

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde om enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Libmeldy (atidarsagenautotemcel) er en genmodifisert autolog CD34⁺ celleberiket populasjon som inneholder hematopoietiske stamme- og progenitorceller (HSPC) transdusert *ex vivo* med en lentiviral vektor som uttrykker det humane arylsulfatase A (ARSA)-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikk infusjonspose med Libmeldy inneholder atidarsagenautotemcel ved en partiavhengig konsentrasjon av genmodifisert autolog CD34⁺-celleanriket populasjon. Legemidlet eremballert i én eller flere infusjonsposer som til sammen inneholder en dispersjon 2–10 x10⁶ celler/ml levedyktig CD34⁺-celleanriket populasjon suspendert i en kryokonserverende løsning.

Hver infusjonspose inneholder 10 til 20 ml Libmeldy.

Den kvantitative informasjonen om legemiddel, herunder antall infusjonsposer (se pkt. 6) som skal administreres, er angitt i informasjonsarket om partiet (LIS) plassert inne i lokket på frysebeholderen som brukes til transport.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette medisinske produktet inneholder 3,5 mg natrium per ml og 55 mg dimetylsulfoksid (DMSO) per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Dispersjonen er klar til lett grumsete, fargeløs til gul eller rosa.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Libmeldy er indisert for behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kjennetegnes av bialleliske mutasjoner i arylsulfatase A (ARSA)-genet som fører til en reduksjon av ARSA-enzymaktivitet:

- hos barn med presymptomatiske sene infantile (PSLI) eller presymptomatiske tidlige juvenile (PSEJ) former

- hos barn med den tidlige symptomatiske tidlige juvenile (ESEJ) formen, som fortsatt har evne til å gå selvstendig og før starten av kognitiv svikt (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Libmeldy skal administreres på et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) og kvalifisert for administrasjon og håndtering av pasienter behandlet med legemidlet.

Dosering

Libmeldy er beregnet på autolog bruk (se pkt. 4.4) og skal kun administreres én gang.

Doseringen av Libmeldy skal bestemmes på grunnlag av pasientens kroppsvekt på infusjonstidspunktet.

Behandlingen består av en enkelt dose for infusjon som inneholder en dispersjon av levedyktige CD34⁺-celler i en eller flere infusjonsposer.

Den minste anbefalte dosen Libmeldy er 3×10^6 CD34⁺ celler/kg kroppsvekt. I kliniske studier har doser opp til 30×10^6 CD34⁺ celler/kg blitt administrert.

Mer informasjon om dosering finnes i det medfølgende partiinformasjonsarket (LIS).

Perifer blodmobilisering og aferese

De autologe CD34⁺ celler blir isolert fra mobilisert perifert blod (mPB). Dette gjøres med aferese-prosedyre(r) som utføres etter mobilisering av perifert blod.

For produksjon av Libmeldy må pasienten være i stand til å donere minimum 8×10^6 CD34⁺ celler/kg, tatt i betraktning at det optimale området er mellom $20\text{--}30 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg. Minimumsantallet CD34⁺-celler kan oppnås ved bruk av én eller flere dager med aferese.

Hvis minimumsdosen av Libmeldy etter legemiddelproduksjon på 3×10^6 CD34⁺ celler/kg ikke oppnås, kan pasienten gjennomgå ytterligere mobiliseringsprotokoll med én eller flere sykluser med aferese, for å få flere celler for ytterligere produksjon (se *Mobilisering og aferese* i pkt. 5.1).

En back-up-samling av HSPC som inneholder minst 2×10^6 CD34⁺ celler/kg kreves også for bruk som akuttbehandling skulle kvaliteten av Libmeldy forringes etter oppstart av myeloablativ kondisjonering og før Libmeldy-infusjon, svikt i primær poding eller langvarig benmargsaplasti etter behandling med Libmeldy (se pkt. 4.4).

Disse cellene må bli tatt fra pasienten og være cryopreservert i henhold til institusjonens prosedyrer før myeloablativ kondisjonering. Back-up-cellene kan bli høstet enten gjennom mPB-aferese eller benmargshøsting (BM-høsting).

Perifer blodmobilisering

Det kreves at pasienter gjennomgår HSPC-mobilisering med granulocyttkoloni-stimuleringsfaktor (G-CSF) med eller uten pleriksafor etterfulgt av aferese for å få CD34⁺ stamceller for medisinsk produksjon (se pkt. 5.1 for en beskrivelse for mobiliseringsregimet brukt i kliniske studier).

Forbehandling (kondisjonering)

Den behandlende legen skal bekrefte at administrasjon av autolog HSPC-genterapi er klinisk egnet for pasienten før myeloablativ kondisjonering initieres (se pkt. 4.4).

En myeloablativ kondisjonering kreves før infusjon av Libmeldy for å effektivt fremme poding av genmodifiserte autologe CD34⁺ celler (se pkt. 5.1 for en beskrivelse av det myeloablativ regimet brukt i kliniske studier).

Busulfan er det anbefalte kondisjoneringslegemidlet.

Myeloablative kondisjonering må ikke starte før det fullstendige settet med infusjonspose(r) som utgjør dosen av Libmeldy er blitt mottatt og lagret på det kvalifiserte behandlingssentret, og tilgjengeligheten av back-up-samlingen er bekreftet.

Samtidig med det konditionerende regimet, og før behandling med Libmeldy, anbefales det at pasientene mottar profylakse for veno-okklusiv sykdom (VOD) og relaterte endoteliale skadekomplikasjoner, dvs. transplanteringsforbundet trombotisk mikroangiopati (TA-TMA) eller atypiske hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) i tråd med lokale retningslinjer.

Avhengig av administrert myeloablative konditioneringsregimet, bør profylakse for anfall også vurderes. Fenytin anbefales ikke siden det kan øke busulfanklaring.

Profylaktisk og empirisk bruk av anti-infektiver (bakteriell, fungal, viral) bør vurderes for forebygging og behandling av infeksjoner spesielt i løpet av nøytropenperioden som etterfølger kondisjonering. Rutinemessig kontroll av de mest vanlige virus utsatt for gjenaktivisering anbefales som ifølge lokale retningslinjer. Infeksjonskontrolltiltak og isolasjonsprosedyrer bør benyttes under sykehusinnleggelsen i henhold til lokale standarder.

Pre-medisering

Det anbefales å premedisinere med intravenøs klorfeniramin (0,25 mg/kg, maks. dose 10 mg) eller tilsvarende legemidler, administreres 15–30 minutter før infusjonen av Libmeldy for å redusere muligheten for en infusjonsreaksjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Libmeldy har ikke blitt undersøkt hos pasienter over 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Libmeldy har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter bør bli vurdert for nedsatt nyrefunksjon for å sikre at administrasjon av autolog HSPC-genterapi er egnet. Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Libmeldy har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør bli vurdert for nedsatt leverfunksjon for å sikre at administrasjon av autolog HSPC-genterapi er egnet. Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av Libmeldy har ennå ikke blitt fastslått hos pasienter med den sene juvenil-formen av sykdommen (dvs. med et typisk utbrudd etter 7 år). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Libmeldy er kun for intravenøs infusjon.

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller. Helsepersonell må derfor ta nødvendige forholdsregler (bruke hansker, verneklær og vernebriller) for å unngå en potensiell overføring av smittsomme sykdommer når de håndterer produktet.

Forberedelse for infusjon

Før administrasjon skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen på Libmeldy-infusjonsposen(e) og medfølgende dokumentasjon. Samlet antall infusjonsposer som skal administreres, skal også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på partiinformasjonsarket (LIS) (se pkt. 4.4).

Tidspunktet for tining og infusjon av Libmeldy skal koordineres. Infusjonsstarttiden skal bekreftes på forhånd og justeres for tining slik at Libmeldy er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar. For å opprettholde produktets levedyktighet anbefales det at så snart tining er fullført skal Libmeldy administreres umiddelbart. Administrasjon må fullføres innen 2 timer etter tidspunktet for tining.

Administrasjon

Produktet skal administreres som en intravenøs infusjon via et sentralvenekateter. Når mer enn én pose av Libmeldy er nødvendig skal kun én pose av legemidlet infuseres per time. Hver pose skal infuseres med en infusjonshastighet som ikke overstiger 5 ml/kg/t, innen omtrent 30 minutter. Det anbefalte administrasjonssettet består av et blodoverføringssett utstyrt med et 200 µm filter (se pkt. 6.6).

Mer informasjon om klargjøring, administrasjon, tiltak ved utilsiktet eksponering og destruksjon av Libmeldy finnes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere behandling med hematopoietisk stamcellegenterapi.

