para detectar signos y síntomas de transformación oncógena, en leucemia o linfoma, y se les debe aconsejar sobre los síntomas y signos de leucemia o linfoma y buscar atención médica inmediata si desarrollan alguno de los síntomas.
- Advertencia sobre el retraso en el prendimiento de plaquetas y orientación sobre su gestión
- Advertencia sobre la aparición de anticuerpos contra la ARSA y directriz sobre su gestión
- Advertencia sobre el posible riesgo de fracaso del injerto y la necesidad de realizar un seguimiento a los pacientes
- Información sobre el estudio de la LDM a largo plazo y sus implicaciones
- Recomendación de las consideraciones importantes sobre Libmeldy que se deben comentar con los pacientes o cuidadores:
  - Posibles riesgos de un tratamiento con Libmeldy
  - Señales de cualquier malignidad como leucemia/linfoma y qué acción se debe emprender
  - Contenido de la guía para el paciente y para los padres/cuidadores
  - Necesidad de llevar la tarjeta de información para el paciente y mostrarla a todos los profesionales sanitarios

- Importancia de la observación regular y el seguimiento a largo plazo.
- Suministro de datos de contacto para informar de cualquier sospecha de reacción adversa e incluir el número de lote de cada medicamento que se encuentra en la tarjeta de información para el paciente.

• **La Guía de manipulación y método de administración para los profesionales sanitarios** deberá contener los siguientes elementos clave:

- Directriz sobre que Libmeldy se debe administrar en un centro de tratamiento especializado con experiencia en el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH)
- Instrucciones sobre las precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar Libmeldy
- Instrucciones para recibir y almacenar Libmeldy
- Instrucciones de comprobación de Libmeldy antes de la administración
- Instrucciones para la descongelación de Libmeldy
- Suministro de datos de contacto para informar de cualquier sospecha de reacción adversa e incluir el número de lote de cada medicamento que se encuentra en la tarjeta de información para el paciente.

El **paquete de información para el paciente** debe contener lo siguiente:

- El prospecto
- La guía para el paciente y para los padres/cuidadores
- La tarjeta de información para el paciente

• **La guía para el paciente y para los padres/cuidadores** deberá contener los mensajes clave siguientes:

- Advertencia sobre la necesidad de vigilar al paciente para detectar síntomas de leucemia o linfoma y ponerse en contacto con el médico especialista inmediatamente en caso de que se presenten síntomas, ya que existe un pequeño riesgo de que el paciente pueda desarrollar leucemia o linfoma. El médico especialista analizará la sangre del paciente para detectar cualquier signo de leucemia o linfoma durante los controles anuales rutinarios, que continuarán después del tratamiento.
- Directriz sobre la necesidad de que el paciente o sus padres/cuidadores lleven la tarjeta de información para el paciente para informar a cualquier profesional sanitario tratante de que el niño ha recibido tratamiento con Libmeldy.
- Directriz sobre la importancia de la observación regular y la necesidad de informar sobre cualquier síntoma o preocupación al médico especialista que trate al niño.
- Información sobre el estudio de la LDM a largo plazo y el propósito del mismo.
- Aportación de los datos de contacto para informar sobre cualquier efecto adverso o síntoma del paciente y qué significa que un medicamento esté sujeto a seguimiento adicional (▼).

• **La tarjeta de alerta al paciente** deberá contener los siguientes mensajes clave:

- Declaración de que el paciente ha recibido tratamiento con Libmeldy, con el número de lote del medicamento y la fecha de tratamiento para garantizar la trazabilidad según la directriz sobre seguridad y eficacia en la gestión de riesgos de seguimiento de los medicamentos de terapia avanzada (EMA/149995/2008).
- Datos de contacto del médico tratante.
- Información sobre la posibilidad de ocurrencia de falsos positivos de determinadas pruebas comerciales de VIH como consecuencia del Libmeldy.
- Declaración de que el paciente ha sido tratado con terapia génica y no debe donar sangre, órganos, tejidos ni células.

- Detalles sobre la notificación de reacciones adversas y que Libmeldy está sujeto a seguimiento adicional ▼.
- Datos de contacto para la obtención de más información por parte de los profesionales sanitarios.

El TAC deberá garantizar que en cada uno de los Estados miembros en los que se comercialice Libmeldy exista un sistema destinado a controlar su distribución, aparte del grado de control garantizado por las medidas de minimización de riesgos habituales. Es obligatorio el cumplimiento de los requisitos siguientes antes de que se pueda prescribir, fabricar, dispensar y usar el producto: Libmeldy solo estará disponible a través de centros de tratamiento certificados por el TAC para garantizar la trazabilidad de las células del paciente y del medicamento fabricado entre el hospital tratante y el lugar de fabricación. La selección de los centros de tratamiento se llevará a cabo en colaboración con las autoridades sanitarias nacionales, según proceda. Los profesionales sanitarios recibirán formación sobre el material informativo para los médicos como parte del proceso de certificación del centro.

