

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) on muuntogeeninen solupohjainen valmiste. Se koostuu autologisilla CD34⁺-soluilla rikastetusta populaatiosta, joka sisältää hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), jotka on transduoitu *ex vivo* käyttämällä ihmisen aryyilisulfataasi A (ARSA) -geeniä ilmentävää lentivirusvektoria.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Jokainen potilaskohtainen Libmeldy-infusiopussi sisältää atidarsagene autotemcel -valmistetta, jossa on tietty eräkohtainen pitoisuus muuntogeenisillä autologisilla CD34⁺-soluilla rikastettua populaatiota. Lääkevalmiste on pakattu yhteen tai useampaan infusiopussiin, jotka yhteensä sisältävät dispersiota, jossa on 2-10 x 10⁶ solua/ml elinkykyistä CD34⁺-soluilla rikastettua populaatiota suspendoituna pakastusliuoksessa.

Yksi infusiopussi sisältää 10–20 ml Libmeldyä.

Lääkevalmisteen määrälliset tiedot, mukaan lukien annettava infusiopussimäärä (katso kohta 6), ovat eräselosteessa (LIS), joka sijaitsee kuljetuksessa käytettävän kylmäkuljetuspakkauksen kannen sisäpuolella.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg natriumia millilitrassa ja 55 mg dimetyylisulfoksidia (DMSO) millilitrassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Kirkas tai sameahko dispersio, joka voi olla väritön, keltainen tai vaaleanpunainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaihe

Libmeldy on tarkoitettu metakromaattisen leukodystrofian (MLD) hoitoon. MLD:ssä aryyilisulfataasi A (ARSA) -geenissä on bialleellisia mutaatioita, jotka vähentävät ARSAn entsyymaattista aktiivisuutta. Sillä hoidetaan

- lapsia, joilla on pikkulasten tai varhaisnuorten MLD ilman taudin kliinisiä ilmentymiä.

- lapsia, joilla on varhaisnuorten MLD ja taudin varhaisia kliinisiä ilmentymiä. Nämä lapset pystyvät yhä kävelemään itsenäisesti ja heidän kognitiiviset kyvyt eivät ole vielä alkaneet heikentyä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Libmeldy on annettava erikoistuneessa hoitoyksikössä. Antajan täytyy olla lääkäri, jolla on kokemusta hematopoieettisesta kantasolusiirrosta (HSCT) ja joka on saanut koulutuksen kyseisen lääkevalmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen.

Annostus

Libmeldy on tarkoitettu autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4), ja sitä saa antaa vain kerran.

Libmeldy-valmisteen annostus on määritettävä sen mukaan, mikä on potilaan paino infusointihetkellä.

Hoito koostuu yhdestä infuusioannoksesta. Yksi annos on elinkykyistä CD34⁺-soluilla rikastettua populaatiota sisältävä infuusio, joka on yhdessä tai useassa infusiopussissa.

Libmeldyn suositeltu vähimmäisannos on 3×10^6 CD34⁺-solua potilaan painokiloa kohti. Kliinisissä tutkimuksissa annetut enimmäisannokset olivat 30×10^6 CD34⁺-solua/kg.

Libmeldystä annettavan enimmäistilavuuden tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta (ks. kohta 4.4 ja kohta 6.6).

Katso annosta koskevat lisätiedot valmisteen mukana toimitetusta eräselosteesta (LIS).

Perifeerisen veren mobilisaatio ja afereesi

Autologiset CD34⁺-solut eristetään perifeeriseen vereen mobilisoiduista soluista. Tämä suoritetaan afereesitoimenpiteellä (-toimenpiteillä) sen jälkeen, kun solut on mobilisoitu perifeeriseen vereen.

Libmeldyn valmistamiseksi potilaan on voitava luovuttaa vähintään 8×10^6 CD34⁺-solua/kg, koska ihanteellinen määrä on $20\text{--}30 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg.

CD34⁺-solujen vähimmäismäärä voidaan kerätä yhdellä tai useammalla afereesilla.

Jos Libmeldyn vähimmäisannosta 3×10^6 CD34⁺-solua/kg ei ole saavutettu lääkevalmisteen valmistamisen jälkeen, kantasoluja voidaan uudelleen mobilisoida yhdellä tai useammalla afereesisykliä, jotta soluja saadaan lisää lääkkeen valmistamisen jatkamiseksi (ks. *Mobilisaatio ja afereesi*, kohta 5.1).

Lisävaatimuksena hematopoieettisia kanta- ja esisoluja on kerättävä varalle vähintään 2×10^6 CD34⁺-solua/kg. Näitä soluja käytetään pelastushoitona, jos Libmeldyn laatu heikkenee myeloablatiivisen esihoidon aloittamisen jälkeen ja ennen Libmeldy-infusiota, siirteen tarttumattomuuden taikka Libmeldy-hoidon jälkeisen pidentyneen luuydinaplasian yhteydessä (ks. kohta 4.4). Nämä solut on kerättävä ja ne on pakastettava laitoksen menettelytapojen mukaisesti ennen myeloablatiivista esihoidoa. Varasolut voidaan kerätä joko perifeeriseen vereen mobilisointiin liittyvällä afereesilla tai luuytimeä.

Perifeerisen veren mobilisaatio

Potilaille on tehtävä hematopoieettisten kanta- ja esisolujen mobilisointi granulosityttiryhmiä stimuloivalla kasvutekijällä (G-CSF:llä) pleriksaforin kanssa tai ilman sitä, minkä jälkeen on tehtävä afereesi, jotta saadaan CD34⁺-soluja lääkevalmisteen valmistamista varten (ks. kohdasta 5.1 kuvaus kliinisissä tutkimuksissa käytetystä mobilisointihoidosta).

Esihoito

Hoitavan lääkärin on varmistettava, että autologisia kanta- ja esisoluja sisältävän geenihoidon antaminen potilaalle on kliinisesti asianmukaista, ennen kuin myeloablatiivinen esihoito aloitetaan (ks. kohta 4.4).

Libmeldy-infuusiota edeltävää myeloablatiivista esihoitoa tarvitaan edistämään geenimuunneltujen autologisten CD34⁺-solujen tehokasta tarttumista (ks. kohdasta 5.1 kuvaus kliinisissä tutkimuksissa käytetystä myeloablatiivisesta hoidosta).

Esihoitona suositellaan käytettävän busulfaania.

Myeloablatiivista esihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin kaikki infuusiopussit, joista koko Libmeldy-annos koostuu, on saatu ja niitä säilytetään erikoistuneessa hoitoyksikössä ja kun on varmistettu, että varalla olevat kantasolut on kerätty ja ne ovat saatavilla.

Esihoidon aikana ja ennen Libmeldy-hoitoa potilaille suositellaan annettavaksi estolääkitys maksan veno-okklusiivisen taudin ja muiden endoteelivaurio komplikaatioiden, kuten siirteeseen liittyvän tromboottisen mikroangiopatian tai epätyypillisen hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän varalta, paikallisen käytännön mukaisesti.

Annettavan myeloablatiivisen esihoidosta riippuen on syytä harkita myös kouristusten estolääkitystä. Fenytoiinia ei suositella, koska se voi suurentaa busulfaanin puhdistumaa.

Bakteeri-, sieni- ja virusinfektiolääkkeiden profylaktista ja empiiristä käyttöä on harkittava, jotta voidaan ehkäistä ja hoitaa infektiota etenkin esihoidon jälkeisen neutropeniajakson aikana. On suositeltavaa seurata yleisimpien virusten mahdollista uudelleenaktivoitumista paikallisten ohjeiden mukaisesti. Sairaalahoidon aikana on toteutettava infektiollahintatoimia ja eristystoimenpiteitä paikallisten määräysten mukaisesti.

Esilääkitys

On suositeltavaa, että potilaalle annetaan esilääkityksenä kloorifeniramiinia (0,25 mg/kg, enimmäisannos 10 mg) tai vastaavia lääkevalmisteita laskimoon 15–30 minuuttia ennen Libmeldy-infuusiota. Näin vähennetään infuusioreaktion todennäköisyyttä.

Erityispotilasryhmät

Ikäkkäät potilaat

Libmeldy ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Libmeldy ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Potilaat on tutkittava munuaisten vajaatoiminnan osalta, jotta voidaan varmistaa, onko autologisista hematopoieettisista kanta- ja esisoluista koostuvan geenihoidon antaminen asianmukaista. Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Libmeldy ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Potilaat on tutkittava maksan vajaatoiminnan osalta, jotta voidaan varmistaa, onko autologisista hematopoieettisista kanta- ja esisoluista koostuvan geenihoidon antaminen asianmukaista. Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Libmeldyn turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla on varhaisnuorten MLD (eli se muoto taudista, joka puhkeaa yleensä seitsemännen ikävuoden jälkeen), ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Libmeldyn saa antaa ainoastaan infuusiona laskimoon

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja ihmissoluja. Terveystenhuollon ammattilaisten on sen vuoksi noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja suojalaseja), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen valmistetta käsiteltäessä.

Kohdassa 6.6 on ohjeet Libmeldyn valmistamisesta ja hävittämisestä sekä siitä, miten toimitaan vahinkoaltistumisen yhteydessä.

Infuusion valmistelu

Ennen antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Libmeldy-infuusiopussissa (-pusseissa) ja mukana toimitetuissa asiakirjoissa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja. Myös annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on tarkistettava eräselosteessa (LIS) olevista potilaskohtaisista tiedoista (ks. kohta 4.4).

Libmeldyn sulattamisen ja infuusion antamisen ajoitus on sovitettava yhteen. Infuusion alkamisaika on vahvistettava etukäteen, ja se on sovitettava sulatuksen kanssa yhteen siten, että Libmeldy voidaan infusoida, kun potilas on valmis. On suositeltavaa antaa Libmeldy välittömästi, kun se on sulatettu. Näin valmiste on varmasti käyttökelpoinen. Valmisteen anto on saatettava päätökseen kahden tunnin kuluessa siitä, kun se on sulatettu.

Antaminen

Valmiste annetaan laskimoinfuusiona keskuslaskimokatettrin kautta. Jos Libmeldyä tarvitaan useampi kuin yksi pussi, lääkevalmistetta saa infusoida tunnissa vain yhden pussin. Jokainen pussi on infusoitava noin 30 minuutin kuluessa, ja infuusionopeus saa olla enintään 5 ml/kg/h. Antovälineistönä suositellaan käytettävän verensiirtosarjaa, jossa on 200 µm:n suodatin (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat valmistelua ja antamista sekä vahinkoaltistumisen tapahduttua tai Libmeldy-valmistetta hävitettäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi hematopoieettisia kantasoluja sisältävä geenihoito.

Mobilisointiin ja myeloablatiivisiin lääkevalmisteisiin liittyvät vasta-aiheet on otettava huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Jäljitettävyysvaatimuksia, jotka koskevat pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä solupohjaisia lääkevalmisteita, on noudatettava. Jotta jäljitettävyys voidaan taata, lääkevalmisteen nimi, eränumero ja hoidetun potilaan nimi on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Autologinen käyttö

Libmeldy on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Libmeldy-valmistetta ei saa antaa, jos valmisteen merkinnöissä ja eräselosteessa (LIS) olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilöllisyyttä.

Taudin nopeasti etenevä vaihe

Libmeldy-hoito on toteutettava ennen kuin taudin nopeasti etenevä vaihe alkaa.

Ennen Libmeldy-hoidon antamista hoitavan lääkärin on arvioitava potilaan hoitokelpoisuus tekemällä kattava neurologinen tutkimus sekä arvioimalla potilaan iänmukainen motorinen ja neurokognitiivinen toimintakyky.

Hoitavan lääkärin on varmistettava ennen kantasolukeräyksen aloittamista, ettei potilaan kliininen tila ole huonontunut. Tämän jälkeen hoitavan lääkärin pitää ennen esihoidon aloittamista varmistaa, että autologisista hematopoieettisista kanta- ja esisoluista koostuva geenihoito on potilaalle edelleen kliinisesti asianmukainen ja että Libmeldy-hoito on edelleen aiheellinen.

Mobilisoinnissa ja myeloablatiivisessa esihoidossa käytettävät lääkevalmisteet

Mobilisoinnissa ja myeloablatiivisessa esihoidossa käytettäviä lääkevalmisteita koskevia varoituksia ja varotoimia on noudatettava.

Keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, infektiot ja tromboosit

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu keskuslaskimokatetrien käyttöön liittyvistä infektioista. Keskuslaskimokatetrin käyttöön liittyy myös tromboosiriski. Potilaita on seurattava tiiviisti mahdollisten infektioiden ja katetreihin liittyvien tapahtumien varalta.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Vaikka testeillä tarkistetaan, että Libmeldy on steriili eikä sisällä mykoplasmaa, tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Tämän vuoksi Libmeldy-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektio-oireiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukainen hoito

Interferenssi virustestauksessa

Koska Libmeldy-valmisteen valmistuksessa käytettävässä lentivirusvektorissa on pieni määrä lyhyitä, HI-viruksen kanssa identtisiä geneettisen tiedon jaksoja, jotkin HIV-nukleiinihappotestit (NAT-testit) saattavat antaa väärän positiivisen tuloksen. Libmeldyllä hoidettujen potilaiden HIV-testauksessa ei tule käyttää PCR-pohjaista määrittystä.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Libmeldy-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten. Tämä tieto kerrotaan myös potilaskortissa, joka on annettava potilaalle hoidon jälkeen.

Yliherkkyys ja infuusioon liittyvät reaktiot

Vakavia yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaksiaa, saattaa aiheutua Libmeldy-valmisteen sisältämästä dimetyylisulfoksidista (DMSO). Potilaita, jotka eivät ole altistuneet DMSO:lle aikaisemmin, on tarkkailtava tiiviisti. Vitaalitoimintoja (verenpaine, syke ja happisaturaatio) sekä mahdollisten oireiden ilmaantumista on seurattava ennen infuusion aloittamista, noin kymmenen minuutin välein infuusion aikana ja kerran tunnissa infuusion jälkeen kolmen tunnin ajan.

Jos tarvitaan useampi kuin yksi pussi Libmeldyä, ennen infuusiota on varmistettava, että tilavuus, joka lääkevalmisteesta on määrä infusoida, on yhteensopiva DMSO:n suositellun saantiraja-arvon kanssa: annetun DMSO:n kokonaistilavuuden on oltava < 1 prosentti potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta. Annettavan enimmäistilavuuden Libmeldyä tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta (ks. kohta 6.6).

Lisäksi on muistettava, että jos Libmeldyä tarvitaan useampi kuin yksi pussi, saa tunnissa infusoida vain yhden pussin lääkevalmistetta.