Kontraindikasjoner til mobiliseringen og de myeloablative legemidlene må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighets regler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene til cellebaserte avanserte legemiddelbehandlingsprodukter må gjelde. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, partinummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

Autolog bruk

Libmeldy er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Libmeldy skal ikke administreres dersom informasjonen på etikettene og partiinformasjonsarket (LIS) ikke samsvarer med pasientens identitet.

Raskt progressiv fase av sykdommen

Behandling med Libmeldy bør foretas før sykdommen går inn i sin raske progressive fase. Kvalifisering for behandling med Libmeldy skal først bli vurdert av behandlende lege via fullstendig nevrologisk undersøkelse, motorisk funksjonsvurdering og nevrokognitiv vurdering, som egnet for pasientens alder.

Før oppstart av celleinnhøstingen og før oppstart av kondisjonering, skal den behandlende legen sikre at administrasjon av autolog HSPC-genterapi er klinisk egnet for pasienten, og at behandling med Libmeldy fremdeles er indisert.

Mobilisering og myeloablative kondisjoneringslegemidler

Advarsler og forsiktighetsregler for mobiliseringen og myeloablative kondisjoneringslegemidler må vurderes.

Sentralt venøst kateter (CVC)-komplikasjoner inkludert infeksjoner og tromboser

Infeksjoner forbundet med bruken av CVC har blitt rapportert i kliniske studier og det er fare for trombose knyttet til CVC. Pasienter bør overvåkes nøye for potensielle infeksjoner og kateter-relaterte hendelser.

Overføring av et smittestoff

Selv om Libmeldy er testet for sterilitet og mykoplasma, finnes det en risiko for overføring av smittestoffer. Helsepersonell som administrerer Libmeldy, må derfor overvåke pasienter med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling, og behandle disse på en forsvarlig måte dersom det er nødvendig.

Interferens med virologisk testing

På grunn av begrensede og korte spenn av identisk genetisk informasjon mellom den lentivirale vektoren som brukes til å produsere Libmeldy og hiv, kan noen hiv-nukleinsyretester (NAT) gi et falskt positivt resultat. Pasienter som har fått Libmeldy vil ikke bli undersøkt for hiv-infeksjon ved bruk av en PCR-basert analyse.

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Libmeldy skal ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon. Denne informasjonen er angitt i pasientkortet som skal gis til pasienten etter behandling.

Overfølsomhet og infusjonsrelaterte reaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, herunder anafylaksi, kan skyldes dimetylsulfoksid (DMSO) i Libmeldy. Pasienter som ikke tidligere er eksponert for DMSO skal observeres nøye. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens og oksygenmetning) og forekomsten av symptomer som skal overvåkes før starten på infusjonen, under infusjonen og etter infusjon av hver pose med Libmeldy i henhold til institusjonens retningslinjer.

Når mer enn én pose av Libmeldy er nødvendig, skal kun én pose av legemidlet infuseres per time, og det skal bekreftes at ingen umiddelbar overfølsomhetsreaksjon er til stede før infusjon av den neste posen påbegynnes.

Podingsvikt

I kliniske studier mislyktes ingen pasienter å pøse benmarg, som målt ved nøytrofiltall i perifert blod. Svikt av nøytrofil poding er en kortsiktig, men potensielt betydningsfull risiko, definert som unnlatelse av å få et absolutt nøytrofiltall (ANC) > 500 celler/ μ l forbundet med ingen bevis på benmarggjenoppretting (dvs. hypocellulær marg) ved dag 60 etter Libmeldy-infusjon. Ved podingsvikt skal de ikke-transduserte back-up-stamcellene infuseres i henhold til gjeldende regler (se pkt. 4.2).

Langvarig cytopeni

Pasienter kan vise alvorlige cytopenier, inkludert alvorlig nøytropeni [definert som absolutt nøytrofiltall (ANC) < 500 celler/ μ l] og langvarig trombocytopeni i flere uker etter myeloablativ kondisjonering og Libmeldy-infusjon. I kliniske studier var median antall dager med absolutt aplasi 6 (verdiområde 2 til 29 dager, dvs. opptil 4 uker), og median antall dager fra behandling med Libmeldy til nøytrofil poding var 38 (verdiområde 18 til 50 dager, dvs. opptil 7 uker). Pasienter skal derfor overvåkes for tegn og symptomer på cytopeni i minst 7 uker etter infusjon.

Røde blodceller skal overvåkes i henhold til medisinsk vurdering til poding i disse cellene og bedring er oppnådd. Støttende transfusjon av røde blodceller og blodplater skal gis i henhold til medisinsk vurdering og institusjonell praksis. Beregning av blodcelletall og andre egnede tester må straks vurderes når det oppstår kliniske symptomer som tyder på anemi.

Hvis cytopeni fortsetter utover sju til åtte uker til tross for bruk av granulocyt-mobiliserende legemidler, skal de ikke-transfuserte back-up-stamcellene infuseres. Hvis cytopeni vedvarer til tross for infusjon av ikke-transfuserte back-up-stamceller, bør alternative behandlinger vurderes.

Forsinket poding av blodplater

Blodplatepodning er definert som de første 3 påfølgende dagene med blodplateverdier $\geq 20 \times 10^9/l$ etter Libmeldy-infusjon, uten administrasjon av blodplatetransfusjoner i 7 dager umiddelbart forut for og i løpet av evalueringsperioden (opptil 60 dager etter genterapi).

I kliniske studier var median antall dager fra behandling med Libmeldy til blodplatepodning 35 (verdiområde 11 til 109 dager). Fire av 49 pasienter (8 %) rapporterte forsinket blodplatepodning (median: 85,5 dager, verdiområde 67 til 109 dager) som ikke ble korrelert med en økt forekomst av blødning. Som en del av standardpleien/profylaksen, fikk alle pasienter (N=49) transfusjonstøtte med blodplater. Blodplatetall skal overvåkes i henhold til medisinsk vurdering inntil poding av blodplater og bedring er oppnådd. Støttende blodplatetransfusjon skal gis i henhold til medisinsk vurdering og institusjonell praksis.

Metabolisk acidose

Før behandling med Libmeldy bør tilstedeværelsen av renal tubulær acidose vurderes sammen med risikoer for kondisjoneringslegemidlet og risikoer for genterapiprosedyre, som kan bidra til utviklingen av metabolsk acidose. Syrebasestatus skal overvåkes gjennom hele kondisjoneringen og til pasienten ikke lenger er under metabolsk stress. Den behandlende legen skal vurdere natriumbikarbonatstatning sammen med eventuell annen nødvendig behandling og bør sikte på å korrigere eventuell(e) samtidig(e) bivirkning(er) som kan bidra til metabolsk acidose.

Overvåking av skjoldbruskkjertelen

Midlertidige økninger i skjoldbruskkjertelstimulerende hormon (TSH), fri T4 (FT4; tyroksin) og fri T3 (FT3; tri-iodotyronin) ble observert hos noen pasienter i løpet av kliniske studier. Tatt i betraktning at skjoldbruskkjertelsykdommer potensielt kan være maskert av kritisk sykdom eller indusert av samtidige legemidler, bør pasienter vurderes for skjoldbruskkjertelfunksjon og -struktur før behandling med Libmeldy. Skjoldbruskkjertelfunksjon og -struktur bør også overvåkes på kort sikt etter behandling, og etter behov deretter.

Fare for innsettende onkogenese

Det er en teoretisk risiko for leukemi eller lymfom etter behandling med Libmeldy. I tilfelle leukemi eller lymfom blir detektert i noen som helst pasient som mottok Libmeldy, skal det samles inn blodprøver for integreringsstedanalyse.

Anti-ARSA-antistoffer

Alle pasienter (N=39) i de kliniske studiene ble testet for anti-ARSA-antistoffer (AAA), og 15 % hadde et positivt resultat. Det ble rapportert positive AAA-resultater hos en lignende prosentandel av pasienter som ble behandlet enten i forbindelse med nominell *compassionate use* eller i kommersiell regi. Titerer var generelt lave og de fleste tilfellene løste seg spontant eller etter behandling med rituksimab (se pkt. 4.8).

Overvåking av AAA anbefales før behandling, mellom 1 og 2 måneder etter genterapi, og deretter ved 6 måneder, 1 år, 3 år, 5 år, 7 år, 9 år, 12 år og 15 år etter behandling.

I tilfeller av sykdomsutbrudd eller betydelig sykdomsprogresjon, anbefales ekstra AAA monitorering.

Serologisk testing

Libmeldy har ikke blitt undersøkt hos pasienter med hiv-1, hiv-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV eller mycoplasma-infeksjon.

Alle pasienter skal testes for hiv-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV og mycoplasma før mobilisering for å sikre aksept av cellekildematerialet for Libmeldy-produksjon.