**•Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p>Con el fin de calificar mejor la eficacia y la seguridad a largo plazo de la Libmeldy en niños con formas infantiles tardías o juveniles tempranas de LDM, el TAC preparará y presentará los resultados de un estudio prospectivo basado en los datos de un registro, de acuerdo con un protocolo acordado.</p>	<p>Los informes provisionales se presentarán de conformidad con el plan de gestión de riesgos (PGR)</p> <p>Informe final del estudio: Marzo de 2046</p>

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CARTUCHO METÁLICO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> células/ml, dispersión para perfusión  
atidarsagén autotemcel

#### 2. PRINCIPIO ACTIVO

Terapia genética que contiene una población autóloga enriquecida con células CD34<sup>+</sup> compuesta por células madre hematopoyéticas (CMH) transducidas *ex vivo* con un vector lentivírico que expresa el gen de la arilsulfatasa A humana (ARSA). Este medicamento contiene células de origen humano.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene dimetilsulfóxido, albúmina humana y cloruro de sodio.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

10-20 ml

Consulte la etiqueta de información del lote para confirmar el número de bolsas de perfusión y las células CD34<sup>+</sup> por bolsa para este paciente.

#### 5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para uso intravenoso

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

#### 7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

Solo para uso autógeno.

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

Plazo de validez tras la descongelación: dos horas a temperatura ambiente (20 °C-25 °C)

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Almacenar y transportar congelado (< -130 °C). Mantener la bolsa de infusión en el cartucho metálico hasta que esté listo para la descongelación y administración. No abrir la bolsa de envoltura completa hasta después de la descongelación. Una vez descongelado no se debe volver a congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene células humanas sanguíneas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043 AP Ámsterdam,  
Países Bajos

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1493/001

**13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

Nombre:  
Apellidos:  
Fecha de nacimiento del paciente:  
DIN (número de identificación del medicamento):  
Identificador COI (información del país de origen):  
Lote:  
Identificador de la bolsa:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**



No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede.

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

### BOLSA DE ENVOLTURA COMPLETA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> células/ml dispersión para perfusión  
atidarsagén autotemcel

#### 2. PRINCIPIO ACTIVO

Terapia genética que contiene una población autógena enriquecida con células CD34<sup>+</sup> compuesta por células madre hematopoyéticas (CMH) transducidas *ex vivo* con un vector lentivírico que expresa el gen de la arilsulfatasa A humana (ARSA). Este medicamento contiene células de origen humano.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene dimetilsulfóxido, albúmina humana y cloruro de sodio.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

10-20 ml

Consulte la etiqueta de información del lote para confirmar el número de bolsas de perfusión y las células CD34<sup>+</sup> por bolsa para este paciente.

#### 5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para uso intravenoso.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

#### 7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

Solo para uso autógeno.

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

Plazo de validez tras la descongelación: dos horas a temperatura ambiente (20 °C-25 °C)

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Almacenar y transportar congelado (< -130 °C). Mantener la bolsa de infusión en el cartucho metálico hasta que esté listo para la descongelación y administración. No abrir la bolsa de envoltura completa hasta después de la descongelación. Una vez descongelado no se debe volver a congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene células humanas sanguíneas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043 AP Ámsterdam,  
Países Bajos

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1493/001

**13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

Nombre:  
Apellidos:  
Fecha de nacimiento del paciente:  
DIN (número de identificación del medicamento):  
Identificador COI (información del país de origen):  
Lote:  
Identificador de la bolsa:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE SE DEBE INCLUIR EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**BOLSA DE PERFUSIÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> células/ml dispersión para perfusión  
atidarsagén autotemcel  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

Nombre:  
Apellidos:  
Fecha de nacimiento del paciente:  
DIN (número de identificación del medicamento):  
Identificador COI (información del país de origen):  
Lote:  
Identificador de la bolsa:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

10-20 ml de dispersión celular por bolsa.

Consulte la etiqueta de información del lote para confirmar el número de bolsas de perfusión y las células CD34<sup>+</sup> por bolsa para este paciente.

**6. OTROS**

Solo para uso autógeno.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA ETIQUETA CON LA INFORMACIÓN DEL LOTE INCLUIDA CON CADA ENVÍO PARA UN PACIENTE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Libmeldy, dispersión para perfusión de  $2-10 \times 10^6$  células/ml

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Terapia genética que contiene una población autógena enriquecida con células CD34<sup>+</sup> compuesta por células madre hematopoyéticas (CMH) transducidas *ex vivo* con un vector lentivírico que expresa el gen de la arilsulfatasa A humana (ARSA).

**3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES, Y DOSIS DEL MEDICAMENTO**

INFORMACIÓN SOBRE EL/LOS LOTE(S) SUMINISTRADO(S)

El/los siguiente(s) lote(s) se fabricó/fabricaron y se incluyó/incluyeron en el envío:

Número de lote	Identificador de la bolsa	Volumen de dispersión para perfusión (ml)	Concentración ( $\times 10^6$ células/ml)	Total de células CD34 <sup>+</sup> ( $\times 10^6$ )	Fecha de caducidad (DD-MMM-AAAA)

Número total de bolsas:

Número total de células CD34<sup>+</sup> ( $\times 10^6$ ):

La **dosis de administración** (calculada según el peso del paciente en el momento de la extracción celular) es la siguiente:

\_\_\_\_\_  $\times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg.