Siirteen tarttumattomuus

Kliinisissä tutkimuksissa luuydinsiirteen tarttuminen ei epäonnistunut yhdelläkään potilaalla perifeerisen veren neutrofiilimäärällä mitattuna. Neutrofiilien tarttumisen epäonnistuminen on lyhytaikainen mutta mahdollisesti merkittävä riski. Se määritellään siten, että absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) > $0.5 \times 10^9/l$ (> 500 solua/ μl) jää saavuttamatta eikä luuytimen toiminnan palautumisesta ole merkkejä (ts. luuytimen hyposellulaarisuus) päivään 60 mennessä Libmeldy-infuusion jälkeen. Jos siirteen tarttuminen epäonnistuu, ei-transdusoidut varalle kerätyt kantasolut on infusoitava paikallisten määräysten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Pitkittynyt sytopenia

Potilaille voi kehittyä vakavia sytopenioita, myös vakava neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) $< 0.5 \times 10^9/l$ (< 500 solua $/\mu l$) ja pitkäkestoinen trombositopenia, jotka voivat kestää useita viikkoja myeloablatiivisen esihoidon ja Libmeldy-infuusion jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa hematologinen toipuminen busulfaanilla annetun esihoidon jälkeen tapahtui yleensä 4–5 viikon kuluessa Libmeldy-infuusion antopäivästä. Pakastetulla (kaupallisella) valmisteella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa neutrofiilien tarttumiseen kuluneen ajan mediaani oli 36,5 päivää (vähimmäis- ja enimmäisaika 31–40 päivää) geenihoidon jälkeen. Sen vuoksi potilaita on seurattava sytopenian merkkien ja oireiden varalta vähintään kuusi viikkoa infuusion jälkeen.

Punasolujen määrää on seurattava lääketieteellisen harkinnan mukaan siihen saakka, kunnes siirteen tarttuminen on tapahtunut ja luuytimen toimintakyky on palautunut. Potilaalle on siirrettävä punasoluja ja verihiutaleita tukihoitona lääketieteellisen harkinnan ja laitoksen käytännön mukaisesti. Verisolujen määrä on mitattava ja muita tarkoituksenmukaisia testejä on tehtävä viipymättä aina, kun anemiaan viittaavia kliinisiä oireita ilmaantuu.

Jos sytopenia jatkuu kauemmin kuin 6–7 viikkoa huolimatta granulosityttejä mobilisoivien lääkevalmisteiden käyttämisestä, potilaalle on infusoitava ei-transdusoidut varakantasolut. Jos sytopenia jatkuu ei-transdusoitujen varakantasolujen infusoinnista huolimatta, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Verihiutaleiden tarttumisen viivästyminen

Verihiutaleiden tarttuminen määritellään seuraavien kriteerien perusteella: kolmena ensimmäisenä peräkkäisenä päivänä verihiutalearvoksi saadaan $\geq 20 \times 10^9/l$ eri päivinä Libmeldy-infuusion jälkeen eikä verihiutaleiden siirtoa ole tehty arviointijaksoa välittömästi edeltävän seitsemän päivän aikana ja arviointijakson aikana (siihen saakka, kunnes geenihoidosta on kulunut 60 päivää).

Lääkevalmisteen kliinisen kehitysvaiheen aikana verihiutaleiden tarttumisen ilmoitettiin viivästyneen (mediaani: 73,5 päivää, vaihteluväli 65–109 päivää) neljällä potilaalla 35:stä (11,4 prosentilla potilaista). Tämä ei kuitenkaan korreloinut verenvuodon ilmaantumisen lisääntymisen kanssa. Kaikki integroidun turvallisuusaineiston (N=29) potilaat saivat tukihoitona verihiutaleiden siirron osana vakiohoitoa/-profylaksia. Verihiutalearvoja on seurattava lääketieteellisen harkinnan mukaan siihen saakka, kunnes näiden solujen tarttuminen on tapahtunut ja toimintakyky palautunut. Potilaalle on siirrettävä verihiutaleita tukihoitona lääketieteellisen harkinnan ja hoitopaikan käytännön mukaisesti.

Metabolinen asidoosi

Ennen Libmeldy-hoitoa on selvitettävä mahdollisen munuaisperäisen asidoosin olemassaolo sekä esihoidossa käytettävään lääkevalmisteseen sekä geenihoidotoimenpiteeseen liittyvät riskit, sillä ne voivat vaikuttaa metabolisen asidoosin kehittymiseen. Potilaan happo-emässtatusta on seurattava koko esihoidon ajan ja siihen saakka, kunnes potilaalla ei enää ole metabolista stressiä. Hoitavan lääkärin pitää harkita natriumbikarbonaatin antamista kaikkien muiden tarpeellisten hoitojen lisäksi, ja lääkärin on pyrittävä ehkäisemään kaikki samanaikaiset haittavaikutukset, jotka voivat vaikuttaa metabolisen asidoosin kehittymiseen.

Kilpirauhastoiminnan seuranta

Kliinisissä tutkimuksissa joillakin potilailla havaittiin ohimenevää kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH), vapaan T4:n (FT4; tyroksiini) ja vapaan T3:n (FT3; trijodityroniini) arvojen suurenemista. Koska kilpirauhasen häiriöt voivat jäädä huomaamatta kriittisen sairauden vuoksi tai johtua samanaikaisesta lääkityksestä, potilaiden kilpirauhasen toiminta ja rakenne on tutkittava ennen Libmeldy-hoitoa. Kilpirauhasen toimintaa ja rakennetta on seurattava jonkin aikaa hoidon jälkeen ja tarvittaessa vielä myöhemminkin.

Insertionaalisen onkogeneesin riski

Libmeldy-hoidon jälkeen on olemassa teoreettinen riski leukemian tai lymfooman kehittymisestä. Jos Libmeldyllä hoidetulla potilaalla todetaan leukemia tai lymfooma, häneltä on otettava verinäytteitä integraatiokohdan analyysia varten.

Anti-ARSA-vasta-aineet

Lääkevalmisteen kliinisen kehitysvaiheen aikana viiden potilaan osalta ilmoitettiin anti-ARSA-vasta-aineista. Titterit olivat yleensä pieniä, ja tilanne korjaantui itseksensä tai rituksimabihoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Kliiniseen tehoon tai turvallisuutta koskeviin tuloksiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Anti-ARSA-vasta-aineiden seuranta on suositeltavaa ennen hoitoa, yhden ja kahden kuukauden kuluttua geenihoidosta ja sen jälkeen kuuden kuukauden, yhden, kolmen, viiden, seitsemän, yhdeksän vuoden, 12 vuoden ja 15 vuoden kuluttua hoidosta.

Anti-ARSA-vasta-aineiden lisäseuranta on suositeltavaa myös silloin, kun sairaus puhkeaa tai kun sairaus alkaa edetä selvästi.

Serologiset testit

Libmeldyä ei ole tutkittu potilailla, joilla on HIV-1-, HIV-2-, HTLV-1-, HTLV-2-, HBV-, HCV- tai mykoplasmainfektiio.

Kaikki potilaat on testattava HIV-1/2-, HTLV-1/2-, HBV-, HCV- ja mykoplasmainfektion varalta ennen solujen mobilisointia. Näin varmistetaan, että lähdemateriaalisoluja voidaan käyttää Libmeldyn valmistuksessa.

Antiretroviraalisten lääkkeiden käyttö

Potilaiden ei tule käyttää antiretroviraalisia lääkevalmisteita ajanjaksolla, joka alkaa vähintään kuukautta ennen solujen mobilisointia ja päättyy aikaisintaan seitsemän päivän kuluttua Libmeldy-infuusiosta (ks. kohta 4.5). Jos potilas tarvitsee antiretroviraalisia lääkkeitä HI-/HTL-virukselle altistumisen vuoksi, Libmeldy-hoidon aloitusta on lykättävä siihen saakka, kunnes HI-/HTL-viruksesta on tehty Western blotting -analyysi ja viruskuormamääritys kuuden kuukauden kuluttua altistumisen jälkeen.

Libmeldyn antamisen jälkeen

Infuusion jälkeen potilaan hoidossa on noudatettava hematopoieettisten kanta- ja esisolujen siirron jälkeisiä vakiomenettelyjä.

Immunoglobuliini G:n pitoisuus on pidettävä suurempana kuin 5 g/l. Tämän tarkoituksena on ehkäistä sellaiset mahdolliset myöhemmät (yli sadan päivän kuluttua hoidosta ilmaantuvat) infektiot, jotka johtuvat afereesiin ja esihoitoon liittyvästä vakavasta hypogammaglobulinemiasta.

Kaikki verivalmisteet, joita potilas mahdollisesti tarvitsee kolmen ensimmäisen kuukauden kuluessa Libmeldy-hoidosta, on säteilytettävä.

Pitkäaikainen seuranta

Potilaiden odotetaan kirjautuvan pitkäaikaisen seurannan ohjelmaan, jotta voidaan selvittää paremmin Libmeldy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pitkällä aikavälillä.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää annoskohtaisesti 35–560 mg natriumia, joka vastaa 2–28:aa prosenttia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole odotettavissa Libmeldyn tyyppisellä lääkevalmisteella.

Potilaiden ei tule käyttää antiretroviraalisia lääkevalmisteita ajanjaksolla, joka alkaa vähintään kuukautta ennen solujen mobilisointia ja päättyy aikaisintaan seitsemän päivän kuluttua Libmeldy-infuusiosta (ks. kohta 4.4).

Elävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla annetun rokotuksen turvallisuutta Libmeldy-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varotoimenpiteenä suositellaan, että eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei anneta vähintään kuuteen viikkoon ennen myeloablatiivisen esihoidon aloittamista, Libmeldy-hoidon aikana eikä ennen kuin hematologinen toiminta on palautunut hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Koska Libmeldyä ei ole tarkoitettu käytettäväksi aikuisille, tietoa sen käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ja tietoa eläinten lisääntymistutkimuksista ei ole saatavana.

Hedelmällisyyden osalta on luettava myös myeloablatiivisessa esihoidossa käytettävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto. On huomattava, että hoitavan lääkärin on kerrottava potilaan vanhemmille/hoitajille mahdollisuudesta pakastaa alkusiemensolujen kantasoluja tai munasarjakudosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Libmeldyn turvallisuutta on arvioitu 35 MLD-potilaalla.

Integroidussa turvallisuusaineistossa oli 29 tuoreella (tutkimus)valmisteella hoidettua potilasta, joiden seuranta-ajan mediaani oli 4,51 vuotta (vaihteluväli: 0,64–8,85 vuotta). Kolme potilasta kuoli, ja seurantavaiheeseen jäi yhteensä 26 potilasta.

Seurantavaiheessa pakastetulla (kaupallisella) valmisteella hoidettiin kuutta potilasta, joiden seuranta-ajan mediaani oli 0,87 vuotta (vaihteluväli: 0,0–1,47 vuotta). Kaikki nämä potilaat jäivät seurantavaiheeseen (ks. kohta 5.1).

Koska potilaspopulaatio on pieni, jäljempänä olevassa taulukossa olevista haittavaikutuksista ei saada kattavaa kuvaa näiden tapahtumien luonteesta ja yleisyydestä.

Libmeldy-hoitoa edeltävät lääketieteelliset toimenpiteet ovat hematopoieettisten kantasolujen mobilisointi perifeeriseen vereen G-CSF:llä joko pleriksaforin kanssa tai ilman sitä, sen jälkeinen afereesi ja myeloablatiivinen esihoido (ensisijaisesti busulfaanilla). Näihin toimenpiteisiin liittyy omat riskinsä. Kun arvioidaan Libmeldy-hoidon turvallisuutta, geenihoidoon liittyvien riskien lisäksi huomioon on otettava myös niiden lääkevalmisteiden turvallisuusprofiili ja valmistetiedot, joita käytetään perifeeriseen vereen mobilisoinnissa ja myeloablatiivisessa esihoidossa.

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa MedDRA:n elinluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydsuokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Taulukko 1**Libmeldyyn liittyvät haittavaikutukset**

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Positiivinen tulos vasta-ainetestistä (anti-ARSA-vasta-aineet)	

Taulukko 2**Mahdollisesti myeloablatiiviseen esihoitoon liittyvät haittavaikutukset***

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Infektiot		Sytomegalovirusviremia, keuhkokuume, stafylokokki-infektio, virtsatieinfektio, virusinfektio
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia, neutropenia	Anemia, trombositopenia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Metabolinen asidoosi	Nesteylikuormitus
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus
Hermosto		Päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto, suunielukipu
Ruoansulatuselimistö	Suutulehdus, oksentelu	Askites, ripuli, maha-suolikanavan verenvuoto, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Hepatomegalia, maksan veno-okklusiivinen tauti	Hypertransaminasemia
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon kuoriutuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu, luukipu
Munuaiset ja virtsatiet		Vähävirtsaisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Munasarjojen vajaatoiminta	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume
Tutkimukset		Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaatti-aminotransferaasiarvo, positiivinen tulos Aspergillus-testistä

* Niiden integroidun aineiston 29 potilaan perusteella, joille on annettu myeloablatiivinen esihoito busulfaanilla.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus***Anti-ARSA-vasta-aineet***

Viisi potilasta 35:stä sai positiivisen tuloksen anti-ARSA-vasta-aineiden määrittämisessä eri aikapisteissä hoidon jälkeen, ja tutkija ilmoitti heidän osaltaan haittatapahtuman ”Vasta-ainetestin positiivinen / testissä todettu aryylisulfataasi A:n vasta-aineita”.

Vasta-ainetitterit olivat yleensä pieniä, ja tilanne korjaantui joko itsestään tai lyhyen rituksimabihoidon jälkeen.

Yhdelläkään potilaalla, joka sai positiivisen tuloksen anti-ARSA-vasta-ainetestistä, ei todettu hoidon jälkeen ARSAn aktiivisuuteen liittyviä kielteisiä vaikutuksia niissä alaryhmissä, joissa solut oli mobilisoitu perifeeriseen vereen tai kerätty luuytimeästä. Tämä koski myös ARSAn aktiivisuutta aivoselkäydinnesteessä.

Libmeldyllä hoidettuja potilaita on seurattava säännöllisesti anti-ARSA-vasta-aineiden varalta (ks. kohta 4.4).

Perifeerisen veren mobilisaatio ja afereesi

Kliinisissä tutkimuksissa hematopoieettisten kantasolujen kerääminen suoritettiin joko luuytimestä keräämällä tai mobilisoimalla perifeeriseen vereen. Solujen luuytimestä keräämisen ja mobilisoinnin/afereesin turvallisuusprofiili vastasi sitä, mitä näiden toimenpiteiden turvallisuudesta ja siedettävyydestä tiedetään, sekä mobilisaatiossa käytettyjen lääkevalmisteiden (G-CSF ja pleriksafori) valmisteyhteenvedoissa olevia tietoja.

Sellaisia vakavia haittatapahtumia ei ilmoitettu, joiden voitaisiin katsoa mahdollisesti liittyvän solujen keräämiseen luuytimestä kerätyn luuydinmäärän vaihteluvälin osalta (määrän mediaani oli 35,5 ml/kg; vaihteluväli: 15,1–56,4 ml/kg). Integroidussa turvallisuusaineistossa (n=29) yhdellä potilaalla oli luukipua, joka luokiteltiin asteen 2 haittatapahtumaksi. Sen katsottiin liittyvän solujen keräämiseen luuytimestä mutta ei kerättyyn määrään.

Sellaisia vakavia haittatapahtumia ei ilmoitettu, joiden voitaisiin katsoa mahdollisesti liittyvän mobilisointiin ja afereesiin, eikä yhdellekään potilaalle, joille tehtiin mobilisointitoimenpide, tullut hoitoa edeltäneessä vaiheessa sellaisia haittatapahtumia, joiden olisi voitu katsoa liittyneen mobilisoinnissa käytettyihin lääkevalmisteisiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavilla tietoa Libmeldyn yliannostuksesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, ATC-koodi: A16AB21.