Anti-retroviral bruk

Pasienter skal ikke ta antiretrovirale legemidler fra minst én måned før mobilisering til minst 7 dager etter Libmeldy-infusjon (se pkt. 4.5). Hvis en pasient trenger anti-retroviraler etter eksponering for hiv/HTLV, skal oppstart av Libmeldy-behandling utsettes til en hiv/HTLV western blot- og virusmengde-analyse har blitt utført 6 måneder etter eksponering.

Etter Libmeldy-administrasjon

Etter infusjonen skal standard prosedyrer for pasientadministrasjon etter HSC-transplantasjon følges. Immunoglobulin G skal opprettholdes over 5 g/l for å forhindre mulige sene infeksjoner (som forekommer senere enn 100 dager etter behandling) knyttet til alvorlige hypogammaglobinemi som følge av aferese og kondisjonering.

Alle blodprodukter som kreves innen de første 3 månedene etter Libmeldy-infusjon bør bestråles.

Langsiktig oppfølging

Det er forventet at pasientene skrives inn i et system for langtidsoppfølging, slik at sikkerheten og effekten av Libmeldy kan forstås bedre på lang sikt.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 35 - 560 mg natrium per dose som tilsvarer 2 til 28 % av WHO-anbefalt maksimalt daglig inntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Libmeldys natur er slik at ingen farmakokinetiske interaksjoner forventes med andre legemidler.

Anti-retrovirale legemidler

Pasienter skal ikke ta anti-retrovirale legemidler fra minst én måned før mobilisering til minst 7 dager etter Libmeldy-infusjon (se pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Det er ikke undersøkt om immunisering med levende virale vaksiner under eller etter behandling med Libmeldy er trygt. Som en forholdsregel anbefales ikke vaksinasjon med levende vaksiner i minst 6 uker før start av kondisjoneringsregimer, under behandling med Libmeldy og til hematologisk gjenvinning etter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Siden Libmeldy ikke er beregnet til bruk hos voksne, er humane data om bruk under graviditet eller amming og undersøkelser av forplantning hos dyr ikke tilgjengelig.

Med hensyn til fertilitet, se preparatomtalen til de myeloablative kondisjoneringsproduktet. Vær oppmerksom på at den behandlende legen må informere pasientens foreldre/omsorgspersoner om alternativer for cryopreservering av spermatogoniale stamceller eller eggstokkvev.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerheten til Libmeldy ble vurdert hos 49 pasienter med MLD. Median varighet av oppfølgingen var 5,6 år (verdiområde: 0,5 til 13,2 år). Tre pasienter døde og ialt 46 pasienter forble i oppfølgingsfasen.

På grunn av den lille pasientgruppen gir ikke bivirkninger i tabellen nedenfor et fullstendig bilde av type og frekvensen av disse hendelsene.

Behandling med Libmeldy blir innledet av medisinske intervensjoner, nemlig hematopoietisk stamcelleinnsamling gjennom perifer blodmobilisering med G-CSF med eller uten pleriksafor etterfulgt av aferese, og myeloablative kondisjonering (fortrinnsvis med busulfan) som har sine egne risikoer. Ved vurdering av sikkerheten av en behandling med Libmeldy, bør sikkerhetsprofilen og produktinformasjonen av legemidlene som brukes for mobilisering av perifert blod og myeloablative kondisjonering vurderes, i tillegg til risikoene knyttet til genterapien.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRA-organklasser og etter frekvens. Frekvenser defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$) og vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$).

Tabell 1 Bivirkninger knyttet til Libmeldy

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Antistofftest positiv (Anti-ARSA-antistoff)	

Tabell 2 Bivirkninger potensielt knyttet til myeloablative kondisjonering*

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Cytomegalovirusinfeksjon, pneumoni, rhinitt, sepsis, stafylokokkinfeksjon, urinveisinfeksjon, virusinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni, nøytropeni	Anemi, leukopeni, trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Metabolisk acidose, hypervolemi
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer		Hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning, orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt, oppkast	Ascites, konstipasjon, diaré, dyspepsi, gastrointestinal blødning, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatomegali	Hypertransaminasemi, hypoalbuminemi, veno-okklusiv leversykdom
Hud- og underhudssykdommer		Hudeksfoliasjon, bleiedermaitt, pruritus, utslett

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, ryggsmerte, bensmerte
Sykdommer i nyre og urinveier		Oliguri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ovariesvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, mukosal infeksjon
Undersøkelser		Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, positiv aspergillus-test, økt nivå av leverenzym, økt transaminaser

* Basert på 49 pasienter som har gjennomgått myeloablative kondisjonering med busulfan i det integrerte sikkerhetssettet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilstedeværelse av anti-ARSA-antistoffer

Alle pasienter (N=39) i de kliniske studiene ble testet for anti-ARSA-antistoffer (AAA), og 15 % hadde et positivt resultat. Det ble rapportert positive AAA-resultater hos en lignende prosentandel av pasienter som ble behandlet enten i forbindelse med nominell *compassionate use* eller i kommersiell regi

Antibody-titere var generelt lave og de fleste tilfellene løste seg enten spontant eller etter behandling med rituksimab.

Pasienter som behandles med Libmeldy bør overvåkes regelmessig for AAA (se pkt. 4.4).

Perifert blodmobilisering og aferese

Under de kliniske studiene ble hematopoietisk stamcelleinnsamling utført enten gjennom benmargshøsting eller perifer blodmobilisering. Sikkerhetsprofilen til benmargshøsting og mobilisering/aferese i samsvar med den kjente sikkerheten og toleransen av begge prosedyrene og SmPC av mobiliseringsmidler (G-CSF og plerixafor).

Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert som potensielt kunne være relatert til mobilisering og aferese og ingen av pasienter som gjennomgikk mobilisering opplevd bivirkninger i forbehandlingsfasen som kunne ha vært knyttet til mobiliseringsmidlene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelige data fra kliniske studier vedrørende overdosering av Libmeldy.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, ATC-kode: A16AB21.

Virkningsmekanisme

Libmeldy er en *ex vivo* genetisk modifisert autolog CD34⁺ hematopoietisk stam- og progenitorcelle (HSPC) genterapi. Autologe CD34⁺ HSPC-er samles inn fra mobilisert perifert blod (mPB) og transdusert med en lentiviral vektor (ARSA LVV), som setter inn én eller flere kopier av den humane ARSA komplementære deoksyribonukleinsyren (cDNA) i cellens genom, slik at genetisk modifiserte celler blir i stand til å uttrykke det funksjonelle ARSA-enzymet. Når administrert til pasienten etter administrasjon av et myeloablativt kondisjoneringsregimet, poder de genetisk modifiserte cellene seg og kan gjenbefolke den hematopoietiske delen. En underpopulasjon av de infuserte HSPC-ene og/eller deres myeloide etterkommere kan migrere over blodhjernebarrieren til hjernen og pode som sentralnervesystem (CNS)-beboende microgli og perivaskulære CNS-makrofager; HSPC gir også opphav til endonevrane makrofager i det perifere nervesystemet (PNS). Disse genetisk modifiserte cellene kan produsere og utskille det funksjonelle ARSA-enzymet som kan tas opp av de omliggende cellene, en prosess kjent som kryss-tilkobling, og brukes til å bryte ned, eller forhindre oppbygging av skadelige sulfatider.

Etter en vellykket og stabil poding hos pasienten, er effektene av legemidlet forventet å være vedvarende.