La dosis de administración mínima recomendada de Libmeldy es de  $3 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg. En los estudios clínicos se han administrado dosis de hasta  $30 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg.

La **dosis que se va a perfundir** debe ser definida por el médico tratante en función del número total de células CD34<sup>+</sup> suministradas, el peso del paciente en el momento del tratamiento y el hecho de que cualquier bolsa utilizada se debe administrar en su totalidad.

Cuando se requiera más de una bolsa de Libmeldy, se debe asegurar antes de la perfusión que el volumen del medicamento que se va a perfundir es compatible con el **límite de dimetilsulfóxido** recomendado, es decir, el volumen total de dimetilsulfóxido administrado debe ser  $< 1 \%$  del volumen del plasma estimado del paciente.

El volumen máximo de Libmeldy administrado debe ser < 20 % del volumen del plasma estimado del paciente.

#### **4. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **5. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

GUARDE ESTE DOCUMENTO Y CONSÚLTELO DURANTE LA PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LIBMELDY

Solo para uso autógeno.

#### **6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

INSTRUCCIONES DE CONSERVACIÓN Y USO

Almacenar y transportar congelado (< -130 °C). Mantener la bolsa de infusión en el cartucho metálico hasta que esté listo para la descongelación y administración. No abrir la bolsa de envoltura completa hasta después de la descongelación. Una vez descongelado no se debe volver a congelar.

Periodo de validez: seis meses a < -130 °C. Periodo de validez después de la descongelación: dos horas a temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

#### **7. FECHA DE CADUCIDAD Y OTRA INFORMACIÓN ESPECÍFICA DEL LOTE**

La información se da en la tabla de la sección 3 anterior.

#### **8. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene células humanas sanguíneas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

#### **9. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

SEC:

Nombre:

Apellidos:

Fecha de nacimiento del paciente:

Peso en la primera extracción (kg):

DIN (número de identificación del medicamento):

Identificador del COI:

La información relativa al número de lote y a la identificación de la bolsa se da en la tabla de la sección 3 anterior.

**10. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043 AP Ámsterdam,  
Países Bajos

**11. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1493/001



## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente o cuidador

### Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> células/ml dispersión para perfusión atidarsagén autotemcel

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que su hijo pudiera tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento a su hijo, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico o enfermero de su hijo.
- El médico o enfermero de su hijo le entregará una tarjeta de información para el paciente. Lea la tarjeta atentamente y siga las instrucciones que contiene.
- Muestre siempre la tarjeta de información para el paciente al médico o enfermero cuando los vea o si su hijo acude a un hospital.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico o enfermero de su hijo, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver la sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Libmeldy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Libmeldy a su hijo
3. Cómo se administra Libmeldy
4. Posibles efectos adversos  
Efectos adversos del medicamento de acondicionamiento  
Efectos adversos de Libmeldy
5. Conservación de Libmeldy
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Libmeldy y para qué se utiliza

##### Qué es Libmeldy

Libmeldy es un tipo de medicamento llamado **terapia génica**. Está elaborado especialmente para su hijo a partir de su propia células sanguíneas.

##### Para qué se utiliza Libmeldy

Libmeldy se utiliza para tratar una enfermedad grave llamada leucodistrofia metacromática (LDM):

- en niños con las formas «infantil tardía» o «juvenil temprana» de la enfermedad que aún no han desarrollado ningún signo o síntoma;
- en niños con la forma «juvenil temprana» de la enfermedad que han empezado a desarrollar síntomas, pero cuyos síntomas aún no empeoran rápidamente.

Las personas con LDM presentan un fallo en el gen para producir una enzima llamada arilsulfatasa A (ARSA). Esto conduce a una acumulación de sustancias llamadas *sulfatos* en el cerebro y en el sistema nervioso, lo que causa daños en el sistema nervioso y una pérdida progresiva de capacidades físicas y, más tarde, de capacidades mentales, lo que en última instancia conduce a la muerte.

## ¿Cómo actúa Libmeldy?

Las células llamadas *células madre* se obtienen de la sangre de su hijo. Luego se modifican en un laboratorio para introducir un gen funcional para obtener ARSA. Cuando se le suministra a su hijo Libmeldy, que está compuesto por estas células modificadas, las células comenzarán a producir ARSA para descomponer los sulfatos de las células nerviosas y otras células del cuerpo de su hijo. Se espera que este proceso frene la progresión de la enfermedad y mejore la calidad de vida de su hijo.