Vaikutusmekanismi

Libmeldy on *ex vivo* geenimuunneltuja autologisia CD34-positiivisia hematopoieettisia kanta- ja esisoluja sisältävä geenihoito. Autologiset CD34-positiiviset hematopoieettiset kanta- ja esisolut kerätään mobilisoimalla niitä perifeeriseen vereen. Nämä solut transduoidaan lentivirusvektorilla (ARSA LVV), joka inseroi solun genomiin yhden tai useamman kopion ihmisen ARSAn komplementaarista deoksiribonukleiinihaposta (cDNA). Näin geenimuunnellut solut pystyvät ilmentämään toiminnallista ARSA-entsyymiä. Kun lääkevalmiste annetaan potilaalle myeloablatiivisen esihoidon jälkeen, geenimuunnellut solut tarttuvat ja alkavat lisääntyä hematopoieettisessa pesässä. Infusoitujen hematopoieettisten kanta- ja esisolujen tai niiden myeloidien esisolujen alaryhmä pystyy kulkeutumaan veri-aivoesteen läpi aivoihin ja tarttumaan keskushermostossa oleviksi mikroglia soluiksi ja perivaskulaarisiksi keskushermoston makrofagisoluiksi sekä ääreishermoston endoneuraalisiksi makrofagisoluiksi. Nämä geenimuunnellut solut voivat tuottaa ja erittää toiminnallista ARSA-entsyymiä, jota ympäröivät solut voivat hyödyntää. Tätä prosessia kutsutaan ristiinkorjaukseksi, ja sen avulla hajotetaan haitallisia sulfatideja tai ehkäistään niiden kertyminen soluihin.

Siirteen onnistuneen ja vakaan tarttumisen jälkeen valmisteiden vaikutusten odotetaan olevan pysyviä.

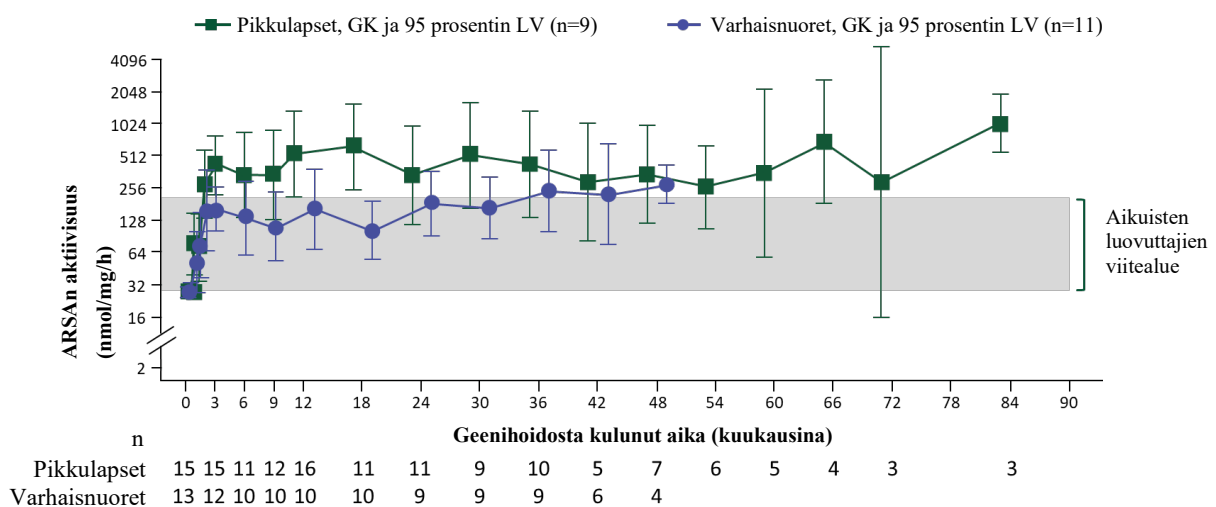
Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaikilla arvioiduilla potilailla geenimuunneltujen solujen todettiin tarttuneen pysyvästi ja vakaasti perifeeriseen vereen kuukauden kuluttua Libmeldyn antamisesta. Myös luuytimeistä eristetyissä CD34⁺-soluissa olevan vektorikopioiden lukumäärän havaittiin olevan pysyvä koko seurantajakson ajan. Nämä biologiset löydökset osoittavat, että geenikorjattujen solujen monilinjainen tarttuminen on pysyvää, mikä on tärkeää, kun tarkoituksena on tukea ARSAn pitkäaikaista tuotantoa ja saada geenihoidosta pitkäaikaista kliinistä hyötyä.

Ensimmäisenä hoidon jälkeisenä vuotena niiden luuytimeistä peräisin olevien pesäkkeiden osuus, joissa oli LVV-genomi (%LV⁺), hoidetussa kokonaispopulaatiossa oli 54,8 prosenttia (vaihteluväli: 20,0–100 prosenttia, [N=23]). Viidentenä hoidon jälkeisenä vuotena niiden luuytimeistä peräisin olevien pesäkkeiden osuus, joissa oli LVV-genomi (%LV⁺), oli 45,0 prosenttia (vaihteluväli: 18,8–90,6 prosenttia [n=6, joista neljällä oli pikkulasten MLD ja kahdella varhaisnuorten MLD]). Tämä viittaa siihen, että tarttuminen pysyy vakaana hoidetussa populaatiossa myös ajan kuluessa.

ARSA-entsyymin aktiivisuuden todettiin palautuneen kaikkien hoidettujen MLD-potilaiden hematopoieettisessa järjestelmässä. ARSAn pitoisuus perifeerisen veren mononukleaarisoluihin (PBMC-soluissa) palautui progressiivisesti siten, että arvot olivat normaalien viitearvojen mukaiset kolmen kuukauden kuluessa hoidosta, ja ne pysyivät vakaasti normaalien viitearvojen rajoissa tai niitä suurempina seurannan koko keston ajan (ks. kuva 1).

Kuva 1 ARSAn aktiivisuus PBMC-soluissa ajan kuluessa (geometrinen keskiarvo ja 95 prosentin LV) taudin alatyypin mukaan (integroitu tehokkuusaineisto; N=29)



Huomautus: Arvot, jotka ovat määrittämissä alarajaa (LLQ) pienemmät, on laskettu alarajan mukaisesti. Määrittämissä alaraja on 25,79 nmol/mg/h. Geometriset keskiarvot ja 95 prosentin luottamusvälit esitetään, jos potilaita on vähintään kolme eikä tietoja puutu. ARSA: aryyylisulfataasi A; LV: luottamusväli; GK: geometrinen keskiarvo; LLQ: määrittämissä alaraja; PBMC: perifeerisen veren mononukleaarisolut.

ARSAn aktiivisuutta mitattiin myös aivo-selkäydinnesteessä aivojen metabolisen korjausmekanismin surrogaattiympäristönä. Aivo-selkäydinnesteessä ARSAn aktiivisuus vaihteli siten, että lähtötilanteessa sitä ei ollut havaittavissa yhdelläkään arvioidulla potilaalla mutta kuuden kuukauden kuluttua hoidosta se oli havaittavissa kaikilla potilailla, ja kun hoidosta oli kulunut vuosi, sen arvo oli viitealueella. Sen jälkeen ARSAn entsyymaattisen aktiivisuuden palautuminen keskushermostossa pysyi vakaana ja viitealueen mukaisena.

Kliininen teho

Kliininen teho perustui integroituun analyysiin tuloksista, jotka saatiin 29:ltä pikkulasten MLD:tä sairastavalta potilaalta. Heitä hoidettiin tuoreella (ei pakastetulla) Libmeldy-valmisteella. Nämä

tulokset saatiin 20 potilaalta, joita hoidettiin rekisteröintitutkimuksessa (tutkimus 201222 – avoin satunnaistamaton yhden tutkimusryhmän sisältävä kliininen tutkimus, jossa tarkasteltiin lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta) ja joilla hoidon jälkeisen seurannan keston mediaani oli 4,0 vuotta (vaihteluväli: 0,6–7,5 vuotta), ja yhdeksältä potilaalta, joita hoidettiin kolmessa erityiskäyttöohjelmassa ja joiden seurannan keston mediaani oli 1,5 vuotta (vaihteluväli: 0,99–2,72 vuotta).

Jäljempänä on yhteenveto myös alustavista tuloksista, jotka saatiin yhdeksältä kaupallisella (pakastetulla) Libmeldy-valmisteella hoidetulta potilaalta lisätutkimuksessa (tutkimus 205756).

MLD-taudin kirjo voi ilmetä monenlaisina kliinisinä muotoina pääsääntöisesti sen mukaan, minkä ikäinen potilas on taudin ensimmäisten oireiden ilmaantuessa. Libmeldyn kliiniseen kehitysvaiheeseen osallistui potilaita, joilla on presymptomaattinen pikkulasten tai varhaisnuorten MLD tai varhain oireita aiheuttava varhaisnuorten MLD sekä ARSA-geenin bialleelisia mutaatioita, joiden vuoksi aryylisulfataasi A -entsyymin aktiivisuus vähenee. ”ARSA-geenin bialleelliset mutaatiot, joiden vuoksi aryylisulfataasi A -entsyymin aktiivisuus vähenee” tarkoittaa sellaisia mutaatioita, joiden vuoksi aryylisulfataasi A -entsyymin aktiivisuus lakkaa osittain tai kokonaan, jolloin soluihin alkaa kertyä sulfatidejä. Näihin bialleelisiin mutaatioihin eivät sisälly yleiset neutraalit mutaatiot, joita on kuvattu ARSA-geenin osittaista puutosta aiheuttavien alleelien yhteydessä.

Potilaiden ja taudin piirteet

MLD-taudin muodot (variantit) määritettiin sen perusteella, täytyivätkö seuraavat kriteerit kliinisen kehitysvaiheen aikana:

- Pikkulasten MLD: ikä oireiden ilmaantuessa vanhemmalle sisarukselle ≤ 30 kuukautta ja/tai kaksi nollamutanttia (0) ARSA-alleelia ja/tai ENG-tutkimuksella vahvistettu perifeerinen neuropatia.
 - Varhaisnuorten MLD: ikä oireiden ilmaantuessa (potilaalle tai vanhemmalle sisarukselle) vähintään 30 kuukautta ja enintään 7 vuotta, ja/tai yksi nollamutantti (0) ja yksi residuaalimutantti (R) ARSA-alleeli (-alleelia) ja/tai ENG-tutkimuksella vahvistettu perifeerinen neuropatia.
- Tässä määritelmässä nolla-alleelilla tai residuaalialleelilla tarkoitetaan joko tunnettuja tai uusia mutaatioita.

Potilaiden oirekuva määritettiin seuraavasti:

- Presymptomaattinen: sillä hetkellä, kun pikkulasten tai varhaisnuorten MLD:tä sairastavat potilaat valittiin mukaan kliinisiin tutkimuksiin, heidän neurologinen toimintakykynsä ei ollut heikentynyt (sairauteen liittyvät oireet), ja heillä joko oli tai ei ollut merkkejä sairaudesta laitteilla tehtyjen tutkimusten (esim. hermosätkötutkimus (ENG) ja aivojen magneettikuvaus (MRI)) perusteella.

Kliinisessä kehitysohjelmassa hoidettujen presymptomaattisten pikkulasten tai varhaisnuorten MLD:tä sairastavien potilaiden lähtötilanteen piirteiden analyysin perusteella presymptomaattisen statuksen määrittämää vielä täsmennettiin hoidosta saatavan hyödyn maksimoimiseksi.

Kun tämän analyysin tulokset otetaan huomioon, presymptomaattisen potilaan osalta Libmeldy-hoitoa tulisi harkita

- sellaiselle pikkulasten MLD:tä sairastavalle potilaalle, jolla itsenäisen seisomisen oppiminen tai itsenäisen kävelyn oppiminen ei ole viivästynyt ja kun neurologisessa tutkimuksessa on todettu poikkeavia merkkejä
- sellaiselle varhaisnuorten MLD:tä sairastavalle potilaalle, jolla ei ole sellaisia neurologisia merkkejä tai oireita sairaudesta, joiden vuoksi kognitiivinen, motorinen tai käyttäytymiseen liittyvä toimintakyky on heikentynyt tai jotka ovat aiheuttaneet regressiota (neurologisen tutkimuksen, karkeamotoriikan arvioinnin ja/tai iänmukaisten neuropsykologisten testien perusteella).

- Varhaisoireinen potilas: sillä hetkellä, kun varhaisoireiset varhaisnuoret potilaat valittiin mukaan kliinisiin tutkimuksiin, he täyttivät seuraavat kaksi kriteeriä: älykkyysosamäärä ≥ 70 ja kyky kävellä itsenäisesti ≥ 10 askelta.

Motoriseen ja kognitiiviseen toimintakykyyn kohdistuvien kliinisesti merkityksellisten hyötyjen analyysin perusteella lääkevalmisteen teho oli osoitettavissa vain niillä potilailla, jotka hoidettiin ennen kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemistä, kun he pystyivät vielä kävelemään itsenäisesti. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, varhaisoireisen varhaisnuorten MLD:tä sairastavan potilaan hoitoa Libmeldyllä tulee harkita,

- jos tämä potilas pystyy kävelemään itsenäisesti eli jos potilaan pisteytys motorista toimintakykyä mittaavalla GMFC-MLD-asteikolla on ≤ 1 ja
- jos potilaan kognitiivinen toimintakyky ei ole alkanut heikentyä eli jos potilaan älykkyyssosamäärä on ≥ 85 .

Kliinisiin tutkimuksiin valitsemisen hetkellä niistä 29 MLD-potilaasta, joilla MLD oli puhjennut varhain, 20 oli presymptomaattisia ja 9 varhaisoireisia. Näistä potilaista 16:lla oli pikkulasten MLD ja 13:lla varhaisnuorten MLD. Kaikki pikkulasten MLD -tutkimuksen potilaat ja jotkin varhaisnuorten MLD -tutkimuksen potilaista löydettiin sen jälkeen, kun potilaan vanhemmalle sisarukselle oli ilmaantunut oireita ja kun tämä oli saanut MLD-diagnoosin, jolloin myös muut perheenjäsenet oli syytä testata.

Taulukko 3 Yhteenveto demografisista piirteistä symptomaattisen statuksen perusteella geenihoidon alkaessa ja taudin alatyypin mukaan (integroitu tehokkuusaineisto)

	Presymptomaattiset potilaat		Varhaisoireiset potilaat	
	Pikkulasten MLD - alaryhmä (N=15)	Varhaisnuorten MLD - alaryhmä (N=5)	Pikkulasten MLD - alaryhmä (N=1)	Varhaisnuorten MLD - alaryhmä (N=8)
Sukupuoli, n (%)				
Tyttö	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Poika	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Ikä geenihoidon aikana, kuukausina				
Mediaani	13,1	48,9	23,3	77,9
Vähintään	7,6	11,4	23,3	38,8
Enintään	17,8	66,8	23,3	139,9

Mobilisaatio ja afereesi

Kliinisen kehitysvaiheen aikana kaikille kymmenelle potilaalle, joiden osalta tehtiin päätös käyttää perifeerisen veren mobilisaatiota – eikä luuytimestä keräämistä – solujen lähdemateriaalina, annettiin G-CSF:ää (10–12,5 µg/kg/päivä) CD34⁺-solujen mobilisoimiseksi ennen afereesitoimenpidettä. G-CSF:n antamisen jälkeisestä päivästä 3 lähtien potilaalle annettiin toista mobilisoivaa lääkeainetta, pleriksatoria, kerran päivässä (0,24 mg/kg, ihon alle), jos se oli kliinisesti aiheenmukaista potilaan perifeerisessä veressä olevien valkosolujen ja CD34⁺-solujen määrän mukaan. Afereesi tehtiin vakioimenettelyjen mukaisesti heti, kun CD34⁺-solujen määrä oli riittävä.