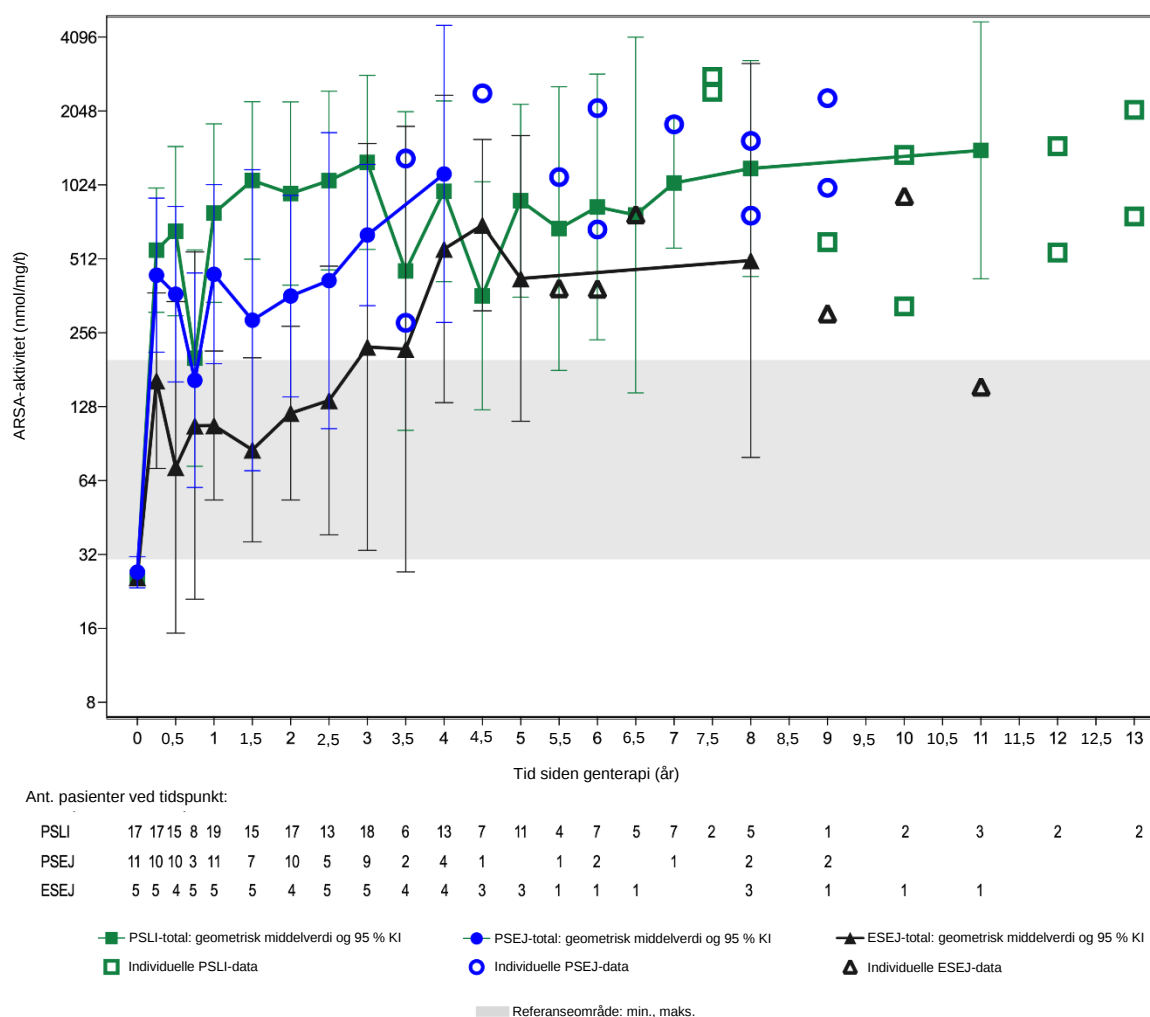
Farmakodynamiske effekter

Varig og stabil perifer poding av genetisk modifiserte celler, dvs. vektortall (VCN) i totalt antall perifere mononukleære blodceller (PBMNC-er), ble observert fra 1 måned etter Libmeldy-administrasjon og fortsatte gjennom hele oppfølgingen. Et vedvarende VCN ble også observert i CD34⁺ celler isolert fra benmargen gjennom hele oppfølgingsperioden. Biologiske funn viser en vedvarende multiavstammingspoding av gen-korrigerende celler, noe som er avgjørende for å støtte den langsiktige produksjonen av ARSA og resulterende langsiktig klinisk nytte.

Ved År 1 etter behandling var geometrisk middelverdi av andelen av BM-avledede kolonier som gir ly til LVV-genomet (%LV⁺) hos PSLI-, PSEJ- og ESEJ-pasienter som ble behandlet i de kliniske studiene, 56,9 % (95 % KI: 47,6 til 68,0 %, [n=33]). Geometrisk middelverdi av andelen av BM-avledede kolonier som gir ly til LVV-genomet (%LV⁺) var ved År 5 59,8 % (95 % KI: 45,6 % til 78,5 % [n=15]) som tyder på stabil poding over tid hos den behandlede populasjonen.

Rekonstitusjon av ARSA-aktivitet i det hematopoietiske systemet ble observert hos alle PSLI-, PSEJ- og ESEJ-MLD-pasienter behandlet i de kliniske studiene med en progressiv rekonstitusjon av ARSA-nivåer i PBMNC-er som nådde geometriske middelverdier innenfor det normale referanseområdet innen 3 måneder etter behandling, og forble stabile innenfor eller over det normale verdiområdet gjennom hele oppfølgingen (se figur 1).

Figur 1 ARSA-aktivitet i PBMC-er over tid (geometrisk middelværdi og 95 % KI-er) hos PSLI-, PSEJ- og ESEJ-pasienter (N=35)



Merk: Verdier < LLQ er tilregnet ved LLQ. LLQ er 25,79 nmol/mg/t. Geometriske middelværdier og 95 % KI-er vises der det er minst 3 pasienter med ikke-manglende data. ARSA: arylsulfatase A; KI: konfidensintervall; LLQ: nedre grense for kvantifisering; PBMC-er: perifere mononukleære blodceller; PSLI: presymptomatisk sen infantil; PSEJ: presymptomatisk tidlig juvenil; ESEJ: tidlig symptomatisk tidlig juvenil.

ARSA-aktivitet ble også målt i cerebrospinalvæske (CSF) som en erstatningsdel av metabolsk korrigering i hjernen. De geometriske middelværdier for ARSA-aktiviteten i CSF økte fra udetekterbar ved baselinje til innenfor referanseområde ved 6 måneder etter behandling og ble opprettholdt nær eller innenfor referanseområdet gjennom hele oppfølgingen.

Klinisk effektivitet

Klinisk effekt ble evaluert i det integrerte effektsettet (N=45), inkludert PSLI-, PSEJ- og ESEJ-MLD-pasienter behandlet med Libmeldy. Dette omfattet pasienter som ble behandlet i Registrational Study (studie 201222), pasienter behandlet i en studie med den kommersielle (cryopreserverte) formuleringen (studie 205756), pasienter behandlet i forbindelse med tre programmer med utvidet tilgang, og pasienter som deltok i en observasjonsstudie for langtidsoppfølging og som ble behandlet enten med legemidler omfattet av nominell *compassionate use* eller i kommersiell regi.

Median varighet av oppfølging etter behandling var 6,1 år hos PSLI-pasienter (verdiområde: 2,0 til 13,2 år), 3,3 år hos PSEJ-pasienter (verdiområde: 0,6 til 11,0 år) og 9,2 år hos ESEJ-pasienter (verdiområde: 0,5 til 10,9 år).

MLD-sykdomsspektrumet kan vise seg i en rekke kliniske former, hovedsakelig basert på alderen av de første symptomene på sykdommen. PSLI-, PSEJ- og ESEJ-MLD-pasienter med bialleliske mutasjoner i ARSA-genet som fører til en reduksjon av ARSA-enzymaktiviteten ble inkludert i de kliniske studiene av Libmeldy. 'Bialleliske mutasjoner som fører til en reduksjon av ARSA-enzymaktivitet henviser til mutasjoner som fører til delvis eller total forstyrrelse av ARSA-enzymaktiviteten og resulterer i akkumulasjon av sulfatider. Disse bialleliske mutasjonene ekskluderer vanlige nøytrale mutasjoner beskrevet i forbindelse med ARSA pseudo-mangel alleler.

Pasienter og sykdomsegenskaper

MLD-undertypene ble definert av tilstedeværelsen av følgende kriterier under den kliniske utviklingen:

- Sen infantil (LI): alder ved begynnelsen av symptomer i de eldre søsken(ene) ≤ 30 måneder og/eller 2 null (0) mutante ARSA-alleler og/eller perifer neuropati på electroneurografi (ENG)-studie.
- Tidlig juvenil (EJ): alder ved symptomstart (hos pasienten eller hos pasientens eldre søsken) mellom 30 måneder og før 7 år, og/eller 1 null (0) og 1 gjenværende (R) mutant(e) ARSA-allele(r) og/eller perifer neuropati i ENG-studien.

I den ovenstående definisjonen henviser null (0) eller rester av (R)-alleler til enten kjente eller nye mutasjoner.

Den symptomatiske statusen til pasientene ble definert som følger:

- Pre-symptomatisk: Ved tidspunktet for deltakelse i kliniske studier var LI- eller EJ-pasienter uten nevrologisk svekkelse (sykdomsrelaterte symptomer), med eller uten tegn på sykdommen som avdekkes under instrumentelle evalueringer, dvs. electroneurografisk studie (ENG) og magnetisk resonansavbildning (MR) av hjernen.

Basert på en analyse av baselinje-egenskaper av pre-symptomatiske LI- og EJ-pasienter behandlet i løpet av det kliniske utviklingsprogrammet, ble definisjonen av pre-symptomatisk status ytterligere videreutviklet for å maksimere behandlingsfordelen.