Libmeldy se administra por goteo (*perfusión*) en una vena (*por vía intravenosa*). Para obtener más información sobre lo que sucede antes y durante el tratamiento, ver la sección 3, *Cómo se administra Libmeldy*.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Libmeldy o por qué se le ha recetado este medicamento a su hijo, pregunte al médico de su hijo.

## 2. Qué necesita saber antes de que se le administre Libmeldy a su hijo

### No se debe administrar Libmeldy a su hijo:

- Si su hijo es alérgico a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que su hijo puede ser alérgico, pregunte a su médico.
- Si su hijo se ha sometido previamente a una terapia génica con sus células madre sanguíneas.
- Si su hijo es alérgico/a o si su médico piensa que su hijo podría experimentar efectos adversos inaceptables por cualquiera de los ingredientes de los medicamentos que su hijo recibirá antes del tratamiento con Libmeldy (ver la sección 3).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que su hijo empiece a recibir Libmeldy.

- La información sobre los medicamentos basados en células como Libmeldy se debe conservar durante 30 años en el hospital. La información que se guardará sobre su hijo será su nombre y el número de lote de Libmeldy que ha recibido.
- Libmeldy se obtiene de las células madre de su hijo y solo se le debe administrar a su hijo.

### *Antes del tratamiento con Libmeldy*

- La evaluación de su hijo por su médico para confirmar que tiene LDM y evaluar los síntomas y efectos de su enfermedad se llevará a cabo antes de tomar la decisión de usar Libmeldy. Es posible que su hijo no muestre ningún signo físico de la enfermedad en el momento de la evaluación inicial.  
Si la LDM de su hijo ha progresado y ha empeorado antes del inicio del tratamiento, su médico puede determinar que su enfermedad ha alcanzado una «fase de rápida progresión». Si esto sucede, es posible que su hijo no pueda beneficiarse del tratamiento y que el médico de su hijo decida no administrarle Libmeldy.
- Es posible que su hijo reciba medicamentos conocidos como **medicamentos de movilización y acondicionamiento** (consulte las secciones 3 y 4 para obtener más información sobre estos medicamentos, incluidos los posibles efectos adversos).
- Los catéteres venosos centrales son tubos delgados y flexibles que el médico introduce en una vena grande para acceder al torrente sanguíneo de su hijo. Los riesgos de estas vías son las infecciones y la formación de coágulos de sangre. El médico y los enfermeros vigilarán a su hijo para detectar cualquier complicación del catéter venoso central.

- Libmeldy se ha sometido a pruebas para detectar la presencia de microorganismos infecciosos antes de ser administrado a su hijo. Existe un pequeño riesgo de infección. Los médicos y los enfermeros de su hijo realizarán un seguimiento durante toda la perfusión para detectar signos de infección y proporcionar tratamiento si fuera necesario.
- El médico revisará la glándula tiroides de su hijo. La glándula tiroides se encuentra en el cuello y produce hormonas que son importantes para ayudar al cuerpo a funcionar con normalidad. También se realizará un seguimiento después del tratamiento si se requiere.

#### *Después del tratamiento con Libmeldy*

- Después del tratamiento, es posible que se le pida a su hijo que se inscriba en un **estudio de seguimiento** durante un máximo de 15 años para comprender mejor los efectos a largo plazo de Libmeldy.
- Si su hijo requiere una transfusión de sangre dentro de los primeros tres meses después de haber recibido Libmeldy, los productos sanguíneos deben ser irradiados. Esto significa que los glóbulos blancos, llamados linfocitos, se han reducido para minimizar el riesgo de una reacción a la transfusión. El médico supervisará a su hijo para detectar cualquier accidente transfusional.
- Los glóbulos rojos de su hijo estarán bajos durante algún tiempo después del tratamiento con Libmeldy. Esto afecta a las células sanguíneas que luchan contra las infecciones, llamadas neutrófilos, y que se pueden medir con un simple análisis de sangre. Si los neutrófilos de su hijo siguen siendo bajos después de 60 días, esto podría denominarse «fallo del injerto». En tal caso, el médico de su hijo puede decidir introducir las células de rescate previamente extraídas (ver la sección 3). A las células de rescate no se les ha añadido el gen funcional ARSA y no producirán tal enzima.
- Después de recibir el medicamento de acondicionamiento, su hijo puede tener un número bajo de plaquetas en sangre. Esto significa que es posible que la sangre de su hijo no pueda coagularse con normalidad y que su hijo sea propenso a las hemorragias durante algún tiempo después del tratamiento. El médico controlará el recuento de plaquetas de su hijo con análisis de sangre y le proporcionará un tratamiento si se requiere. Esto puede incluir una transfusión de plaquetas para ayudar a aumentar su recuento de plaquetas.
- Puede producirse una acidosis metabólica. Es una condición en la que el nivel de ácido en la sangre se eleva. Puede haber muchas razones diferentes para que se produzca, y es más común en pacientes con LDM. Los síntomas de la acidosis metabólica incluyen la sensación de falta de aliento, respiración rápida, náusea (sensación de malestar) y vómitos. El médico supervisará a su hijo para detectar signos y síntomas de acidosis metabólica.
- La inserción de un nuevo gen en las células madre podría en teoría causar cáncer en la sangre (leucemia y linfoma). Después del tratamiento, su médico supervisará a su hijo para detectar cualquier signo de leucemia o linfoma.
- Durante los estudios clínicos, algunos pacientes desarrollaron anticuerpos contra la enzima ARSA, llamados anticuerpos contra ARSA (ver los efectos adversos de Libmeldy en la sección 4). Esto se resolvió por sí solo o después del tratamiento con medicamentos adaptados. El médico de su hijo analizará su sangre en busca de anticuerpos contra la ARSA y le proporcionará un tratamiento si se requiere.
- Después de que su hijo haya recibido Libmeldy, se le supervisará con análisis de sangre regulares. Esto incluirá la medición de anticuerpos, conocidos como inmunoglobulinas, en su sangre. Si el nivel es bajo, su hijo puede requerir un tratamiento de sustitución con inmunoglobulina. El médico de su hijo hablará con usted si se requiere.