Jos Libmeldyn valmistamiseen ja varakantasolusiirteeseen tarvittavia CD34⁺-soluja ei saatu tarpeeksi kerättyä yhdellä afereesilla, tehtiin toinen afereesi. Libmeldyn valmistamiseen tarvittava vähimmäismäärä CD34⁺-soluja (8 x 10⁶ CD34⁺-solua/kg) saatiin kerättyä kaikilta potilailta yhdellä mobilisointisyklillä ja kerran tai kahdesti tehdyllä afereesilla.

Esihoito ennen suunniteltua geenihoitoa

Kaikki potilaat saivat systeemisen esihoidon busulfaanilla ennen Libmeldy-hoitoa.

Kolmesta potilasta (45 prosenttia) sai submyeloablatiivisen esihoidon (kumulatiivinen AUC-tavoitearvo 67 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$). Kuusitoista potilasta (55 prosenttia) sai myeloablatiivisen esihoidon (kumulatiivinen AUC-tavoitearvo 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$).

Submyeloablatiivisessa esihoidossa potilaat saivat yhteensä 14 annosta busulfaania (potilaan painon mukaan) kaksi tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon kuuden tunnin välein päivästä -4 päivään -1 saakka. Busulfaanin plasmapitoisuuksia seurattiin farmakokineettisillä sarjanäytteillä, ja niitä mukautettiin tavoiteannoksen AUC-arvon 4 800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ perusteella (vaihteluväli: 4 200–5 600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$). Tämä vastaa odotuksenmukaista kumulatiivista AUC-kokonaisarvoa 67 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (vaihteluväli 58 800–78 400 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$). Submyeloablatiivisen esihoidon saaneiden potilaiden keskimääräinen kumulatiivinen AUC-arvo oli odotettua suurempi, mutta se oli kuitenkin tavoitealueella (geometrinen keskiarvo 71 923,53 [95 prosentin LV: 68 751,04, 75 242,41]).

Myeloablatiivisessa esihoidossa potilaat saivat kehon pinta-alaan perustuvan annoksen busulfaania potilaan iän mukaan (80 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{annos}$, jos ikä ≤ 1 vuotta; 120 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{annos}$, jos ikä >1 vuotta). Annoksia annettiin yhteensä neljä, ja ne annettiin kolme tuntia kestäneenä infuusiona laskimoon 20-24 tunnin välein päivästä -4 päivään -1 saakka. Busulfaanin plasmapitoisuuksia seurattiin farmakokineettisillä sarjanäytteillä, ja niitä mukautettiin tavoitteena olleen kumulatiivisen AUC-kokonaisarvon 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ perusteella (vaihteluväli: 76 500–93 500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$).

Kummassakaan esihoidon mukaisessa alaryhmäanalyyseissä (ts. myeloablatiivisen esihoidon ja submyeloablatiivisen esihoidon saaneiden potilasalaryhmien vertailu) ei havaittu huomattavia eroja transdusoitujen solujen tarttumisessa tai ARSA-entsyymin aktiivisuudessa (sekä perifeerisen veren mononukleaarisolut että luuytimeistä peräisin olevat mononukleaarisolut). Kummankin hoidon turvallisuusprofiilit osoittautuivat olevan vertailukelpoisia.

Hoitava lääkäri voi siis päättää, käytetäänkö hoitoa edeltävänä esihoitona myeloablatiivista vai submyeloablatiivista esihoitoa, potilaan kliinisiä ominaisuuksia kuvaavien kriteerien (esim. ikä, maksan toimintakyky, prematuriteetti ja trombofilia) perusteella.

Kliinisen kehitysvaiheen aikana tutkimuslaitoksen käytäntö edellytti maksan veno-okklusiivista tautia ja siihen liittyviä endoteelivauriokomplikaatioita ennaltaehkäisevää lääkitystä ursodeoksikoolihapolla tai defibrotidillä.

Libmeldyn annostelu

Kaikille potilaille (N=29) annettiin lääkevalmistetta keskimäärin (vähintään, enintään) $10,81 \times 10^6$ (4,2, 25,9) CD34⁺-solua/kg infuusiona laskimoon.

Integroidut tehokkuustulokset (N=29)

Yhdistetyt ensisijaiset päätetapahtumat olivat seuraavat:

- Karkeamotoriikan arviointi (Gross Motor Function Measure, GMFM): Hoidettujen potilaiden GMFM-asteikon kokonaispisteytyksessä >10 prosentin parannus verrattuna ikää vastaavan, hoitoa saamattoman historiallisen MLD-kontrollipopulaation pisteytykseen (ts. TIGET natural history [NHx]-tutkimus), arviointi toisena vuotena hoidon jälkeen (ks. taulukko 4), ja
- ARSAn aktiivisuus: ARSAn jäännösaktiivisuutta koskevan arvon merkittävä (keskihajonta ≥ 2) suurentuminen hoitoa edeltäviin arvoihin verrattuna, kun se mitattiin perifeerisen veren mononukleaarisolujen määrällä toisena vuotena hoidon jälkeen (ks. farmakodynaamiset vaikutukset, kuva 1 ja taulukko 5).

Niillä MLD-potilailla, joilla sairaus oli puhjennut varhain ja jotka saivat tätä hoitoa ennen selvien oireiden ilmaantumista, motorinen kehitys ja stabilisaatio olivat normaalit, tai heillä motorisen toimintakyvyn heikkenemisen etenemisnopeus hidastui GMFM-asteikon kokonaispisteityksellä (%) mitattuna (ks. taulukko 4).

Kun GMFM-asteikon arvioinnissa ja hoidossa käytetään ikävakioitua ANCOVA-mallia, keskimääräinen ero niiden hoidettujen presymptomaattisten potilaiden, joilla oli pikkulasten MLD, ja NHx-tutkimuksen samanikäisten hoitamattomien potilaiden, joilla oli pikkulasten MLD, välillä oli 71,0 prosenttia vuonna 2 ja 79,8 prosenttia vuonna 3. Vastaavasti keskimääräinen ero hoidettujen presymptomaattisten potilaiden, joilla oli varhaisnuorten MLD, ja samanikäisten hoitamattomien potilaiden, joilla oli varhaisnuorten MLD, välillä oli 52,4 prosenttia vuonna 2 ja 74,9 prosenttia vuonna 3. Nämä hoitoon liittyvät erot olivat tilastollisesti merkitseviä ($p \leq 0,008$) Libmeldyn eduksi. Varhaisnuorten MLD:tä sairastavien potilaiden GMFM-asteikon kokonaispisteityksessä havaittiin myös selvä ero varhaisoireisten hoidettujen potilaiden ja samanikäisten hoitamattomien potilaiden välillä (28,7 prosenttia vuonna 2; $p=0,350$, ja 43,9 prosenttia vuonna 3; $p=0,054$), vaikka tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 4 GMFM-kokonaispisteitys (%) vuonna 2 ja vuonna 3: presymptomaattiset ja varhaisoireiset potilaat (pikkulasten ja varhaisnuorten MLD -alaryhmät) verrattuna NHx-tutkimuksen samanikäisiin potilaisiin (integroitua tehokkuusaineisto).

		Korjattu keskimääräinen GMFM-kokonaispisteitys		Keskimääräinen hoitoero GMFM-kokonaispisteityksessä hoidettujen potilaiden ja NHx-tutkimuksen samanikäisten hoitamattomien potilaiden välillä
		Hoidetut potilaat	Hoitamattomat NHx-tutkimuksen potilaat	
Presymptomaattiset potilaat	Pikkulapset			
	Vuosi 2*	79,5 % (n=10)	8,4 % (n=8)	71,0 % (95 %:n LV: 60,4–81,7); $p < 0,001$
	Vuosi 3	82,6 % (n=9)	2,8 % (n=9)	79,8 % (95 %:n LV: 66,2–93,3); $p = 0,001$
	Varhaisnuoret			
	Vuosi 2*	96,7 % (n=4)	44,3 % (n=8)	52,4 % (95 %:n LV: 25,1–79,6); $p = 0,008$
	Vuosi 3	93,2 % (n=4)	18,2 % (n=9)	74,9 % (95 %:n LV: 50,8–99,1); $p < 0,001$
Varhaisoireiset potilaat	Varhaisnuoret			
	Vuosi 2*	60,7 % (n=6)	31,9 % (n=10)	28,7 % (95 %:n LV: -14,1–71,5); $p = 0,350$
	Vuosi 3	59,8 % (n=6)	15,9 % (n=10)	43,9 % (95 %:n LV: 9,2–78,5); $p = 0,054$

* Karkeamotoriikan arviointi kahden vuoden kuluttua hoidosta oli kliinisen rekisteröintitutkimuksen yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma. Huomautus: Hoidon ja iän mukaan korjattu kovarianssianalyysi. P-arvot ovat peräisin kaksisuuntaisesta 5 %:n hypoteesitestistä, jossa oli nollahypoteesi (10 prosentin ero). LV: Luottamusväli; VN: varhaisnuoret; GMFM: gross motor function measurement (karkeamotoriikan arviointiasteikko); PL: pikkulapset; MLD: metakromaattinen leukodystrofia.

Karkeamotoriikan heikentymistä arvioitiin sairauden puhkeamisesta asti varhaisnuorten MLD:tä sairastavilla potilailla, jotka olivat varhaisoireisia geenihoidon antamisen aikana. Neljän vuoden kuluttua sairauden puhkeamisesta niiden potilaiden arvioitu osuus, jotka olivat pysyneet elossa ja säilyttäneet liikkumiskyvynsä ja pystyivät istumaan ilman tukea (vähintään GMFC-MLD-asteikon taso 5) oli hoidetussa ryhmässä 62,5 prosenttia. Hoitamattomassa ryhmässä tämä osuus oli 26,3 prosenttia. Nämä luvut osoittavat, että sairauden eteneminen oli hidastunut Libmeldy-hoidon jälkeen.

ARSAn aktiivisuudessa PBMC-soluissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero toisena vuotena hoidon jälkeen hoitoa edeltäneeseen lähtötilanteeseen nähden sekä presymptomaattisilla potilailla (arvo suurentunut 20,0-kertaisesti; $p<0,001$) että varhaisoireisilla potilailla (arvo suurentunut 4,2-kertaisesti; $p=0,004$) (ks. taulukko 5).

Taulukko 5 ARSAn aktiivisuus presymptomaattisilla ja varhaisoireisilla potilailla mitattuna PBMC-soluista (geometrinen keskiarvo) lähtötilanteessa ja toisena vuotena hoidon jälkeen (integroitu tehokkuusaineisto).

	Geometrinen keskiarvo (%CVb) ARSAn aktiivisuus PBMC-soluissa		Arvon suurentuminen lähtötilanteesta vuoteen 2 *
	Lähtötilanne	Vuosi 2	
Presymptomaattiset	26,923 (16,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95 %:n LV: 9,0, 44,0) $p<0,001$
Varhaisoireiset	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95 %:n LV: 1,6, 11,2) $p=0,004$

* Osuus korjatuin keskiarvoin aineiston toistettujen toimenpiteiden sekamallista logaritmisella asteikolla. Korjattu seuraavien tietojen mukaisesti: tutkimuskäynti, lähtötilanne, lähtötilanteen ja tutkimuskäynnin interaktio, taudin alatyypin ja taudin alatyypin ja tutkimuskäynnin interaktio

Integroidun tehokkuusanalyysin toissijainen tehokkuuden päätetapahtuma oli älykkyyssosamäärä, jonka mittaustulos oli Libmeldy-hoidon jälkeen yli 55 (lievän älyllisen kehitysvammaisuuden raja-arvo (DSM-IV)) neuropsykologisten testien perusteella. Älykkyyssosamäärän/kehityssosamäärän mittaaminen (esim. kognitiivinen ja kielellinen toimintakyky) täydentävät GMFM-asteikon tuloksia ja antavat lisää näyttöä siitä, että hyvin tarttunut siirre ja entsymaattisen aktiivisuuden palautuminen muuttuvat asianmukaisiksi hoitovaikutuksiksi keskeisillä MLD-potilaille oireita aiheuttavilla osa-alueilla.

Pikkulasten alaryhmässä (yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki potilaat olivat presymptomaattisia hoidon aikana) 12 potilaalla 15 arvioidusta potilaasta älykkyyssosamäärä/kehityssosamäärä oli melko pysyvä ja normaali alueella (älykkyyssosamäärä/kehityssosamäärä 100 +/- keskihajonta 15) seurannan aikana. Kahta potilasta (toinen presymptomaattinen, toinen varhaisoireinen) lukuun ottamatta kaikki muut potilaat pysyivät vaikean älyllisen kehitysvammaisuuden rajan (älykkyyssosamäärä/kehityssosamäärä > 55) yläpuolella siinä kronologisessa iässä, jossa kaikilla NHx-tutkimuksen 14 hoitamattomalla potilaalla oli neuropsykologisten arviointien perusteella merkkejä vaikeasta kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemisestä (ts. älykkyyssosamäärä/kehityssosamäärä alle 55 ja lähellä nollaa).

Niistä kymmenestä elossa pysyneestä potilaasta, joilla oli varhaisnuorten MLD, kaikilla neljällä presymptomaattisella potilaalla ja neljällä kuudesta varhaisoireisesta potilaasta älykkyyssosamäärä/kehityssosamäärä oli normaali seurannan aikana. Sitä vastoin 11:llä NHx-tutkimuksen 12 potilaasta, joille tehtiin neuropsykologinen arviointi, oli merkkejä vaikeasta kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemisestä seurannan aikana.

Integroidun aineiston analyysin aikana, kun hoidon jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 3,035 vuotta (vaihteluväli 0,99–7,51), kukaan pikkulasten MLD -alaryhmän 16 hoidetusta potilaasta (joista yhtä lukuun ottamatta kaikki olivat hoidon aikana presymptomaattisessa vaiheessa) ei ollut kuollut (kokonaiseloönjääminen 100 prosenttia). Presymptomaattisista pikkulasten MLD -potilaista neljä oli elossa vähintään kuuden vuoden kuluttua hoidon jälkeen, ja presymptomaattisista pikkulasten MLD -potilaista kaksi oli elossa vähintään seitsemän vuoden kuluttua hoidon jälkeen. Kun tätä verrataan NHx-tutkimuksen potilaisiin, pikkulasten MLD -ryhmän 19 hoitamattomasta potilaasta 12 (63,2 %) oli kuollut analyysin tekohetkellä.

Kokonaiseloönjäämisen todettiin olevan vertailukelpoinen hoidetussa ja hoitamattomassa varhaisnuorten MLD -ryhmässä, kun seuranta-ajan mediaani oli 3,49 vuotta (vaihteluväli 0,64–6,55). Varhaisnuorten MLD -ryhmän viidestä hoidetusta potilaasta, jotka olivat presymptomaattisessa vaiheessa, yksi (20 prosenttia) kuoli iskeemisen aivoinfarktin vuoksi, mutta sen ei katsottu liittyvän Libmeldyyn. Varhaisoireisten hoidettujen varhaisnuorten MLD -potilaiden ryhmästä kaksi potilasta kahdeksasta (25,0 prosenttia) kuoli, kumpikin sairauden etenemisen takia, eikä näidenkään

kuolemantapausten katsottu liittyvän Libmeldy-hoitoon. Vastaavasti NHx-tutkimuksen varhaisnuorten MLD -ryhmän 12 hoitamattomasta potilaasta 3 (25 %) oli kuollut analyysin tekohehkellä.