Ved å ta analyseresultatene i betraktning, bør behandling med Libmeldy av en pre-symptomatisk pasient vurderes:

- For en pasient med LI-formen av sykdommen, i fravær av en forsinkelse med hensyn til å stå selvstendig, eller en forsinkelse med hensyn til selvstendig gange, forbundet med unormale tegn ved nevrologisk evaluering.

- For en pasient med EJ-formen av sykdommen, i fravær av nevrologiske tegn eller symptomer på sykdommen som resulterer i kognitiv, motor-, eller atferdsmessige funksjonssvikt eller regresjon (underbygget av nevrologisk undersøkelse, vurdering av grovmotorisk funksjon og/eller aldersegnete nevropsykologiske tester).

- Tidlig symptomatisk: Ved tidspunktet for deltakelse i kliniske studier oppfylte tidlig symptomatiske EJ-pasienter de følgende to kriteriene: intelligens kvotient (IQ) ≥ 70 og evnen til å gå selvstendig i ≥ 10 skritt.

Basert på analyse av klinisk relevante fordeler på motor- og kognitive funksjoner ble effektiviteten kun målt hos pasienter behandlet før kognitiv forringelse på et tidspunkt da de fortsatt var i stand til å gå selvstendig.

Disse resultatene tatt i betraktning bør behandling med Libmeldy av en pasient med en tidlig-symptomatisk EJ-form av sykdommen vurderes:

- Hvis denne pasienten er i stand til å gå selvstendig som betyr at pasientens GMFC-MLD-skåring (klassifisering av grovmotorisk funksjon for metakromatisk leukodystrofi) er ≤ 1 , og

- Hvis pasientens kognitive funksjon ikke reduseres raskt, og pasientens IQ er ≥ 85 .

Av de 45 MLD-pasientene i det integrerte effektivitetssettet, var 24 PSLI, 14 var PSEJ og 7 var ESEJ (se tabell 3). Alle presymptomatiske pasienter ble identifisert etter at en eldre søsken hadde utviklet symptomer og fått en MLD-diagnose, som foranlediget testing hos andre familiemedlemmer.

Tabell 3 Oppsummering av demografiske egenskaper hos PSLI-, PSEJ- og ESEJ-pasientene ved tidspunktet for genterapi (integrert effektsett [N=45])

	PSLI (n=24)	PSEJ (n=14)	ESEJ (n=7)
Kjønn, n (%)			
Kvinne	9 (38)	3 (21)	3 (43)
Mann	15 (63)	11 (79)	4 (57)
Alder ved GT, i år			
Median	0,9	3,1	7,8
Min.	0,6	0,8	3,2
Maks.	1,5	6,3	11,6

Mobilisering og aferese

Under de kliniske studiene ble 17 pasienter med tilgjengelige data som det har blitt besluttet å bruke mPB som kildemateriale – og ikke å utføre en benmargshøsting – administrert G-CSF (verdiområde 7,9–13,6 mikrog/kg/dag) for å mobilisere CD34⁺ celler før aferese-prosedyrer. Fra Dag 3 av G-CSF-administrasjon ble et ekstra mobiliseringsmiddel, pleriksafor, gitt én gang daglig (verdiområde 0,22–0,37 mg/kg, subkutant) hvis klinisk indikert avhengig av de hvite blodcellene og CD34⁺ celletall i pasientens perifere blod. Aferese ble utført så snart som CD34⁺ celletallet nådde et tilstrekkelig nivå, i henhold til standardprosedyrer.

Hvis måltallet av innsamlede CD34⁺ celler til å produsere Libmeldy og for å skaffe back-up-transplantasjonen ikke ble nådd med et enkelt aferese, ble en prosedyre nr. 2 utført. For alle pasienter ble minimumsantallet på CD34⁺ celler for å produsere Libmeldy (8×10^6 CD34⁺ celler/kg) innsamlet med 1 mobiliseringssyklus og 1 eller 2 dager med afereser.

Forbehandling ved kondisjonering

Eksposering ved forbehandling ved kondisjonering ble evaluert i det integrerte sikkerhetssettet (n=49).

Alle 49 pasienter fikk systemisk kondisjonering med busulfan før behandling med Libmeldy. Median kumulativt areal under kurven (AUC) var 79 964 mikrog*t/l i det integrerte sikkerhetssettet (verdiområde 63 420 til 88 310 mikrog*t/l [N= 49]). Median kumulativ AUC var 79 948 mikrog*t/l hos PSLI-pasientene (verdiområde 63 420 til 87 741 mikrog*t/l [n=24]), 79 995 hos PSEJ-pasientene (verdiområde 72 000 til 84 995 mikrog*t/l [n=14]), og 79 299 mikrog*t/l hos ESEJ-pasientene (verdiområde 70 843 til 85 000 mikrog*t/l [n=7]).

Hos pasientene fra det integrerte sikkerhetssettet som ble behandlet i kliniske utviklingsstudier eller EAP (n=39), ble tretten pasienter (33,3 %) behandlet med en under-myeloablative kondisjonering (SMAC)-behandling, definert som et kumulativt AUC-mål på 67 200 mikrog*t/l. Tjueseks pasienter (66,7 %) ble behandlet med myeloablative (MAC) kondisjoneringsregimet, definert som et kumulativt AUC-mål på 85 000 mikrog*t/l.

For SMAC-kondisjoneringsregimet, fikk pasienter totalt 14 doser av busulfan (i henhold til pasientens vekt), som en 2-timers intravenøs infusjon administrert hver 6. time fra Dag -4 til Dag -1. Busulfanplasmanivåer ble overvåket ved farmakokinetisk prøvetaking og justert ved bruk av en måldose AUC på 4 800 mikrog*t/l (verdiområde: 4 200 til 5 600 mikrog*t/l), som tilsvarer en forventet AUC av 67 200 mikrog*t/l (verdiområde 58 800 til 78 400 mikrog*t/l). Gjennomsnittlig, kumulativ AUC hos pasienter som fikk SMAC-regimet var høyere enn forventet, men forble innen målområdet (median 70 843 mikrog*t/l; verdiområde 63 420 til 84 305 mikrog*t/l).

For MAC-kondisjoneringsregimet fikk pasienter kroppsoverflateområde-basert dosering av busulfan i henhold til pasientens alder (80 mg/m²/dose hvis ≤ 1 år; 120 mg/m²/dose hvis > 1 år) for totalt fire doser, administrert som en 3-timers intravenøs infusjon hver 20 til 24 timer fra Dag -4 til Dag -1. Busulfan-plasmanivåer ble overvåket med seriell farmakokinetisk prøvetaking og justert ved bruk av et kumulativt AUC-mål på 85 000 mikrog*t/l (verdiområde: 76 500 til 93 500 mikrog*t/l). Gjennomsnittlig, kumulativ AUC hos pasienter som fikk MAC-regimet, forble innenfor målområdet (median 80 036 mikrog*t/l; verdiområde 78 000 til 88 310 mikrog*t/l).

Undergruppeanalyser av kondisjoneringsregimet dvs. sammenligning av undergruppene av pasienter som fikk MAC vs. SMAC-regimet, viste ikke merkbare forskjeller i nivået av transduert cellepoding eller i ARSA-enzymaktivitet (totalt PBMC-er og BM-avledede mononukleære celler). Dessuten ble sikkerhetsprofilen til begge regimene vist å være sammenlignbare.

Avgjørelsen om å bruke MAC- eller SMAC-regimet for forhåndsbehandlingskondisjonering er etter den behandlende legens skjønn, tatt i betraktning pasientens kliniske egenskaper slik som, men ikke begrenset til, alder, leverfunksjon, prematuritet og trombofili. Et fullstendig myeloablativ busulfan-regime anbefales (se pkt. 4.2).

Under klinisk utvikling var profylakse for veno-okklusiv sykdom (VOD) og relaterte endotelial skadekomplikasjoner nødvendig i henhold til sykehusets praksis med ursodeoksykolsyre eller defibrotid.

Libmeldy-administrasjon

Alle pasienter (N=49) ble administrert legemidlet med en median (min., maks.) celledose på 14,3 x 10⁶ (4,2, 37,2) CD34⁺ celler/kg som en intravenøs infusjon.