- Libmeldy se obtiene utilizando partes del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que han sido alteradas para que no puedan causar una infección. El virus alterado se utiliza para insertar el gen ARSA en las células madre de su hijo. Aunque este medicamento no infectará con VIH a su hijo, tener Libmeldy en su sangre puede causar un falso positivo en la prueba del VIH con algunas pruebas comerciales (las llamadas «pruebas basadas en RCP») que reconocen una parte del VIH utilizada para elaborar Libmeldy. Si el resultado de la prueba de VIH de su hijo es positivo después del tratamiento con Libmeldy, contacte con el médico o enfermero de su hijo.
- Después de un tratamiento con Libmeldy, su hijo no podrá donar sangre, órganos, tejidos ni células. Esto se debe a que Libmeldy es un producto de terapia génica.

#### **Antes de que se suministre Libmeldy a su hijo, el médico:**

- Revisará los pulmones, el corazón, los riñones, el hígado y la presión arterial de su hijo.
- Buscará señales de infección; se tratará cualquier infección antes de que su hijo reciba Libmeldy.
- Comprobará la presencia de hepatitis B, hepatitis C, virus de las leucemias de las células T (HTLV), VIH o infección por micoplasma.
- Comprobará si su hijo ha sido vacunado en las seis semanas anteriores o si está prevista una vacunación en los próximos meses.

#### **Cuando no se puede completar el tratamiento de Libmeldy**

Antes de que se le administre Libmeldy, su hijo recibirá un medicamento de acondicionamiento para eliminar las células de su médula ósea.

Si no se puede administrar Libmeldy después de que su hijo haya recibido el medicamento de acondicionamiento, o si las células madre modificadas no se fijan (*injertan*) en el cuerpo de su hijo, el médico puede decidir devolver las células de rescate previamente extraídas a su hijo por medio de una perfusión (ver también la sección 3, *Cómo se administra Libmeldy*). A las células de rescate no se les ha añadido el gen funcional ARSA y no producirán tal enzima. Para obtener más información, póngase en contacto con el médico de su hijo.

#### **Otros medicamentos y Libmeldy**

**Informe a su médico** si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- Su hijo no debe tomar ningún **medicamento para la infección por VIH** desde al menos un mes antes de que se le administren los medicamentos de, hasta al menos siete días después de la perfusión con Libmeldy (ver también la sección 3, *Cómo se elabora y se administra Libmeldy*).
- No se debe administrar a su hijo vacunas llamadas **vacunas con virus vivos atenuados** durante seis semanas antes de que se le administre el medicamento de acondicionamiento para prepararlo para el tratamiento de Libmeldy, ni después del tratamiento mientras el sistema inmunológico de su hijo (el sistema de defensa del cuerpo) se esté recuperando.

#### **Libmeldy contiene sodio y dimetilsulfóxido**

Este medicamento contiene 35-560 mg de sodio (principal componente de la sal común/de mesa) en cada dosis. Esto equivale al 2-28 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Si su hijo no ha estado en contacto anteriormente con dimetilsulfóxido (una sustancia utilizada para preservar las células congeladas), el médico o enfermero deben supervisar a su hijo para detectar cualquier reacción durante la perfusión y a cada hora durante las tres horas siguientes a la perfusión.

### **3. Cómo se administra Libmeldy**

Dado que Libmeldy se obtiene de las propias células madre de su hijo, la sangre de su hijo se extraerá de una vena y se recogerá para preparar el medicamento unos dos meses antes del tratamiento. Para obtener más información, pregunte a su médico.

- Primero se le administrará a su hijo un medicamento de movilización para trasladar las células madre sanguíneas de la médula ósea a la corriente sanguínea.
- Entonces, las células madre sanguíneas se pueden extraer con una máquina que separa los componentes de la sangre (*máquina de aféresis*). Puede llevar más de un día extraer suficientes células madre de la sangre para producir Libmeldy.