Herkkyysanalyysissa, jonka tavoitteena oli määrittää sellaisia klinisiä tekijöitä, jotka ovat voineet vaikuttaa Libmeldystä koituvaan hoidolliseen hyötyyn ja optimoida hoidon käyttöä koskevat suositukset, määritettiin neljä tilannetta, joissa hoito oli epäonnistunut:

- Yhdelle pikkulasten MLD -ryhmän potilaalle kehittyi sairauden puhkeamiseen liittyviä oireita seulonnan ja Libmeldyn antamisen välillä, ja hänen katsottiin olevan oireileva hoidon aikana. Hoidon jälkeen tämän potilaan sairauden etenemisen katsottiin olevan verrattavissa NHx-tutkimuksen hoitamattomiin potilaisiin sekä kognitiivisen toimintakyvyn että motoriikan kehittymisen osalta.
- Kolmella varhaisnuorten MLD -ryhmän varhaisoireisella potilaalla, joita hoidettiin Libmeldyllä, sekä motorinen että kognitiivinen toimintakyky heikkeni, mikä oli verrattavissa NHx-tutkimuksen hoitamattomiin potilaisiin, ja kaksi heistä kuoli sairauden edetessä. Kahdella näistä kolmesta potilaasta älykkyysosamäärä oli < 85 (82 ja 58) hoidon aikana. Kahdella näistä kolmesta potilaasta tilanne huononi seulonnassa ja lähtötilanteessa (esihoidon aloittamisen aikana) tehtyjen arviointien välillä.

Tutkimus 205756 (pakastettu kaupallinen valmiste)

Tutkimus 205756 on avoin yhden tutkimusryhmän sisältävä tutkimus, jossa arvioitiin Libmeldyn pakastettua (kaupallista) valmistetta presymptomaattisessa vaiheessa olevien pikkulasten MLD -ryhmän potilaiden sekä presymptomaattisessa vaiheessa olevien ja varhaisoireisten varhaisnuorten MLD -ryhmän potilaiden hoidossa. Tutkimuksessa 205756 yhdeksällä ensimmäisellä potilaalla käytetty solumäärä ($10,45\text{--}30,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg) on lähellä sitä määrää, jota käytettiin lääkevalmisteen tuoreella (tutkimus-)valmisteella hoidetuilla potilailla ($4,2\text{--}25,9 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg).

Aineiston keräämisen päättyessä on hoidettu kuutta potilasta (kolme pikkulasten MLD -potilasta ja kolme varhaisnuorten MLD -potilasta), jotka kaikki olivat hoidon aikana presymptomaattisia, ja hoidon jälkeisen seurannan mediaani on 0,87 vuotta (vaihteluväli: 0,0–1,47 vuotta). Alustavat tehokkuustiedot osoittavat, että siirteen tarttumista, vektorikopioiden määrää sekä ARSAn aktiivisuutta PBMC-soluissa ja aivo-selkäydinnesteessä eri aikapisteissä geenihoidon jälkeen koskevat arvot ovat sillä alueella, joka on havaittu tuoreella Libmeldy-valmisteella hoidettujen potilaiden integroidussa aineistoanalyysissa.

Alustavat turvallisuustiedot osoittavat, että Libmeldy oli hyvin siedetty lääke. Tässä tutkimuksessa todettu turvallisuusprofiili, joka koskee pakastettua valmistetta, on yhdenmukainen tuoreella valmisteella hoidetuilta potilailta määritetyn profiilin yhteydessä ilmoitettujen haittatapahtumien luonteen, ilmaantumisajankohdan ja yleisyyden osalta.

Pediatriset potilaat

Libmeldyä on tutkittu vauvoilla ja lapsilla, joiden ikä oli vähintään 7,6 kuukautta ja enintään 11,6 vuotta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Libmeldyn käytöstä metakromaattista leukodystrofiaa sairastavien pediatristen potilaiden varhaisnuoret-alaryhmän (ts. ne MLD-potilaat, joiden ikä on vähintään 7 ja alle 17 vuotta sairauden puhjetessa) hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Libmeldy on geenihoidossa käytettävä lääkevalmiste. Se sisältää autologisia soluja, jotka on geenimuunneltu *ex vivo*. Libmeldy-valmiste on luonteeltaan sellainen lääke, etteivät tavanomaiset farmakokinetiikkaa, imeytymistä, metaboliaa ja eliminoitumista koskevat tutkimukset ole tarpeen. Libmeldyn biodistributiota on kuitenkin tutkittu, ja sen on osoitettu jakautuvan hematopoieettisiin kudoksiin ja sairauden kohde-eliimiin (myös aivoihin).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Libmeldy-valmiste on luonteeltaan sellainen lääke, ettei tavanomaista toksikologista arviointia tarvitse tehdä, eikä tavanomaisia mutageenisuus-, karsinogeenisuus- sekä lisääntymis- ja kehitysmyrkyllisyystutkimuksia ole tehty.

Libmeldyn farmakologiaa, toksikologiaa ja genotoksisuutta arvioitiin *in vitro* ja *in vivo*. Hiiren Lin- -luuydinsolujen ja ihmisten CD34⁺-solujen, joihin oli transdusoitu ARSAa koodaava lentivirusvektori, integraatiokohdan analyysi tehtiin ennen solujen siirtämistä hiiriin ja sen jälkeen, ja se osoitti, ettei insertion osalta ollut tapahtunut rikastumista syöpään liittyvien geenien sisällä eikä niiden läheisyydessä. Myöskään klonaalista dominanssia ei havaittu. *In vitro* ARSAa koodaavaan lentivirusvektoriin liittyvä prototyyppinen lentivirusvektori ei aiheuttanut transdusoitujen villityypin hiiren solulinjamerkkiainenegeatiivisten (Lin-) luuydinsolujen transformaatiota ja kasvun jatkumista insertionaalisen transformaation vuoksi. Cdkn2a/--hiiriltä (kanta, jolla on alttius gammaretroviruksen insertionaalisesta mutageneesista aiheutuvaan syöpään) otetuissa Lin--luuydinsoluissa, joihin transdusoitiin sama prototyyppinen lentivirusvektori, ei todettu genotoksista potentiaalia, kun niitä siirrettiin villityypin hiirille.

MLD:tä käsittelevällä hiirimallilla tehtiin toksisuus- ja onkogeenisuus (tuumorigeenisyys) -tutkimukset. ARSAn yli-ilmentymisestä johtuvasta myrkyllisyydestä ei havaittu merkkejä, eikä siirrettyjen solujen poikkeavaa tai pahanlaatuista kasvua tai ARSAa koodaavan lentivirusvektorin integraatioon liittyviä hematopoieettisia kasvaimia todettu. ARSAn yli-ilmentyminen ihmisen hematopoieettisissa kanta- ja esisoluisissa ja ARSA-siirtogeenisissä hiirissä ei heikentänyt muiden sulfataasiaktivaattori SUMF-1:stä riippuvaisten sulfataasien aktivointia. Se ei vaikuttanut myöskään transdusoitujen solujen proliferaatioon ja erilaistumiskykyyn, eikä se aiheuttanut myrkyllisyyttä ARSA-siirtogeenisille hiirille tai heikentänyt niiden toimintakykyä.

Muissa tutkimuksissa, jotka tehtiin ihmisten CD34⁺-soluilla, joihin oli transdusoitu ARSAa koodaava lentivirusvektori ja joita annettiin immuunipuutteisille myeloablatiivisen hoidon saaneille hiirille, ei todettu myrkyllisyyttä, vektorin mobilisoitumista eikä uroksen sukupuolirauhasiin liittyvää bystander-transduktiota.

Molekyyli seurannassa ei havaittu replikaatiokykyistä lentivirusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dimetyylisulfoksidi

Natriumkloridi

Ihmisen albumiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

6 kuukautta.

Sulatuksen jälkeen: enintään 2 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C).

6.4 Säilytys

Infuusiopussi(t) on pidettävä metallikasetissa (-kaseteissa).

Libmeldy-valmistetta on säilytettävä nestemäisen typen höyryfaasissa (< -130 °C), ja valmisteen on pysyttävä jäätyneenä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaalle on käytettävissä elinkykyisiä soluja. Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Etyleenivinyylisetaatista (EVA) valmistettu 50 ml:n infuusiopussi, jossa on kaksi venttiiliporttia. Pussit on pakattu EVA-suojapussiin, ja ne on laitettu metallikasetin sisälle.

Libmeldy toimitetaan valmistuslaitoksesta hoitoyksikön säilytystiloihin kylmäkuljetussäiliössä, jossa voi olla useita yhdelle potilaalle tarkoitettuja metallikasetteja. Kukin metallikasetti sisältää yhden Libmeldy-infuusiopussin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

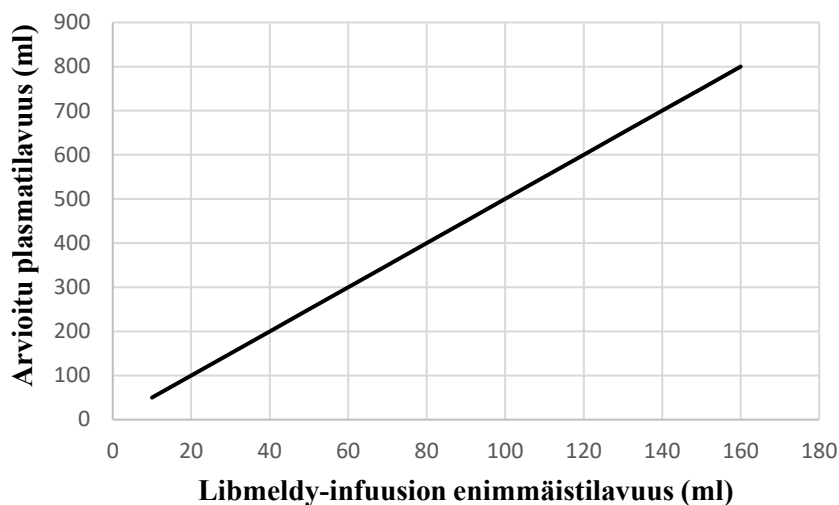
- Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Libmeldyä käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatteita ja suojalaseja), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.
- Libmeldy on säilytettävä < -130 °C:ssa siihen saakka, kunnes pussin sisältö sulatetaan infuusiota varten.

Annettavan annoksen määrittäminen

- Kohdassa 4.2 annettujen annostustietojen mukaisesti infusoitava annos ja käytettävien infuusiopussien määrä on määritettävä toimitettujen CD34⁺-solujen kokonaismäärän perusteella. Kokonaismäärä on merkitty eräselosteeseen (kohta ”toimitettu annos”, joka on laskettu sen perusteella, mikä oli potilaan paino solujen keräämisen aikana). Annettavaa Libmeldy-annosta määritettäessä on otettava huomioon myös potilaan paino hoidon aikana ja se, että jokainen käytettävä pussi on annettava kokonaan.
- Infuusiotilavuus on määritettävä huolellisesti potilaan iän ja painon perusteella. Jos infusoitava Libmeldy-annos sisältää useamman kuin yhden pussin, ennen infuusiota on varmistettava, että tilavuus, joka lääkevalmisteesta on määrä infusoida, on yhteensopiva DMSO:n suositellun saantiraja-arvon kanssa: annetun DMSO:n kokonaistilavuuden on oltava < 1 prosentti potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta. Näin ollen Libmeldystä annettavan enimmäistilavuuden tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta.
- Seuraava kaavio on tarkoitettu avuksi määritettäessä Libmeldyn enimmäistilavuutta, joka voidaan infusoida potilaalle tämän arvioidun plasmatilavuuden perusteella.

Kuva 2

DMSO:n turvallista saantia koskeva ohje: Libmeldystä annettavan enimmäistilavuuden tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta.



Valmistelu ennen antamista

- Yhdellä potilaalla voi olla useita infuusiopusseja. Kukin infuusiopussi on suojapussissa, joka on laitettu metallikasetin sisälle.
- Suojapussissa oleva(t) infuusiopussi(t) on pidettävä metallikasetissa (-kaseteissa) nestetyypen höyryfaasissa < -130 °C:ssa siihen saakka, kunnes lääkevalmisteen sulatus ja antaminen on ajankohtaista.
- Laske kaikki infuusiopussit ja vahvista, ettei minkään infuusiopussin viimeinen käyttöpäivä ole umpeutunut, eräselosteessa olevien tietojen perusteella.
- Saatavilla on oltava natriumkloridia (9 mg/ml / 0,9 %) sisältävää steriiliä injektionestettä, jolla täytetään infuusiioletkusto ennen infuusiota (praimaus) ja huuhdellaan infuusiopussi ja letkusto infuusion jälkeen.

Ennen sulatusta tehtävät tarkastukset

- Älä ota metallikasettia pois kryogeenisestä säilytyspaikasta tai sulata Libmeldyä, ennen kuin potilas on valmis infuusiota varten. Libmeldyä sisältävän infuusiopussin (sisältävien infuusiopussien) sulattaminen ja infuusion antaminen on sovitettava ajallisesti yhteen. Vahvista infuusion antoaika etukäteen ja määritä sulatuksen alkamisaika siten, että lääkevalmiste on käyttövalmis infuusiota varten, kun potilas on siihen valmis.
- Avaa metallikasetti ja tarkasta, että suojapussi ja infuusiopussi ovat ehjiä ennen sulatusta. Jos infuusiopussissa on vaurioita, noudata ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevia paikallisia määräyksiä ja ota yhteyttä Orchard Therapeuticsiin välittömästi.
- Ennen Libmeldyn sulattamista on varmennettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa yksilöllisiä potilastietoja, jotka on merkitty pakkauksen etiketteihin ja mukana tulevaan eräselosteeseen. Libmeldy on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön. Älä sulata tai infusoi Libmeldyä, jos infuusiopussissa oleva potilaskohtainen etiketti ei vastaa hoidettavan potilaan tietoja.

Sulattaminen

- Kun olet ottanut infuusiopussin varovasti pois metallikasetista, sulata se sinetöidyssä suojapussissaan 37 °C:ssa sellaisessa sulatuslaitteessa, jota voi valvoa, kunnes infuusiopussissa ei ole enää näkyvää jäätä.
- Kun pussi on sulanut, se on poistettava sulatuslaitteesta heti.

- Avaa suojapussi varovasti ja ota infuusiopussi pois suojapussista. Infuusiopussi on säilytettävä huoneenlämmössä (20–25 °C) infuusion antamiseen saakka.
- Hiero infuusiopussia varovasti, jotta solut resuspendoituvat. Tarkasta infuusiopussin sisältö vielä sen varalta, ettei siihen ole jäänyt näkyviä solukasautumia. Pienet solumateriaalipaakut yleensä hajoavat ja sekoittuvat liuokseen, kun pussia hierotaan varovasti käsin. Älä ravista pussia.
- Infuusiopussia ei saa pestä, lingota ja/tai resuspendoida uuteen väliaineeseen eikä siitä saa ottaa näytteitä ennen infuusiota.
- Libmeldy ei saa säteilyttää, koska säteily voi inaktivoida valmiste.
- Jos potilaan hoitoannosta varten on toimitettu useampi kuin yksi infuusiopussi, seuraavan pussin saa sulattaa vasta, kun edellisen pussin sisältö on infusoitu kokonaan.