Integrerte effektresultater hos PSLI-, PSEJ- og ESEJ MLD-pasienter (N=45)

GMFM og ARSA-aktivitet i PBMC-er

I registreringsstudien til Libmeldy (studie 201222) var de felles primære effektivitetsendepunktene:

- Grovmotorfunksjonsmål (GMFM): En forbedring på > 10 % av den totale GMFM-skåringen i behandlede pasienter, når sammenlignet med GMFM-skåringer i den alderstilpassede, ubehandlet historisk kontroll MLD-populasjonen (dvs., TIGET naturlig historie [NHx]-studie), evaluert ved År 2 etter behandling (se tabell 4), og
- ARSA-aktivitet: En betydelig (≥ 2 SD) økning i gjenværende ARSA-aktivitet sammenlignet med forbehandlingsverdier, målt i perifere mononukleære celler (PBMC) ved År 2 etter behandling (se farmakodynamiske virkninger, figur 1 og tabell 5).

Data presenteres for disse endepunktene 2, 3 og 5 år etter behandling for den integrerte effektpopulasjonen (n=45) for PSLI-, PSEJ- og ESEJ-pasienter. Tidlig-deput MLD-pasienter behandlet før utbrudd av åpenbare symptomer viste normal motorisk utvikling, stabilisering eller nedgang i progresjonshastigheten av motoriske vansker som målt av GMFM total skåring (%) (se tabell 4).

Ved bruk av en ANCOVA-modell justert for alder ved GMFM-vurderingen og behandlingen, var gjennomsnittsforskjellen mellom behandlede PSLI-pasienter og alderssamsvarte ubehandlede LI-pasienter fra NHx-studien 70,5 % ved År 2, 82,5 % ved År 3 og 81,7 % ved År 5. Gjennomsnittsforskjellen mellom behandlede PSEJ-pasienter og alderssamsvarte ubehandlede EJ-pasienter var 45,4 % ved År 2 og 49,9 % ved År 3. Begrensede data var tilgjengelige ved År 5 for PSEJ-pasienter. Den gjennomsnittlige forskjellen mellom behandlede ESEJ-pasienter og alderssamsvarte ubehandlede EJ-pasienter var 41,3 % ved År 2 og 43,8 % ved År 3. Disse behandlingsforskjellene var statistisk signifikant til fordel for Libmeldy.

Selv om ikke statistisk signifikant, ble en tydelig forskjell i GMFM-totalskåring også observert mellom ESEJ-pasienter og alderssamsvarte ubehandlede EJ-pasienter ved År 5 (31,4 %; $p=0,176$).

Tabell 4 GMFM-totalskåring (%) ved År 2 , År 3 og År 5 etter behandling hos PSLI-, PSEJ- og ESEJ-pasienter sammenlignet med alders- og sykdomsundertypetilpasset naturlige historiedata (integrert effektsett).

År etter behandling	Justert gjennomsnittlig GMFM-totalskåring		Gjennomsnittlig behandlingsforskjell i GMFM-totalskåring mellom behandlede pasienter og alderstilpassede ubehandlede pasienter med naturlig historie
	Behandlede pasienter	Ubehandlede NHx-pasienter	
PSLI			
År 2 ^a	80,1 % (n=17)	9,6 % (n=12)	70,5 % (95 % KI: 62,7 – 78,2); p < 0,001
År 3	86,4 % (n=19)	4,0 % (n=9)	82,5 % (95 % KI: 75,1 – 89,8); p < 0,001
År 5	83,3 % (n=10)	1,6 % (n=9)	81,7 % (95 % KI: 62,9 – 100,0); p<0,001
PSEJ			
År 2 ^a	95,2 % (n=10)	49,9 % (n=10)	45,4 % (95 % KI: 21,9 – 68,8); p=0,002
År 3	95,4 % (n=10)	45,5 (n=11)	49,9 % (95 % KI: 26,9 – 72,8); p < 0,001
År 5	NC (n=1)	NC (n=1)	NC
ESEJ			
År 2 ^a	75,9 % (n=5)	34,6 % (n=11)	41,3 % (95 % KI: 2,0 – 80,6); p=0,041
År 3	69,6 % (n=65)	25,8 % (n=7)	43,8 % (95 % KI: 4,1 – 83,5); p=0,034
År 5	44,9 % (n=3)	13,6 % (n=7)	31,4 % (95 % KI: -23,6 – 86,3); p=0,176

^a Grovmotorfunksjonsmål ved to år etter behandling var et ko-primært endepunkt av den kliniske registrasjonale studien. Merk: Analyse av kovariansmodellen justering for behandling og alder. P-verdier er fra en tosidig 5 % hypotesetest med nullhypotese for 10 % forskjell.

KI: konfidensintervall; GMFM: grovmotorfunksjonsmåling; NC: ikke beregnet; NHx: naturlig historie.

En statistisk signifikant økning i ARSA-aktivitet i PBMC-er ble observert etter behandling sammenlignet med forbehandlingsbaselinjenivå ved År 2 (46,2 ganger økning; $p < 0,001$), År 3 (54,7 ganger økning; $p < 0,001$) og År 5 (43,1 ganger økning; $p < 0,001$) hos PSLI-pasienter. Hos PSEJ-pasienter ble det observert en statistisk signifikant økning i ARSA-aktivitet i PBMC-er ved År 2 (13,4 ganger økning; $p < 0,001$) og År 3 (26,5 ganger økning; $p < 0,001$). Begrensede data var tilgjengelige ved År 5 hos PSEJ-pasienter. Hos ESEJ-pasienter ble det observert en statistisk signifikant økning i ARSA-aktivitet i PBMC-er ved År 2 (4,7 ganger økning; $p = 0,033$), År 3 (8,7 ganger økning; $p = 0,004$) og År 5 (16,6 ganger økning; $p = 0,002$) (Se tabell 5).

Tabell 5 ARSA-aktivitet målt i PBMC-er (nmol/mg/t) ved baselinje, År 2 , År 3 og År 5 etter behandling hos PSLI, PSEJ- og ESEJ-pasienter (integrert effektsett).

	Justert gjennomsnittlig ARSA-aktivitet i PBMC-er				Ganger økning fra baselinje til År 2 ^a	Ganger økning fra baselinje til År 3	Ganger økning fra baselinje til År 5
	Baselinje	År 2	År 3	År 5			
PSLI	25,9 (95 % KI: 15,1, 44,3) (n=21)	1 195,7 (95 % KI: 652,9, 2 189,7) (n=15)	1 416,9 (95 % KI: 782,8, 2 564,3) (n=17)	1 116,5 (95 % KI: 543,8, 2 292,5) (n=9)	46,2 (95 % KI: 18,0, 118,5) p<0,001	54,7 (95 % KI: 26,9, 111,1) p<0,001	43,1 (95 % KI: 21,4, 86,7) p<0,001
PSEJ	27,5 (95 % KI: 15,5, 48,9) (n=11)	368,0 (95 % KI: 200,7, 675,0) (n=10)	730,6 (95 % KI: 400,4, 1 333,4) (n=9)	NC (n=0)	13,4 (95 % KI: 5,8, 30,8) p<0,001	26,5 (95 % KI: 15,3, 46,1) p<0,001	NC
ESEJ	26,2 (95 % KI: 10,9, 63,3) (n=5)	122,1 (95 % KI: 44,1, 338,0) (n= 4)	227,6 (95 % KI: 94,3, 549,5) (n=5)	435,1 (95 % KI: 129,4, 1 463,3) (n=3)	4,7 (95 % KI: 1,2, 18,6) p=0,033	8,7 (95 % KI: 2,4, 31,6) p=0,004	16,6 (95 % KI: 3,6, 76,6) p=0,002

^a Forhold i justerte midler fra en blandet modell gjentok målinger av data på den logaritmiske skalaen, som justerer for besøk, baselinje, baselinje* etter besøksinteraksjon, sykdomsundertype og sykdomsundertype* etter besøksinteraksjon