### Las células madre extraídas de la sangre se dividirán en:

- La **muestra del tratamiento**, que se enviará para preparar Libmeldy, introduciendo una copia del gen funcional ARSA en las células madre de la muestra.
- La **muestra de reserva**, que se congelará y almacenará, se le administrará a su hijo como células madre de sustitución si Libmeldy no se puede administrar o no funciona (ver «Cuando no se puede completar el tratamiento de Libmeldy» en la sección 2). Cabe destacar que, alternativamente, se podrán obtener células de reserva de la médula ósea de su hijo. En tal caso, su hijo recibirá medicamentos para relajarse y evitar el dolor o dejarlo inconsciente antes del procedimiento. El médico extraerá la médula ósea de su hijo con una jeringa especial.

### Cómo se administra Libmeldy a su hijo

- Libmeldy se le suministrará a su hijo en un centro de tratamiento especializado y por médicos especializados en el uso de este tipo de medicina.
- Los médicos comprobarán que las bolsas de perfusión de Libmeldy están identificadas como elaboradas con la propia muestra de su hijo.
- Libmeldy es un tratamiento que solo se puede utilizar una vez. No se podrá administrar de nuevo a su hijo en el futuro.

Cuándo	Qué sucede	Por qué
De manera aproximada dos meses antes de la perfusión de Libmeldy	Se administra el medicamento de movilización	Para trasladar las células madre sanguíneas de la médula ósea de su hijo a la corriente sanguínea.
De manera aproximada dos meses antes de la perfusión de Libmeldy	Se extrae sangre	Para elaborar Libmeldy y para servir como células de sustitución en caso necesario
Cinco días antes de la perfusión de Libmeldy	Se administrará un medicamento de acondicionamiento durante 3-4 días en un hospital	Para preparar la médula ósea de su hijo para el tratamiento destruyendo las células de la médula ósea de forma que puedan ser sustituidas por las células modificadas de Libmeldy.
De 15 a 30 minutos antes de la perfusión de Libmeldy	Se podrá administrar un medicamento llamado antihistamínico	Para ayudar a prevenir una respuesta alérgica a la perfusión.
Comienzo del tratamiento con Libmeldy	Libmeldy se administra por goteo (perfusión) en una vena. Esto se llevará a cabo en un hospital y tardará menos de 30 minutos para cada bolsa de perfusión. El número de bolsas variará en función del paciente.	Para añadir células madre sanguíneas con el gen ARSA en la médula ósea de su hijo.
Después del tratamiento con Libmeldy	Su hijo permanecerá en el hospital durante 4-12 semanas, aproximadamente	Para recuperarse y que le supervisen a fin de comprobar si el tratamiento de su hijo está funcionando y actuar si aparece algún efecto adverso hasta que

		el médico considere que es seguro para su hijo salir del hospital.
--	--	--

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos están relacionados con el medicamento de acondicionamiento utilizado para preparar la médula ósea de su hijo para el tratamiento con Libmeldy.

Hable con el médico de su hijo sobre los efectos adversos del medicamento de acondicionamiento. También puede leer los prospectos de ese medicamento.

#### **Efectos adversos del medicamento de acondicionamiento**

➔ **Avisé inmediatamente a su médico o enfermero** si su hijo sufre alguno de los siguientes efectos adversos después de recibir el medicamento de acondicionamiento. Suelen aparecer entre los primeros días y varias semanas después de recibir el medicamento de acondicionamiento, pero también pueden desarrollarse mucho más tarde.

#### **Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- análisis de sangre que muestra un bajo nivel de glóbulos blancos con o sin fiebre
- acidosis metabólica, una condición en la que los niveles de ácido en la sangre son elevados
- inflamación y llagas en la boca y los labios
- malestar (*vómitos*)
- hepatomegalia
- dolor en la parte superior derecha del abdomen (vientre) debajo de las costillas, coloración amarillenta de los ojos o la piel, rápido aumento de peso, hinchazón de los brazos, las piernas y el abdomen, y dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de una enfermedad hepática grave denominada *enfermedad venooclusiva*
- pérdida o disminución de la función de los ovarios

#### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)**

- hemorragias o hematomas anómalos: pueden estar causados por un nivel bajo de plaquetas, lo que reduce la capacidad de coagulación de la sangre
- infecciones que podrían provocar a su hijo sensación de calor (fiebre), de frío o sudor
- infección en el pecho (*neumonía*)
- infección de los órganos implicados en la excreción de orina (como la vejiga y el tracto urinario)
- número bajo de glóbulos rojos (*anemia*)
- exceso de líquido en el cuerpo
- acumulación de líquido en el abdomen
- problemas para dormir
- cefalea
- hemorragias nasales
- dolor en la boca y la garganta
- diarrea
- hemorragias en el tracto intestinal
- malestar (*náusea*)

- aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas y aminotransferasas) observadas en los análisis de sangre
- prurito
- dolor de espalda
- dolor óseo
- disminución de la producción de orina
- fiebre
- prueba de *Aspergillus* positiva (enfermedad pulmonar causada por un hongo)

### **Efectos adversos de Libmeldy**

Se han notificado los siguientes efectos adversos con Libmeldy.