Antaminen

- Libmeldy on annettava keskuslaskimokatetrin kautta infuusiona laskimoon antopaikan soluhoidoivalmisteita koskevien vakiomenettelyjen mukaisesti.
- Antovälineistönä suositellaan käytettävän verensiirtosarjaa, jossa on 200 µm:n suodatin.
- Kukin pussi on infusoitava painovoimaisesti kahden tunnin kuluessa sulattamisesta, jotta valmisteen käyttökelpoisuus pysyy niin hyvänä kuin mahdollista. Kahden tunnin aika sisältää myös mahdolliset keskeytykset infuusion aikana.
- Enimmäisinfuusionopeus on 5 ml/kg/h, ja kunkin pussin sisältö on infusoitava noin 30 minuutin kuluessa.
- Jos tarvitaan useampi kuin yksi pussi Libmeldyä, tunnissa saa infusoida vain yhden pussin valmistetta.
- Potilaita, jotka eivät ole altistuneet DMSO:lle aikaisemmin, on tarkkailtava tiiviisti. Elintoimintoja (verenpainetta, sykettä ja happisaturaatiota) sekä mahdollisten oireiden ilmaantumista on seurattava kolmen tunnin ajan infuusion jälkeen.
- Huuhtelee infuusion päätyttyä kaikki infuusiopussissa ja letkuissa jäljellä oleva Libmeldy natriumkloridia (9 mg/ml / 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä. Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiosta mahdollisimman paljon soluja. Infuusiotilavuus on määritettävä huolellisesti potilaan iän ja painon perusteella.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

- Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Libmeldy-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Erityiset varotoimet lääkevalmisteen hävittämiselle

- Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki Libmeldyn kanssa kosketuksissa ollut materiaali (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYN TILUVAN HALTIJA

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

8. MYYN TILUVAN NUMERO

EU/1/20/1493/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. joulukuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT
VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan nimi ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Libmeldyn markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen viranomaisen kanssa perehdytystä ja valvottua jakelua koskevien toimenpiteiden sisällöstä ja muodosta.

Perehdytystä ja valvottua jakelua tukevien toimenpiteiden tarkoituksena on jakaa tietoa Libmeldyn turvallisesta käytöstä.

Myyntiluvan haltijan tulee huolehtia siitä, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Libmeldyä markkinoidaan, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla/huoltajilla, joiden oletetaan määräävän, jakelevan ja/tai käyttävän Libmeldyä, on käytettävissään seuraavat perehdytysmateriaalit:

- lääkäreiden perehdytysmateriaali
- potilaiden tietopaketti.

Lääkäreiden perehdytysmateriaalin tulee sisältää seuraavat asiakirjat:

- valmisteyhteenveto
- terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut ohjeet
- lääkevalmisteen käsittelyä ja antomenetelmää koskevat ohjeet.

• Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettujen ohjeiden on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Sitä teoreettista mahdollisuutta koskeva varoitus, että Libmeldy-hoitoon voi liittyä riski insertionaalisesta mutageneesistä, joka saattaa johtaa pahanlaatuisen sairauden kehittymiseen. Kaikkia potilaita on seurattava onkogeenisen transformaation, leukemian tai lymfooman merkkien ja oireiden varalta. Heille on myös kerrottava leukemian tai lymfooman oireista ja merkeistä, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos niihin viittaavia oireita kehitty.
- Varoitus verihäiriöiden tarttumisen viivästymisestä ja ohjeet sen hoidosta
- Varoitus anti-ARSA-vasta-aineiden kehittymisen mahdollisuudesta ja ohjeet sen hoidosta
- Varoitus siirteen tarttumattomuuden mahdollisesta riskistä ja muistutus tarpeesta seurata potilaita
- Tietoa pitkäaikaisesta MLD-tutkimuksesta ja siitä, mitä siihen kuuluu.
- Libmeldyn käyttöön liittyvät tärkeät seikat, joista on suositeltavaa keskustella potilaiden ja/tai huoltajien kanssa:
 - Libmeldy-hoitoon liittyvät mahdolliset riskit
 - pahanlaatuisten sairauksien, kuten leukemian/lymfooman merkit ja niiden ilmaantuessa noudatettavat toimintaohjeet
 - potilaalle ja vanhemmille/huoltajalle tarkoitetun oppaan sisältö
 - maininta siitä, että potilaskorttia on pidettävä aina mukana ja että se on näytettävä jokaiselle terveydenhuollon ammattilaiselle, joka potilasta hoitaa

- säännöllisen seurannan ja pitkäaikaissurannan merkitys.
- Yhteystietojen antaminen kaikista epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittamista varten ja maininta siitä, että niistä ilmoitettaessa on annettava myös lääkevalmisteen yksilöllinen eränumero, joka on merkitty potilaskorttiin.

• **Terveystietojen antaminen ammattilaisille tarkoitettuna, lääkevalmisteen käsittelyä ja antotapaa koskevien ohjeiden** on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Ohje siitä, että Libmeldy on annettava erikoistuneessa hoitoyksikössä, jossa on kokemusta hematopoieettisesta kantasolusiirrosta
- Ohjeet varotoimista, joita on noudatettava ennen Libmeldyn käsittelemistä ja antamista
- Ohjeet Libmeldyn vastaanottamisesta ja säilyttämisestä
- Ohjeet Libmeldyn tarkastamisesta ennen sen antamista
- Ohjeet Libmeldyn sulattamisesta
- Yhteystietojen antaminen kaikista epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittamista varten ja maininta siitä, että niistä ilmoitettaessa on annettava myös lääkevalmisteen yksilöllinen eränumero, joka on merkitty potilaskorttiin.

Potilastietopaketti tulee sisältää seuraavat asiakirjat:

- pakkausseloste
- potilaalle ja vanhemmille/hoitajalle tarkoitetut ohjeet
- potilaskortti.

• **Potilaalle ja vanhemmille/hoitajalle tarkoitettujen ohjeiden** on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Muistutus siitä, että potilasta on seurattava leukemian tai lymfooman oireiden varalta ja että mahdollisten oireiden ilmaantuessa on otettava heti yhteyttä erikoislääkäriin, koska on olemassa pieni riski, että potilaalle voi kehittyä leukemia tai lymfooma. Erikoislääkäri määrää potilaan hoidon jälkeen jatkuvien tavanomaisten vuositarkastusten yhteydessä verikokeisiin, joista katsotaan, onko niissä merkkejä leukemiasta tai lymfoomasta.
- Ohjeet siitä, että potilaan tai vanhempien/hoitajan on pidettävä potilaskortti aina mukana, jotta kaikki potilasta hoitavat terveydenhuollon ammattilaiset saavat tiedon siitä, että lasta on hoidettu Libmeldyllä.
- Ohjeet säännöllisen seurannan tärkeydestä ja maininta siitä, että kaikista oireista tai huolenaiheista on ilmoitettava lasta hoitavalle erikoislääkärille.
- Tieto pitkäaikaisesta MLD-tutkimuksesta ja sen tarkoituksesta.
- Yhteystietojen antaminen potilaan mahdollisten haittavaikutusten tai oireiden ilmoittamista varten ja tieto siitä, mitä tarkoittaa, kun lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta (▼).
- **Potilaskortin** on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:
 - Maininta siitä, että potilasta on hoidettu Libmeldyllä, sekä lääkevalmisteen eränumero ja hoitopäivä, jotta voidaan varmistaa jäljitettävyyttä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkevalmisteiden turvallisuuden ja tehon seurantaa ja riskinhallintaa koskevien ohjeiden (Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/2008)) mukaisesti.
 - Hoitavan lääkärin yhteystiedot.
 - Tieto siitä mahdollisuudesta, että tietyistä kaupallisista HIV-testeistä voi tulla väärä positiivinen tulos Libmeldyn takia.
 - Maininta siitä, että potilasta on hoidettu geenihoidolla ja ettei tämä saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja.
 - Ohjeet haittavaikutusten ilmoittamisesta ja maininta siitä, että Libmeldyn kohdistuu lisäseuranta ▼.
 - Yhteystiedot, joista terveydenhuollon ammattilainen saa lisätietoja.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Libmeldyä markkinoidaan, on käytössä järjestelmä, jolla valvotaan valmisteen jakelua tarkemmin kuin tavanomaisten riskinminimointitoimien mukaisella valvonnalla. Seuraavien vaatimusten on täyttyvä ennen valmisteen määräämistä, valmistamista, jakelua ja käyttöä:

Libmeldy on saatavana vain sellaisissa erikoissairaanhoidon yksiköissä, joiden osalta myyntiluvan haltija on varmistanut, että potilaan solujen ja valmistetun lääkevalmisteen välinen jäljitys on mahdollista hoitavan sairaalan ja valmistuslaitoksen välillä. Hoitoyksiköt valitaan tarvittaessa yhteistyössä kansallisten terveysviranomaisten kanssa. Terveystieteiden ammattilaiset koulutetaan lääkärin perehdytysmateriaalien avulla osana yksikön valintaprosessia.

•**Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan luonnehtia paremmin Libmeldyn pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta lapsilla, joilla on pikkulasten tai varhaisnuorten MLD, myyntiluvan haltijan on tehtävä rekisteristä saatavaan aineistoon perustuva prospektiivinen tutkimus ja toimitettava sen tulokset sovitun protokollan mukaisesti.	Väliraportit on toimitettava riskinhallintasuunnitelman mukaisesti. Tutkimuksen loppuraportti: Maaliskuuta 2046

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

METALLIKASETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio
atidarsagene autotemcel

2. VAIKUTTAVA AINE

Autologisilla CD34⁺-soluilla rikastettu populaatio, joka sisältää hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), jotka on transduoitu *ex vivo* käyttämällä ihmisen aryyilisulfataasi A (ARSA) -geeniä ilmentävää lentivirusvektoria. Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös dimetyylisulfoksidia, ihmisen albumiinia ja natriumkloridia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

10–20 ml

Katso tälle potilaalle annettavien infuusiopussien lukumäärä ja CD34⁺-solujen pussikohtainen lukumäärä eräselosteesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Kestoaika sulatuksen jälkeen: 2 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytys ja kuljetus pakastettuna (< -130 °C). Infuusiopussi on pidettävä metallikasetissa siihen saakka, kunnes se pitää sulattaa ja antaa potilaalle. Suojapussin sinetin saa rikkoa vasta sulatuksen jälkeen. Ei saa jäädyttää uudelleen sulatuksen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/20/1493/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
DIN:
COI-tunniste:
Erä:
Pussin tunniste:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SUOJAPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio
atidarsagene autotemcel

2. VAIKUTTAVA AINE

Autologisilla CD34⁺-soluilla rikastettu populaatio, joka sisältää hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), jotka on transdusoitu *ex vivo* käyttämällä ihmisen aryyilisulfataasi A (ARSA) -geeniä ilmentävää lentivirusvektoria. Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös dimetyylisulfoksidia, ihmisen albumiinia ja natriumkloridia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

10–20 ml

Katso tälle potilaalle annettavien infuusiopussien lukumäärä ja CD34⁺-solujen pussikohtainen lukumäärä eräselosteesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Kestoaika sulatuksen jälkeen: 2 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytys ja kuljetus pakastettuna (< -130 °C). Infuusiopussi on pidettävä metallikasetissa siihen saakka, kunnes se pitää sulattaa ja antaa potilaalle. Suojapussin sinetin saa rikkoa vasta sulatuksen jälkeen. Ei saa jäädyttää uudelleen sulatuksen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/20/1493/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
DIN:
COI-tunniste:
Erä:
Pussin tunniste:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio
atidarsagene autotemcel
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
DIN:
COI-tunniste:
Erä:
Pussin tunniste:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10–20 ml soludispersiota yhdessä pussissa.

Katso tälle potilaalle annettavien infuusiopussien lukumäärä ja CD34⁺-solujen pussikohtainen lukumäärä eräselosteesta.

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

YHDELLE POTILAALLE TOIMITETTAVAAN LÄHETYKSEEN SISÄLTYVÄSSÄ ERÄSELOSTEESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Libmeldy 2–10 x 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVA AINE

Autologisilla CD34⁺-soluilla rikastettu populaatio, joka sisältää hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), jotka on transduoitu *ex vivo* käyttämällä ihmisen aryyilisulfataasi A (ARSA) -geeniä ilmentävää lentivirusvektoria.

3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ SEKÄ LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS

TIEDOT TOIMITETUSTA ERÄSTÄ (TOIMITETUISTA ERISTÄ)

Toimitus sisältää seuraavan erän (seuraavat erät):

Eränumero	Pussin tunnistus	Infuusionesteen (dispersio) tilavuus (ml)	Vahvuus (x 10 ⁶ solua/ml)	CD34 ⁺ -solujen kokonaismäärä (x 10 ⁶)	Viimeinen käyttöpäivä (PP-KKK-VVVV)

Pussien kokonaismäärä:

CD34⁺-solujen kokonaismäärä (x 10⁶):

Toimitettu annos (laskettuna sen perusteella, mikä on potilaan paino solujen keräämishetkellä) on:

_____ × 10⁶ CD34⁺-solua/kg.

Libmeldyn suositeltu vähimmäisannos on 3 × 10⁶ CD34⁺-solua/kg.

Kliinisissä tutkimuksissa annetut enimmäisannokset olivat 30 × 10⁶ CD34⁺-solua/kg.

Hoitavan lääkärin on määritettävä **infusoitava annos** toimitettujen CD34⁺-solujen kokonaismäärän, potilaan hoidon aikaisen painon sekä sen seikan perusteella, että jokainen käytetty pussi on annettava kokonaan.

Jos tarvitaan useampi kuin yksi pussi Libmeldyä, ennen infuusiota on varmistettava, että tilavuus, joka lääkevalmisteesta on määrä infusoida, on yhteensopiva **DMSO:n suositellun saantiraja-arvon** kanssa: annetun DMSO:n kokonaistilavuuden on oltava < 1 prosentti potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta.

Näin ollen Libmeldystä annettavan enimmäistilavuuden tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta.

4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

TALLENNA TÄMÄ ASIAKIRJA JA HUOLEHDI, ETTÄ SE ON SAATAVILLA LIBMELDY-VALMISTEEN ANTAMISTA VALMISTELTAESSA.

Vain autologiseen käyttöön.

6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

SÄILYTYSTÄ JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT OHJEET

Säilytys ja kuljetus pakastettuna (< -130 °C). Infuusiopussi on pidettävä metallikasetissa siihen saakka, kunnes se pitää sulattaa ja antaa potilaalle. Suojapussin sinetin saa rikkoa vasta sulatuksen jälkeen. Ei saa jäädyttää uudelleen sulatuksen jälkeen.

Kestoaika: 6 kuukautta < -130 °C:n lämpötilassa. Kestoaika sulatuksen jälkeen: 2 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C).

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUT ERÄKOHTAISET TIEDOT

Tiedot on esitetty edellä osiossa 3 olevassa taulukossa.