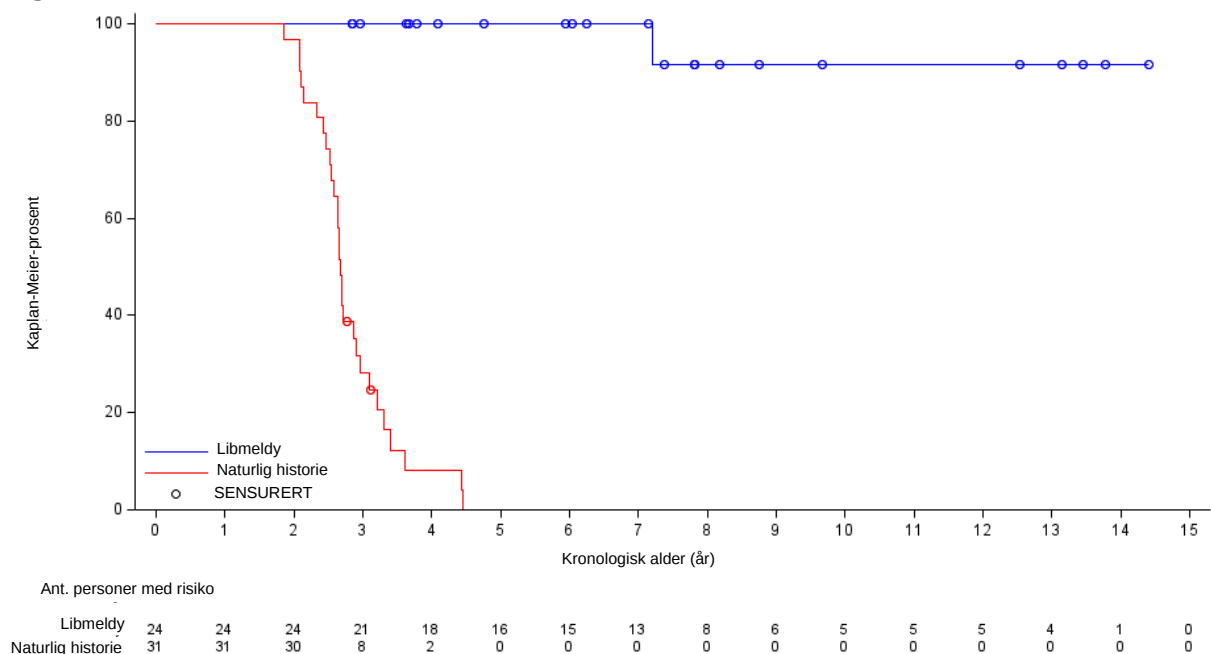
KI: konfidensintervall; NC: ikke beregnet

Overlevelse uten alvorlig motorisk svekkelse

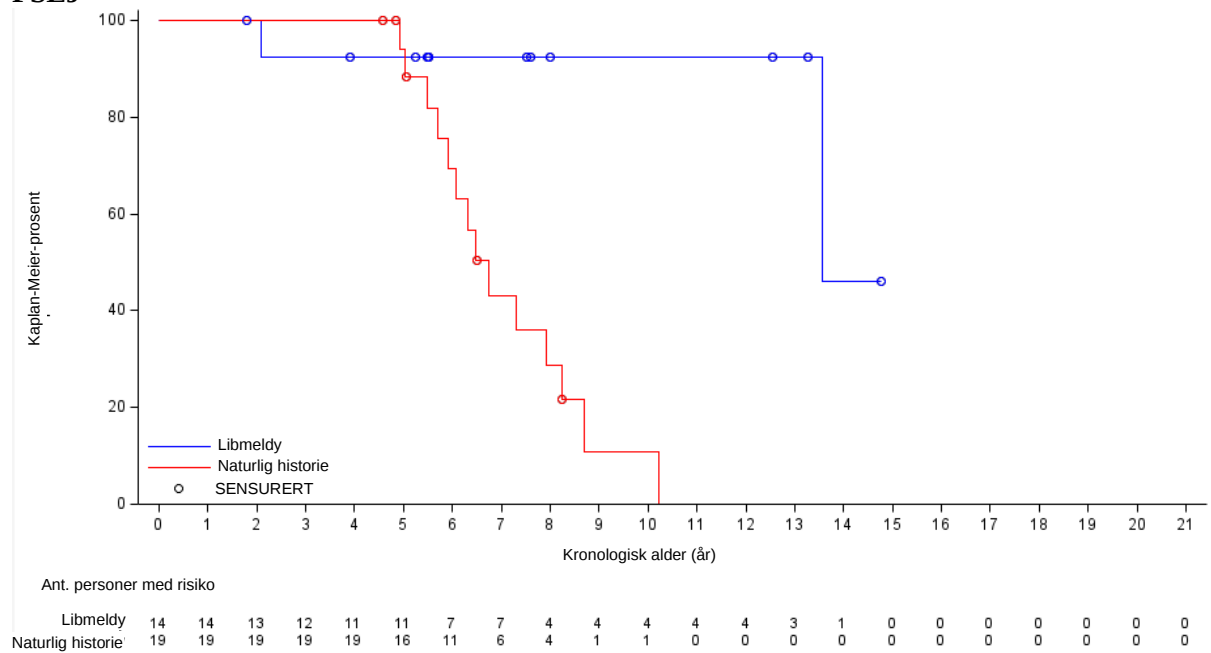
Nedbryting av grovmotorisk funksjon ble også vurdert ved hjelp av endepunktet overlevelse uten alvorlig motorisk svekkelse (intervall fra fødsel til det tidligste av første forekomst av GMFC-MLD nivå 5 eller høyere eller død) hos PSLI-, PSEJ- og ESEJ-pasientene i det integrerte effektsettet (N=45). Risikoen for å oppleve alvorlig motorisk svekkelse (GMFC-MLD nivå ≥ 5) eller død var signifikant redusert hos de behandlede PSLI-, PSEJ- og ESEJ-pasientene sammenlignet med MLD-undertypesamsvarte NHx-pasienter (ustratifisert log rank test $p < 0,001$ [PSLI], $p=0,001$ [PSEJ], $p < 0,001$ [ESEJ]) (se figur 2).

Figur 2: Kaplan-Meier-plott av overlevelse uten alvorlig motorisk svekkelse etter behandling hos behandlede pasienter med PSLI, PSEJ og ESEJ

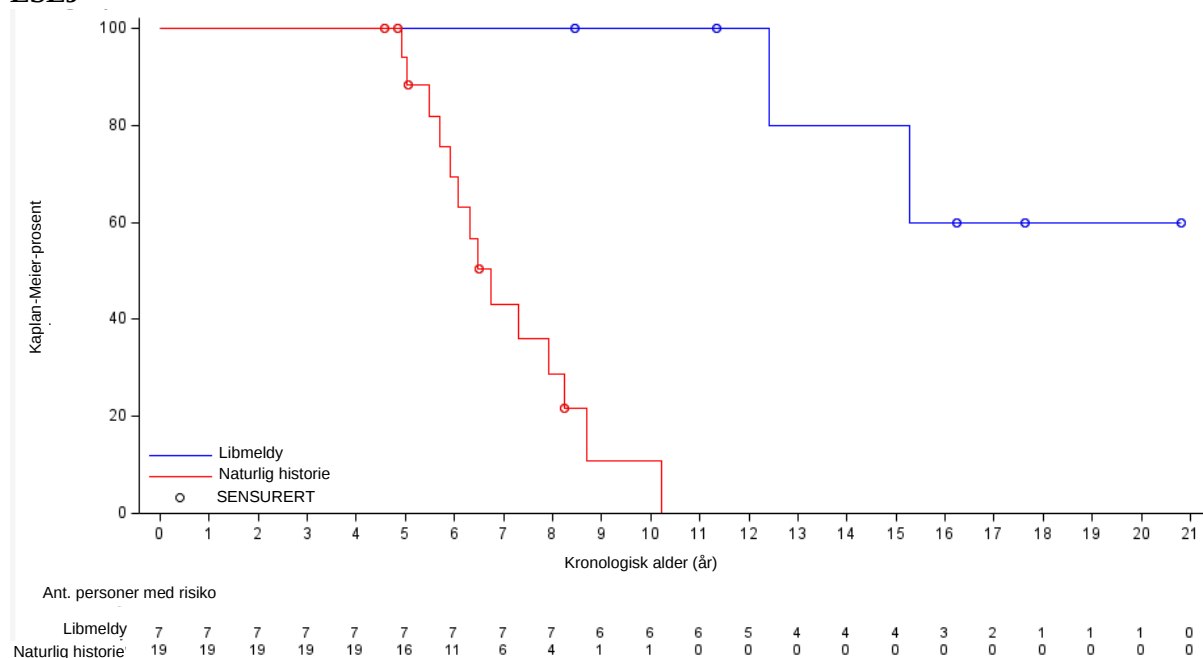
PSLI



PSEJ



ESEJ



Overlevelse uten alvorlig motorisk svekkelse er definert som intervallet fra fødsel til det tidligste av tap av bevegelse og sitting uten støtte (GMFC-MLD nivå 5 eller høyere) eller død uansett årsak; ellers sensureres pasienten ved siste GMFC-MLD-vurderingsdato.

Kognisjon

Kognisjon ble vurdert i det integrerte effektsettet (N=45) hos PSLI-, PSEJ- og ESEJ-pasienter. Kognitiv funksjon ble definert som følger: normal kognitiv funksjon, IQ-skår ≥ 85 ; mild kognitiv svikt, IQ-skår ≥ 70 og < 85 ; moderat kognitiv svikt, IQ-skår ≥ 55 og < 70 ; alvorlig kognitiv svikt, IQ-skår ≤ 55 . Kognitiv funksjon ble vurdert regelmessig ved hjelp av prestasjons-IQ (PIQ) samt verbal IQ (VIQ).