#### **Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- prueba positiva de anticuerpos contra ARSA. Los anticuerpos son la defensa natural del cuerpo contra cualquier elemento que el cuerpo considere como extraño.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico o enfermero de su hijo, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Libmeldy**

La siguiente información está dirigida solo a los médicos.

Dado que este medicamento se administrará en un hospital, este será responsable de la correcta conservación del medicamento antes y durante su uso, así como de su correcta eliminación.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y las etiquetas de la bolsa de perfusión.

No utilice este medicamento si observa que la bolsa de perfusión está dañada o tiene fugas.

Almacenar a  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta un máximo de seis meses. No descongelar el medicamento hasta que esté listo para utilizarse. Una vez descongelado, conservar a temperatura ambiente ( $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y usar en un plazo de dos horas. No volver a congelar.

Este medicamento contiene células humanas genéticamente modificadas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Libmeldy**

- El principio activo de Libmeldy consiste en las propias células madre de su hijo que contienen copias funcionales del gen ARSA. La concentración por bolsa es de  $2\text{-}10 \times 10^6$  células por mililitro.



- Los demás ingredientes son una solución utilizada para preservar las células congeladas y el cloruro de sodio (ver la sección 2, *Libmeldy contiene sodio*).

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente.

### **Aspecto de Libmeldy y contenido del envase**

Libmeldy es una dispersión de células color transparente a ligeramente turbio, de incoloro a amarillo o rosado, que se suministra en una o más bolsas de perfusión transparentes, cada una de ellas empaquetada en una bolsa dentro de un contenedor cerrado.

El nombre y la fecha de nacimiento de su hijo, así como la información codificada que identifica a su hijo como paciente, están impresos en cada bolsa de perfusión y en cada contenedor.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043 AP Ámsterdam,  
Países Bajos

### **Responsable de la fabricación**

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

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

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

----->

### **Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

Es importante que lea todo el contenido de este procedimiento antes de administrar Libmeldy.

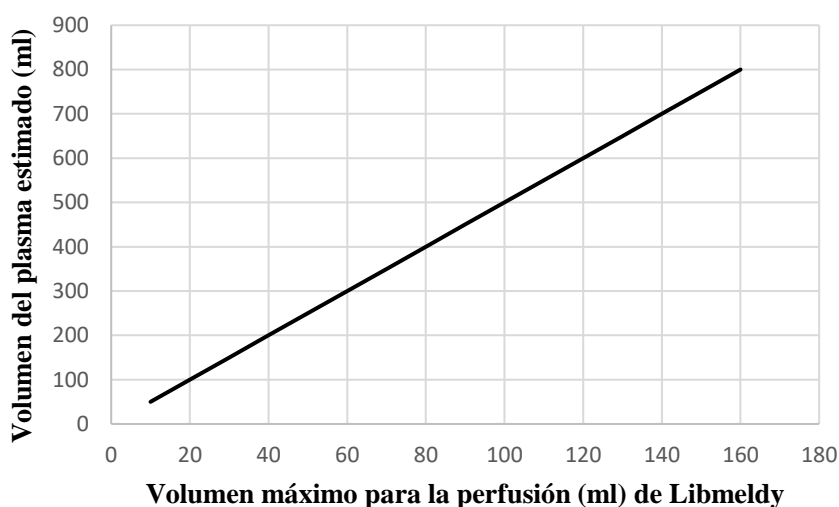
### **Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento**

- Este medicamento contiene glóbulos rojos humanos. Los profesionales sanitarios que manipulen Libmeldy deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.
- Libmeldy debe permanecer a  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$  en todo momento, hasta que el contenido de la bolsa se descongele para la perfusión.

#### Definición de la dosis administrada

- La dosis que se va a perfundir y el número de bolsas de perfusión de Libmeldy que se van a utilizar deben definirse según el número total de células CD34<sup>+</sup> suministradas que se indica en la etiqueta de información del lote (es decir, la «dosis suministrada», calculada según el peso del paciente en el momento de la extracción de las células). La dosis de Libmeldy que se administre también debe tener en cuenta el peso del paciente en el momento del tratamiento, y el hecho de que cualquier bolsa que se utilice se debe administrar en su totalidad.
- Se debe tener una especial consideración del volumen de la perfusión en relación con la edad y el peso del paciente. Cuando la dosis de perfusión de Libmeldy deba ser de más de una bolsa, se debe asegurar antes de la perfusión que el volumen del medicamento que se va a perfundir es compatible con el límite recomendado, es decir, el volumen total de dimetilsulfóxido administrado debe ser  $< 1\%$  del volumen del plasma estimado del paciente. Por lo tanto, el volumen máximo de Libmeldy administrado debe ser  $< 20\%$  del volumen del plasma estimado del paciente.
- El siguiente gráfico se proporciona como referencia para determinar el volumen máximo de Libmeldy que se puede perfundir a un paciente según su volumen del plasma estimado.