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

9. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

SEC:

Etunimi:

Sukunimi:

Potilaan syntymäaika:

Paino ensimmäisen keräyksen aikana (kg):

DIN:

COI ID:

Eränumeroon ja pussin tunnisteeseen liittyvät tiedot on esitetty edellä osiossa 3 olevassa taulukossa.

10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

11. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/20/1493/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle tai huoltajalle

Libmeldy 2-10 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio atidarsagene autotemcel

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Lapsesi lääkäri antaa sinulle potilaan varoituskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä potilaan varoituskortti aina, kun lapsesi tapaa lääkärin tai sairaanhoitajan tai menee sairaalaan.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Libmeldy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan Libmeldyä
3. Miten Libmeldy-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
Esihoitolääkkeen haittavaikutukset
Libmeldyn haittavaikutukset
5. Libmeldyn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Libmeldy on ja mihin sitä käytetään

Mitä Libmeldy on

Libmeldy on **geenihoidoksi** kutsuttu valmiste. Se valmistetaan lapsellesi varta vasten lapsen omasta verestä kerätyistä kantasoluista.

Mihin Libmeldyä käytetään

Libmeldyä käytetään metakromaattinen leukodystrofia (MLD) -nimisen vakavan sairauden hoidossa

- lapsilla, joilla on pikkulasten tai varhaisnuorten MLD ja joille ei ole vielä ilmaantunut merkkejä tai oireita sairaudesta
- lapsilla, joilla on varhaisnuorten MLD ja joille on alkanut kehittyä oireita, kun ne eivät vielä pahene nopeasti.

MLD:tä sairastavilla potilailla on virhe geenissä, joka valmistaa aryyilisulfataasi A (ARSA) -nimistä entsyymiä. Tämä johtaa siihen, että aivoihin ja hermostoon kertyy *sulfatideiksi* kutsuttuja aineita, mikä vaurioittaa hermostoa ja heikentää vähitellen fyysistä toimintakykyä. Myöhemmin sairaus heikentää älyllistä toimintakykyä ja johtaa lopulta potilaan kuolemaan.

Miten Libmeldy vaikuttaa

Lapsen verestä kerätään *kantasoluiksi* kutsuttuja soluja. Sen jälkeen niitä muokataan laboratoriossa lisäämällä niihin toimiva geeni, joka pystyy valmistamaan ARSA-entsyymiä. Kun lapselle annetaan Libmeldyä, joka valmistetaan näistä muunnelluista soluista, solut alkavat valmistaa ARSA-entsyymiä,

joka hajottaa lapsen kehon hermosoluissa ja muissa soluissa olevia sulfatidejä. Tämän odotetaan hidastavan sairauden etenemistä ja parantavan lapsen elämänlaatua.

Libmeldy annetaan tiputuksena (*infuusiona*) laskimoon. Katso lisätietoja siitä, mitä tapahtuu ennen hoitoa ja hoidon aikana, kohdasta 3 *Miten Libmeldyä annostellaan*.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten Libmeldy vaikuttaa tai miksi lapsellesi on määrätty tätä lääkettä, käänny lasta hoitavan lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan Libmeldyä

Lapselle ei saa antaa Libmeldyä,

- jos hän on allerginen jollekin tämän lääkkeen ainesosalle (lueteltu kohdassa 6). Jos lapsi saattaa olla allerginen; kysy tällöin neuvoa lääkäriltä.
- jos lapsi on saanut aiemmin geenihoitoa, joka on valmistettu hänen verensä kantasoluista
- jos lapsi on allerginen jollekin ennen Libmeldy-hoitoa annettavien lääkkeiden ainesosalle tai jos lääkäri katsoo, että lapsi voisi saada niistä liiallisia haittavaikutuksia (ks. kohta 3).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lapsellesi annetaan Libmeldy-valmistetta.

- Tiedot solupohjaisista lääkevalmisteista, kuten Libmeldystä, on säilytettävä 30 vuoden ajan sairaalassa. Lapsesta säilytettävät tiedot ovat hänen nimensä ja hänen saamansa Libmeldy-valmisteen eränumero.
- Libmeldy valmistetaan lapsesi omista kantasoluista, ja sitä saa ainoastaan sinun lapsellesi.

Ennen Libmeldy-hoitoa

- Lääkäri tutkii lapsesi sen varmistamiseksi, että hänellä on MLD, ja arvioi, millaisia oireita ja vaikutuksia sairaus on aiheuttanut, ennen kuin päätös Libmeldy-hoidon toteutuksesta tehdään. Lapsellasi ei välttämättä ole mitään fyysisiä merkkejä sairaudesta ensimmäisellä arviointikerralla. Jos lapsesi MLD on edennyt ja pahentunut ennen hoidon aloittamista, lääkäri voi todeta, että sairaus on tullut ns. nopeasti etenevään vaiheeseen. Tällaisessa tapauksessa lapsellesi ei välttämättä ole hyötyä hoidosta ja lääkäri saattaa päättää olla antamatta Libmeldy-hoitoa.
- Lapsellesi voidaan antaa nk. **mobilisointilääkettä** ja **esihoitolääkettä** (ks. kohdista 3 ja 4 lisätietoja näistä lääkkeistä ja niiden mahdollisista haittavaikutuksista).
- Lääkäri asettaa lapsen isoon verisuoneen keskuskaskimokatetriin. Se on ohut taipuisa putki, jonka avulla saadaan yhteys lapsesi verenkiertoon. Näihin putkiin liittyy infektioiden ja verisuonitukosten muodostumisen riski. Lääkäri ja sairaanhoitajat tarkkailevat lasta mahdollisten keskuskaskimokatetriin liittyvien komplikaatioiden varalta.
- Libmeldy-valmiste tutkitaan infektioita aiheuttavien mikrobien varalta ennen sen antamista lapsellesi. Infektion riski on pieni. Lastasi hoitavat lääkärit ja sairaanhoitajat tarkkailevat lapsesi tilaa koko infuusion ajan infektion merkkien varalta ja antavat lapselle tarvittaessa hoitoa niihin.
- Lääkäri tutkii lapsesi kilpirauhasen. Kilpirauhanen sijaitsee kaulalla. Se tuottaa tärkeitä hormoneja, jotka auttavat elimistöä toimimaan normaalisti. Kilpirauhasen toimintaa seurataan tarvittaessa myös hoidon jälkeen.

Libmeldy-hoidon jälkeen

- Hoidon jälkeen lastasi voidaan pyytää osallistumaan **seurantatutkimukseen** jopa 15 vuoden ajaksi. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on ymmärtää paremmin Libmeldyn pitkäaikaisvaikutuksia.
- Jos lapsesi tarvitsee verensiirron kolmen ensimmäisen kuukauden aikana Libmeldyn saamisesta, verivalmisteet on säteilytettävä. Tämä tarkoittaa sitä, että verivalmisteista vähennetään lymfosyytti-nimisten valkosolujen määrää säteilyttämällä, jotta voidaan minimoida verensiirtoon liittyvän reaktion riski. Lääkäri tarkkailee lastasi mahdollisten verensiirtoon liittyvien reaktioiden varalta.
- Lapsesi verisolujen määrä on pieni jonkin aikaa Libmeldy-hoidon jälkeen. Tämä vaikuttaa neutrofiili-nimisiin verisoluihin, jotka torjuvat infektioita. Niiden määrä voidaan mitata yksinkertaisella verikokeella. Jos lapsesi neutrofiilitaso on alhainen vielä 60 päivän kuluttua, kyseessä voi olla nk. siirteen tarttumattomuus. Tässä tapauksessa lasta hoitava lääkäri voi päättää palauttaa aikaisemmin kerätyt varalle kerätyt kantasolut lapsesi verenkiertoon (ks. kohta 3). Näihin varasoluihin ei ole lisätty toimivaa ARSA-geeniä, eivätkä ne tuota ARSA-entsyymiä.
- Esihoidon jälkeen lapsesi verihutaleiden määrä veressä voi olla alhainen. Tämä tarkoittaa sitä, ettei lapsesi veri hyydy normaalisti ja lapsesi voi olla altis verenvuodolle jonkin aikaa hoidon jälkeen. Lääkäri seuraa lapsesi verihutaleiden määrää yksinkertaisin verikokein ja määrää lapsellesi tarvittaessa hoitoa. Lapsellesi voidaan myös siirtää verihutaleita nostamaan niiden määrää.
- Metabolista asidoosia voi esiintyä. Se on sairaus, jossa veren happamuus suurenee. Siihen voi olla monia eri syitä, ja MLD-potilailla se on tavallista yleisempää. Metabolisen asidoosin oireita ovat hengästyminen, nopea hengitys, pahoinvointi ja oksentelu. Lääkäri seuraa lastasi metabolisen asidoosin merkkien ja oireiden varalta.
- Uuden geenin lisääminen kantasoluihin voi teoriassa aiheuttaa verisyöpiä (leukemia ja lymfooma). Hoidon jälkeen lääkäri seuraa lastasi leukemian ja lymfooman mahdollisten merkkien varalta.
- Kliinisten tutkimusten aikana joillekin potilaille kehittyi vasta-aineita ARSA-entsyymille (anti-ARSA-vasta-aineet) (ks. Libmeldyn haittavaikutukset kohdasta 4). Ne häviävät itseksensä tai mukautettuja lääkkeitä antamalla. Lastasi hoitava lääkäri selvittää verikokeella, onko lapsen veressä anti-ARSA-vasta-aineita, ja määrää niihin tarvittaessa hoitoa.
- Lapseltasi otetaan säännöllisesti verikokeita Libmeldy-hoidon antamisen jälkeen. Niihin sisältyy myös immunoglobuliineiksi kutsuttujen vasta-aineiden määrittäminen verestä. Jos niitä on vähän, lapsesi saattaa tarvita immunoglobuliinikorvaushoitoa. Lastasi hoitava lääkäri keskustelee tästä kanssasi tarvittaessa.
- Libmeldy valmistetaan käyttämällä ihmisen immuunikatoviruksen (HI-viruksen) osia, joita on muutettu niin, etteivät ne voi aiheuttaa infektiota. Muutetun viruksen avulla viedään ARSA-geeni lapsen kantasoluihin. Vaikka tämä lääke ei aiheuta lapsellesi HIV-infektiota, veressä oleva Libmeldy voi antaa joistakin kaupallisista HIV-testeistä (ns. PCR-testeistä) väärän positiivisen tuloksen, kun testit tunnistavat Libmeldyn valmistamisessa käytetyn palasen HI-virusta. Jos lapsesi saa positiivisen tuloksen HIV-testistä Libmeldy-hoidon jälkeen, ota yhteyttä lastasi hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan.
- Libmeldy-hoidon jälkeen lapsesi ei voi luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja. Tämä johtuu siitä, että Libmeldy on geenihoidovalmiste.

Ennen kuin lapsellesi annetaan Libmeldy, lääkäri

- tutkii lapsesi keuhkot, sydämen, munuaiset ja maksan sekä mittaa hänen verenpaineensa
- tarkistaa, onko merkkejä infektiosta; mahdollinen infektio hoidetaan ennen Libmeldyn antamista
- tarkistaa, ettei lapsella ole hepatiitti B-, hepatiitti C-, ihmisen T-lymfotrooppinen virus (HTLV)-, HIV- tai mykoplasmainfektiota
- tarkistaa, onko lapsesi rokotettu kuuden edellisen viikon aikana tai onko rokotus määrä antaa muutaman seuraavan kuukauden aikana.

Kun Libmeldy-hoitoa ei voida antaa

Ennen Libmeldy-hoidon antamista lapsellesi annetaan esihoitolääkettä, jolla poistetaan solut hänen luuytimestaan.

Jos Libmeldy-hoitoa ei voida antaa lapsesi saatua esihoitolääkkeen, tai jos muunnetut kantasolut eivät pysy lapsesi kehossa (jos ne eivät *tartu*), lääkäri voi päättää palauttaa aiemmin varalle kerätyt kantasolut lapsellesi infuusiolla (ks. myös kohta 3 *Miten Libmeldy annetaan*). Näihin varasoluihin ei ole lisätty toimivaa ARSA-geeniä, eivätkä ne valmista ARSA-entsyymiä. Jos haluat lisätietoja asiasta, ota yhteyttä lastasi hoitavaan lääkäriin.

Muut lääkevalmisteet ja Libmeldy

Kerro lääkärille, jos lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä.

- Lapsesi ei saa käyttää mitään **HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä** ajanjaksolla, joka alkaa vähintään kuukautta ennen mobilisointilääkkeiden antamista ja päättyy aikaisintaan seitsemän päivän kuluttua Libmeldy-infuusiosta (ks. myös kohta 3 *Miten Libmeldy valmistetaan ja annetaan*).
- Lapsellesi ei saa antaa **eläviksi rokotteiksi** kutsuttuja rokotteita kuuteen viikkoon ennen esihoitolääkitystä, jolla valmistaudutaan Libmeldy-hoitoon, eikä hoidon jälkeen, kun lapsesi immuunijärjestelmä (kehon puolustusjärjestelmä) toipuu.

Libmeldy sisältää natriumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO:ta)

Yksi annos lääkevalmistetta sisältää 35–560 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa). Tämä vastaa 2–28:aa prosenttia aikuisen suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäissaantimäärästä.

Jos lapsesi ei ole ollut aikaisemmin kosketuksissa DMSO:n (pakastettujen solujen säilytyksessä käytettävän aineen) kanssa, lääkärin tai sairaanhoitajan on seurattava lastasi tiiviisti mahdollisten reaktioiden varalta infuusion aikana ja kerran tunnissa kolmen tunnin ajan infuusion jälkeen.

3. Miten Libmeldy-valmistetta annetaan

Koska Libmeldy valmistetaan lapsesi omista kantasoluista, lapseltasi kerätään verta ottamalla sitä verisuonesta lääkkeen valmistamista varten noin kaksi kuukautta ennen hoitoa.

- Lapsellesi annetaan ensin mobilisointilääkettä, jonka tarkoituksena on siirtää lapsesi verenkiertoon hänen luuytimeensä olevia veren kantasoluja.
- Sen jälkeen veren kantasolut voidaan kerätä koneella, joka erottelee veren komponentit (*afereesilaitte*). Kantasoluja voidaan joutua keräämään useampana kuin yhtenä päivänä, jotta niitä saadaan tarpeeksi Libmeldyn valmistamista varten.

Verestä kerätyt kantasolut jaetaan seuraaviin osiin:

- **Hoitosolut**, jotka lähetetään Libmeldyn valmistamaan yksikköön; Libmeldy valmistetaan lisäämällä kantasoluihin toimiva kopio ARSA-geenistä.

- **Varasolut**, jotka pakastetaan ja varastoidaan, jotta ne voidaan antaa lapselle korvaavina kantasoluina, jos Libmeldy ei voida antaa tai jos se ei tehoa (ks. kohta 2 *Kun Libmeldy-hoitoa ei voida antaa*). Huomaa, että varasoluja voidaan vaihtoehtoisesti kerätä lapsesi luuytimeistä. Tällöin lapsellesi annetaan ennen toimenpidettä lääkkeitä, jotka rentouttavat ja estävät kipua tai saattavat hänet tajuttomaan tilaan. Lääkäri kerää luuydintä erityisellä ruiskulla.