**Directriz sobre el límite de seguridad de dimetilsulfóxido: el volumen máximo de administración de Libmeldy debe ser  $< 20\%$  del volumen del plasma estimado del paciente.**



#### Preparación previa a la administración

- Se pueden utilizar varias bolsas de perfusión para cada paciente. Cada bolsa de perfusión se proporciona dentro de una bolsa de envoltura completa que se encuentra dentro de un cartucho metálico.
- La(s) bolsa(s) de perfusión envuelta(s) debe(n) mantenerse dentro de lo(s) cartucho(s) metálico(s) en la fase de vapor de nitrógeno líquido a  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta que esté(n) lista(s) para la descongelación y perfusión.
- Haga un recuento de todas las bolsas de perfusión y confirme que cada bolsa de perfusión está dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de información del lote adjunta.
- Se debe disponer de una solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %), para imprimir el tubo antes de la perfusión y para lavar la bolsa y el tubo después de la perfusión.

#### Comprobación antes de la descongelación

- No saque el cartucho metálico del almacenamiento criogénico ni descongele a Libmeldy hasta que el paciente esté listo para la perfusión. Se debe coordinar el momento de descongelación de la(s) bolsa(s) de perfusión que contiene(n) Libmeldy y de la perfusión. Confirme el tiempo de perfusión con antelación y ajuste el tiempo de inicio con la descongelación de manera que Libmeldy esté disponible para la perfusión cuando el perceptor esté listo.
- Abra el cartucho metálico e inspeccione la bolsa de envoltura completa y la bolsa de perfusión para detectar cualquier pérdida de integridad antes de la descongelación. Si una bolsa de perfusión está afectada, siga las pautas locales para la manipulación de residuos materiales de origen humano y póngase en contacto con Orchard Therapeutics inmediatamente.
- Antes de descongelar Libmeldy, se debe verificar que la identidad del paciente coincida con la información exclusiva del paciente que figura en las etiquetas de los envases y en la etiqueta de información del lote que se incluye. Libmeldy está destinado exclusivamente a un uso autólogo. No descongele ni perfunda Libmeldy si la información de la etiqueta específica del paciente en la bolsa de perfusión no coincide con el paciente.

### Descongelación

- Después de extraerla cuidadosamente del cartucho metálico, descongele la bolsa de perfusión en su bolsa de envoltura completa hermética a 37 °C en un material de descongelación controlado hasta que no haya hielo visible en la bolsa de perfusión.
- Una vez que haya finalizado la descongelación, la bolsa se debe extraer inmediatamente del material de descongelación.
- La bolsa de envoltura completa se debe abrir cuidadosamente para extraer la bolsa de perfusión, que se debe mantener a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) hasta la perfusión.
- Masajee suavemente la bolsa de perfusión para volver a suspender las células. Se debe inspeccionar el contenido de la bolsa de perfusión en busca de cualquier agregado celular visible restante. Los pequeños grupos de material celular deben dispersarse con un mezclado manual suave. No agite la bolsa.
- La bolsa de perfusión no se debe lavar, centrifugar, tomar como muestra ni volver a suspender en otros medios antes de la perfusión.
- No se debe irradiar Libmeldy, ya que la irradiación podría provocar la inactivación del producto.
- Si se proporciona más de una bolsa de perfusión para la dosis de tratamiento del paciente, la siguiente bolsa solo se debe descongelar después de que el contenido de la bolsa anterior se haya perfundido completamente.

### Administración

- Libmeldy debe administrarse como una perfusión intravenosa a través de un catéter venoso central, de acuerdo con los procedimientos estándar del centro de tratamiento especializado en la administración de los productos de terapia celular.
- El equipo de administración recomendado consiste en un transfusor de sangre equipado con un filtro de 200 µm.
- Cada bolsa se debe perfundir por gravedad en las dos horas siguientes a la descongelación, incluida cualquier interrupción durante la perfusión, para mantener la máxima viabilidad del producto.
- La velocidad máxima de perfusión es de 5 ml/kg/h, y el contenido de cada bolsa se debe perfundir en aproximadamente 30 minutos.
- Cuando necesite más de una bolsa de Libmeldy, solo debe perfundir una bolsa del producto por hora.
- Los pacientes que no hayan estado expuestos previamente al dimetilsulfóxido se deben someter a un seguimiento exhaustivo. Se deben controlar los signos vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno) y la aparición de cualquier síntoma durante un máximo de tres horas después de la perfusión.
- Al final de la perfusión, enjuague los restos de Libmeldy que queden en la bolsa de perfusión y cualquier tubo utilizado con la solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para

asegurar que se perfunda al paciente la mayor cantidad de células posible. Se debe tener una especial consideración del volumen de la perfusión en relación con la edad y el peso del paciente.

#### Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

- En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Libmeldy deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

#### Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

- El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Libmeldy (residuos sólidos y líquidos) se debe manipular y eliminar como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.