Miten Libmeldy annetaan lapselle

- Libmeldy annetaan lapsellesi erikoistuneessa hoitoyksikössä, ja sen antavat lääkärit, jotka on koulutettu tämän tyyppisen lääkkeen antamiseen.
- Lääkärit tarkastavat, että kaikkiin Libmeldy-infuusiopusseihin on merkitty, että lääke on valmistettu lapsesi omista soluista.
- Libmeldy-hoito annetaan vain yhden kerran. Sitä ei siis anneta lapsellesi toista kertaa.

Milloin?	Mitä tapahtuu?	Miksi?
Noin kaksi kuukautta ennen Libmeldy-infuusiota	Annetaan mobilisointilääke.	Veren kantasolujen siirtämiseksi lapsen luuytimeistä verenkiertoon.
Noin kaksi kuukautta ennen Libmeldy-infuusiota	Kerätään verta.	Libmeldyn valmistamiseksi ja mahdollisesti tarvittavien korvaavien solujen saamiseksi.
Viisi päivää ennen Libmeldy-infuusiota	Annetaan esihoitolääke (3-4 päivää sairaalassa).	Lapsen luuytimen valmistelemiseksi hoitoa varten tuhoamalla luuytimessä olevat solut, jotta ne voidaan korvata Libmeldyn sisältämällä muunnelluilla soluilla.
15–30 minuuttia ennen Libmeldy-infuusiota	Voidaan antaa antihistamiiniksi kutsuttu lääke.	Se auttaa ehkäisemään mahdollisen infuusion liittyvän allergisen reaktion.
Libmeldy-hoidon aloitus	Libmeldy annetaan tiputuksena (infusiona) laskimoon. Infuusio annetaan sairaalassa, ja yhden pussin infusointi kestää noin 30 minuuttia. Pussien lukumäärä vaihtelee potilaskohtaisesti.	ARSA-geenin sisältävien kantasolujen lisäämiseksi lapsen luuytimeen.
Libmeldy-hoidon jälkeen	Lapsi jää sairaalaan yleensä 4-12 viikoksi.	Jotta lapsesi voi toipua ja jotta voidaan tarkkailla, tehoaako hoito. Sairaalassa voidaan myös auttaa, jos lapsellesi tulee haittavaikutuksia. Lapsesi pääsee kotiin, kun lääkäri varmistuu siitä, että lapsen kotiuttaminen on turvallista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset liittyvät esihoitolääkkeeseen, jolla lapsesi luuydin valmistellaan Libmeldy-hoitoa varten.

Keskustele lastasi hoitavan lääkärin kanssa esihoitolääkkeen haittavaikutuksista. Voit myös lukea esihoitolääkkeen pakkausselosteet.

Esihoitolääkkeen haittavaikutukset

➔ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti**, jos lapsellesi kehittyy jokin seuraavista haittavaikutuksista esihoitolääkkeen saamisen jälkeen. Haittavaikutukset kehittyvät yleensä muutaman ensimmäisen päivän tai muutaman viikon kuluessa esihoitolääkkeen saamisesta, mutta niitä voi kehittyä vielä paljon myöhemminkin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- verikokeiden tulokset osoittavat, että valkosoluja on vähän, ja tähän voi liittyä myös kuumetta
- metabolinen asidoosi: tila, jossa veren happopitoisuus suurenee
- suun ja huulten tulehdus ja haavaumat
- pahoinvointi (*oksentelu*)
- laajentunut maksa
- kipu oikealla mahan yläosassa kylkiluiden alla, silmien tai ihon kellertyminen, nopea painonnousu, käsivarsien, säärten ja vatsan turpoaminen ja hengitysvaikeudet. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta maksasairaudesta, jonka nimi on *maksan veno-okklusiivinen tauti*.
- munasarjojen toiminnan lakkaaminen tai heikentyminen

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- poikkeava verenvuoto tai mustelmien muodostuminen – syynä voi olla verihiutaleiden määrän vähäisyys, jolloin veren hyytymiskyky heikkenee
- infektiot, joiden vuoksi lapsi voi olla kuumeinen, viluinen tai hikoileva
- keuhkoinfektio (*keuhkokuume*)
- virtsan erittymiseen liittyvien elinten (kuten virtsarakon ja virtsaputken) infektiot
- alhainen punasolujen määrä (*anemia*)
- kehon liiallinen nestepitoisuus
- nesteen kertyminen vatsaan
- nukkumisvaikeudet
- päänsärky
- nenäverenvuoto
- suu- ja kurkkukipu
- ripuli
- ruuansulatuskanavan verenvuoto
- pahoinvointi
- verikokeissa todettu maksaentsyymiarvojen (transaminaasien ja aminotransferaasien) kohoaminen
- ihon kutina
- selkäkipu
- luukipu
- vähäinen virtsan erityys
- kuume
- positiivinen tulos Aspergillus-testistä (sienen aiheuttama keuhkosairaus)

Libmeldyn haittavaikutukset

Libmeldystä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- positiivinen tulos ARSA-vasta-ainetestistä. Vasta-aineet kuuluvat kehon luonnolliseen puolustusjärjestelmään, joka reagoi kaikkeen, mitä puolustusjärjestelmä pitää keholle vierana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos lapsesi saa haittavaikutuksia, kerro niistä lasta hoitavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Libmeldyn säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Koska lääke annetaan sairaalassa, sairaala on vastuussa lääkkeen asianmukaista säilytyksestä ennen käyttöä ja käytön aikana sekä lääkkeen hävittämisestä asianmukaisesti.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä lääkettä ulkopakkauksessa ja infuusiopussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Älä käytä lääkettä, jos huomaat, että infuusiopussi on vaurioitunut tai jos se vuotaa.

Säilytys < -130 °C:ssa enintään kuusi kuukautta. Älä sulata valmistetta, ennen kuin se on määrä antaa potilaalle. Kun valmiste on sulatettu, se on säilytettävä huoneenlämmössä (20–25 °C) ja käytettävä kahden tunnin kuluessa. Ei saa jäädyttää uudelleen.

Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja ihmisoluja. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Libmeldy sisältää

- Libmeldyn vaikuttava aine koostuu lapsen omista kantasoluista, jotka sisältävät toimivia kopioita ARSA-geenistä. Yhden pussin pitoisuus on $2-10 \times 10^6$ solua millilitrassa.
- Muut ainesosat ovat pakastettujen solujen säilyttämisessä tarvittava liuos ja natriumkloridi (ks. kohta 2, *Libmeldy sisältää natriumia*).

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä ihmisen verisoluja.

Libmeldyn kuvaus ja pakkauksen sisältö

Libmeldy on kirkas tai sameahko, väritön, keltainen tai vaaleanpunainen dispersio soluja, ja siitä toimitetaan yksi tai useampi infuusiopussi. Jokainen pussi on pakattu suojaussiin, jotka ovat suljetun metallisäiliön sisällä.

Jokaiseen infuusiopussiin ja jokaiseen metallisäiliöön on painettu lapsen nimi ja syntymäaika sekä koodatut tiedot, joiden perusteella lapsi on yksilöity potilaaksi.

Myyntiluvan haltija

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

Alankomaat

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

On tärkeää, että luet tätä toimenpidettä koskevan sisällön kokonaan ennen Libmeldyn antamista.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

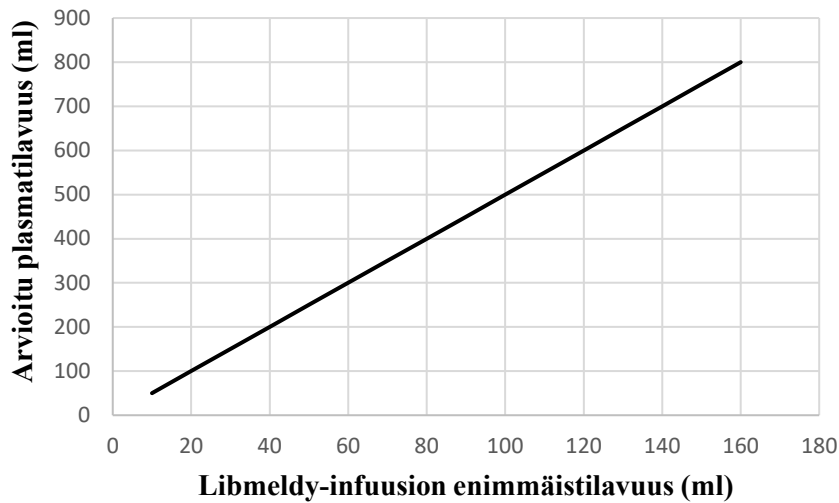
- Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Libmeldy-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatteita ja suojalaseja), jotta vältetään infektiotautien mahdollinen tarttuminen.
- Libmeldy on säilytettävä < -130 °C:ssa aina siihen saakka, kunnes pussin sisältö sulatetaan infuusiota varten.

Annettavan annoksen määrittäminen

- Infusoitava annos ja käytettävien Libmeldy-infuusiopussien määrä on määritettävä toimitettujen CD34⁺-solujen kokonaismäärän perusteella. Kokonaismäärä on merkitty eräselosteeseen (ts. ”toimitettu annos”, joka on laskettu sen perusteella, mikä oli potilaan paino solujen keräämisen aikana). Annettavaa Libmeldy-annosta määritettäessä on otettava huomioon myös potilaan paino hoidon aikana ja se, että jokainen käytettävä pussi on annettava kokonaan.
- Infuusiotilavuus on määritettävä huolellisesti potilaan iän ja painon perusteella. Jos infusoitava Libmeldy-annos sisältää useamman kuin yhden pussin, ennen infuusiota on varmistettava, että tilavuus, joka lääkevalmisteesta on määrä infusoida, on yhteensopiva DMSO:n suositellun saantiraja-arvon kanssa: annetun DMSO:n kokonaistilavuuden on oltava < 1 prosentti potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta. Näin ollen Libmeldystä annettavan enimmäistilavuuden tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta.

- Seuraava kaavio on tarkoitettu avuksi määritettäessä Libmeldyn enimmäistilavuutta, joka voidaan infusoida potilaalle tämän arvioitun plasmatilavuuden perusteella.

DMSO:n turvallista saantiraja-arvoa koskeva ohje: Libmeldystä annettavan enimmäistilavuuden tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta.



Valmistelu ennen antamista

- Yhdellä potilaalla voi olla useita infuusiopusseja. Kukin infuusiopussi on suojaussissa, joka on laitettu metallikasetin sisälle.
- Suojaussissa oleva(t) infuusiopussi(t) on pidettävä metallikasetissa (-kaseteissa) nestetyypen höyryfaasissa < -130 °C:ssa siihen saakka, kunnes lääkevalmisteen sulatus ja antaminen on ajankohtaista.
- Laske kaikki infuusiopussit ja vahvista, ettei minkään infuusiopussin viimeinen käyttöpäivä ole umpeutunut, eräselosteessa olevien tietojen perusteella.
- Saatavilla on oltava natriumkloridia (9 mg/ml / 0,9 %) sisältävää steriiliä injektionestettä, jolla täytetään infuusioltusto ennen infuusiota (primaus) ja huuhdellaan infuusiopussi ja letkusto infuusion jälkeen.

Ennen sulatusta tehtävät tarkastukset

- Älä ota metallikasettia pois kryogeenisestä säilytyspaikasta äläkä sulata Libmeldyä, ennen kuin potilas on valmis infuusiota varten. Libmeldyä sisältävän infuusiopussin (sisältävien infuusiopussien) sulattaminen ja infuusion antaminen on sovitettava ajallisesti yhteen. Vahvista infuusion antoaika etukäteen ja määritä sulatuksen alkamisaika siten, että lääkevalmiste on saatavilla infuusiota varten, kun potilas on siihen valmis.
- Avaa metallikasetti ja tarkasta, että suojaussi ja infuusiopussi ovat ehjiä ennen sulatusta. Jos infuusiopussissa on vaurioita, noudata ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevia paikallisia määräyksiä ja ota yhteyttä Orchard Therapeuticsiin välittömästi.
- Ennen Libmeldyn sulattamista on varmennettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa yksilöllisiä potilastietoja, jotka on merkitty pakkauksen etiketteihin ja mukana tulevaan eräselosteeseen. Libmeldy on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön. Älä sulata tai infusoi Libmeldyä, jos infuusiopussissa oleva potilaskohtainen etiketti ei vastaa hoidettavan potilaan tietoja.

Sulattaminen

- Kun olet ottanut infuusiopussin varovasti pois metallikasetista, sulata se sinetöidyssä suojaussissaan 37 °C:ssa sellaisessa sulatuslaitteessa, jota voi valvoa, kunnes infuusiopussissa ei ole enää näkyvää jäätä.

- Kun pussi on sulanut, se on poistettava sulatuslaitteesta heti.
- Avaa suojapussi varovasti ja ota infuusiopussi pois suojapussista. Infuusiopussi on säilytettävä huoneenlämmössä (20–25 °C) infuusion antamiseen saakka.
- Hiero infuusiopussia varovasti, jotta solut resuspendoituvat. Tarkasta infuusiopussin sisältö vielä sen varalta, ettei siihen ole jäänyt näkyviä solukasautumia. Pienet solumateriaalipaakut yleensä hajoavat ja sekoittuvat liuokseen, kun pussia hierotaan varovasti käsin. Älä ravista pussia.
- Infuusiopussia ei saa pestä, lingota ja/tai resuspendoida uuteen väliaineeseen eikä siitä saa ottaa näytteitä ennen infuusiota.
- Libmeldy ei saa säteilyttää, koska säteily voi inaktivoida valmiste.
- Jos potilaan hoitoannosta varten on toimitettu useampi kuin yksi infuusiopussi, seuraavan pussin saa sulattaa vasta, kun edellisen pussin sisältö on infusoitu kokonaan.

Antaminen

- Libmeldy on annettava keskuslaskimokatetrin kautta infuusiona laskimoon erikoistuneen hoitoyksikön soluhoidonvalmisteita koskevien vakiomenettelyjen mukaisesti.
- Antovälineistönä suositellaan käytettävän verensiirtosarjaa, jossa on 200 µm:n suodatin.
- Kukin pussi on infusoitava painovoimaisesti kahden tunnin kuluessa sulattamisesta, jotta valmisteen käyttökelpoisuus pysyy niin hyvänä kuin mahdollista. Kahden tunnin aika sisältää myös mahdolliset keskeytykset infuusion aikana.
- Enimmäisinfuusionopeus on 5 ml/kg/h, ja kunkin pussin sisältö on infusoitava noin 30 minuutin kuluessa.
- Jos tarvitaan useampi kuin yksi pussi Libmeldy, tunnissa saa infusoida vain yhden pussin valmistetta.
- Potilaita, jotka eivät ole altistuneet DMSO:lle aikaisemmin, on tarkkailtava tiiviisti. Elintoimintoja (verenpainetta, sykettä ja happisaturaatiota) sekä mahdollisten oireiden ilmaantumista on seurattava kolmen tunnin ajan infuusion jälkeen.
- Huuhtelee infuusion päätyttyä kaikki infuusiopussissa ja letkuissa jäljellä oleva Libmeldy natriumkloridia (9 mg/ml / 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä. Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiosta mahdollisimman paljon soluja. Infuusiotilavuus on määritettävä huolellisesti potilaan iän ja painon perusteella.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

- Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Libmeldy-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Erityiset varotoimet lääkevalmisteen hävittämiselle

- Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki Libmeldyn kanssa kosketuksissa ollut materiaali (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.