For PSLI-gruppen er data fra 24 pasienter tilgjengelig over en median periode på 4,3 år (verdiområde 0,9 til 13,2 år) etter behandling. Ved siste tilgjengelige oppfølging for PIQ-testen hadde totalt 17/24 en skår på ≥ 85 , 5/24 pasienter hadde en skår på ≥ 70 og < 85 , 1/24 hadde en skår på > 55 og < 70 , og 1/24 hadde en skår på ≤ 55 . Ved siste tilgjengelige oppfølging, for VIQ, hadde 14/24 en skår på ≥ 85 , 7/24 hadde en skår på ≥ 70 og < 85 , og 3/24 hadde en skår på > 55 og < 70 , noe som indikerer at majoriteten av behandlede PSLI-pasienter hadde normal eller mildt svekket kognitiv funksjon. Ubehandlete LI-pasienter viste alvorlig kognitiv svikt, med de fleste pasientene på de laveste nivåene av kognisjon.

For PSEJ-gruppen er data fra 10 pasienter tilgjengelig over en median periode på 3,5 år (verdiområde 1,9 til 9,2 år) etter behandling. Ved siste tilgjengelige oppfølging for PIQ skåret alle 10 pasientene ≥ 85 . Ved siste tilgjengelige oppfølging for VIQ skåret 9/10 ≥ 85 , og 1/10 skåret ≥ 70 og < 85 , noe som indikerer at majoriteten av behandlede PSEJ-pasienter hadde normal eller mildt svekket kognitiv funksjon. For ESEJ-gruppen er data fra 5 pasienter tilgjengelig over en median periode på 3,5 år (verdiområde 1,9 til 9,2 år) etter behandling. Ved siste tilgjengelige oppfølging for PIQ skåret 2/5 ≥ 85 , 3/5 skåret ≥ 70 og < 85 . Ved siste tilgjengelige oppfølging for VIQ skåret 1/5 ≥ 85 , 2/5 skåret ≥ 70 og < 85 , og 2/5 skåret > 55 og < 70 , noe som indikerer at majoriteten av behandlede ESEJ-pasienter hadde normal eller mildt svekket kognitiv funksjon. Ubehandlete EJ-pasienter viste alvorlig kognitiv svikt, med de fleste pasientene på de laveste nivåene av kognisjon.

Total overlevelse

Risikoen for død var signifikant redusert hos PSLI-pasienter sammenlignet med NHx LI-pasienter (ustratifisert log rank test $p < 0,001$). Ingen behandlede PSLI-pasienter døde, og 6 av 24 pasienter fylte 10 år. Til sammenligning døde 20 av 31 NHx LI-pasienter (65 %), og median faktisk alder ved død for NHx LI-pasientene var 5,9 år (verdiområde 3,5 til 13,4 år).

Risikoen for dødhos behandlede EJ-pasienter (PSEJ og ESEJ) var lik risikoen for NHx EJ-pasientene (ustratifisert log rank test $p=0,976$ [PSEJ], $p=0,153$ [ESEJ]). De ubehandlede NHx EJ-pasientene utviklet seg alle til en alvorlig svekket tilstand (se figur 2), mens EJ-pasienter behandlet med Libmeldy opprettholdt motoriske og kognitive evner.

Én av 14 (7 %) PSEJ-pasienter døde på grunn av cerebral iskemisk infarkt, ikke vurdert å være relatert til Libmeldy.

Det er verdt å bemerke at det var 2 andre dødsfall på grunn av sykdomsprogresjon blant EJ-pasientene fra registreringsstudien (studie 201222), som hadde gått inn i fasen med rask progresjon av sykdommen på tidspunktet for behandling (se neste avsnitt). Begge dødsfallene ble betraktet som ikke relatert til Libmeldy-behandling.

Pasienter med avanserte symptomer behandlet med Libmeldy under klinisk utvikling (n=4)

Én LI- og 3 EJ-pasienter som behandlet som en del av de kliniske studiene, ble ikke inkludert i den integrerte effektpopulasjonen, da sykdommen deres var for avansert på behandlingstidspunktet.

- LI-pasienten opplevde utbrudd av sykdomsrelaterte symptomer mellom screening og administrasjon av Libmeldy og ble ansett som symptomatisk på behandlingstidspunktet. Sykdomsutviklingen hos denne pasientens etter behandlingen var sammenlignbar med ubehandlede NHx-pasienter med hensyn til både kognitiv og motorisk funksjon.
- Tre symptomatiske EJ-pasienter som hadde gjennomgått det tidlige symptomatiske stadiet og gått inn i den raskt progressive fasen av sykdommen på tidspunktet for behandling med Libmeldy, viste forverring i både motoriske og kognitive funksjoner sammenlignbart med det som ble observert hos ubehandlede NHx-pasienter og progresjon av sykdommen førte til dødsfall hos to av dem. To av de tre pasientene viste forverring mellom screening og baselinje-vurderinger (ved oppstart av kondisjoneringsregime) og hadde IQ < 85 (82 og 58) ved baselinje. Den tredje pasienten hadde progressiv motorisk svikt, nedsatt taleevne og flere neurologiske abnormiteter på behandlingstidspunktet.

Pediatrisk populasjon

Libmeldy har blitt undersøkt hos spedbarn og barn i alderen 0,6 og 11,6 år på behandlingstidspunktet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Libmeldy i det sene juvenile undersett av den pедиатriske populasjonen med metakromatisk leukodystrofi (dvs. MLD-pasienter i alderen mellom 7 og under 17 år ved tidspunktet for sykdomsutbrudd) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pедиатrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Libmeldy er et autologt genterapi-legemiddel som består av autologe celler som er blitt genetisk modifisert *ex vivo*. Libmeldys natur er slik at vanlige studier angående farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon ikke er anvendelige. Biodistribusjonen av Libmeldy og avkomceller ble likevel undersøkt og evidens på biodistribusjon til hematopoietisk vev og sykdomsmålorganer (inkludert hjernen) ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

På grunn av Libmeldy's natur var en standard toksikologiske vurdering ikke utførbar og konvensjonell mutagenisitet, karsinogenisitet og reproduksjons- og utviklingstoksicitetstudier har ikke blitt utført. Farmakologi, toksikologi og gentoksisitet av Libmeldy ble evaluert *in vitro* og *in vivo*.

Integrasjonsområdeanalyse (ISA) av mus Lin⁻ beinmargsceller og humane CD34⁺ celler transduerte med ARSA LVV ble utført før og etter transplantasjon i mus og viste ingen berikelse for innsetting i eller i nærheten av kreftrelaterte gener, eller klonal dominans. En prototype lentiviral vektor knyttet til ARSA LVV fremkalte ikke *in vitro*-forvandling og vedvarende vekst av transduerte vill type mus Lin⁻ beinmargsceller på grunn av innsettningstransformasjon. Lin-beinmargsceller fra Cdkn2a^{-/-} mus, en stamme utsatt for kreft utløst av gamma-retroviral innsettingsmutagenese, transduerte med den samme prototype lentivirale vektoren viste ikke genotoksisk potensial når transplantert i vill type mus. Toksisitet- og onkogenese- (tumorgenisitet) studiene ble utført i musemodellen av MLD. Ingen tegn på toksisitet på grunn av ARSA-overuttrykk og ingen unormal eller ondartet vekst i transplanterte celler eller hematopoietiske tumorer knyttet til integrering av ARSA LVV ble observert.

ARSA-overuttrykk i humane HSPC-er og i ARSA Tg-mus hemmet ikke aktiveringen av andre sulfataser avhengig av sulfataseaktivator SUMF-1, innvirket ikke på spredningen og differensieringskapasiteter av transduerte celler og fremkalte ikke toksisitet eller funksjonshemming i ARSA Tg-mus.

Flere studier med humane CD34⁺ celler transduerte med ARSA LVV administrert til immunodefisiente, myeloablaterte mus viste ingen toksisitet, ingen vektormobilisering og transduksjon i nærheten av mannlige gonader.

Molekylær overvåking detekterte ingen replikeringskompetent lentivirus (RCL).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dimetylsulfoksid
Natriumklorid
Humant albumin

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

6 måneder.

Etter tining: maksimalt 2 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar infusjonsposen(e) i metallkassetten(e).

Libmeldy skal oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen (< -130 °C) og skal holdes fryst til pasienten er klar til å behandles, slik at levedyktige celler er tilgjengelige og kan administreres til pasienten. Tinte legemidler skal ikke fryses på nytt.

For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml etylenvinylacetat (EVA)-infusjonspose(r) med to tilgjengelige stiftporter, pakket i en EVA-ytteremballasjepose plassert inne i en metallkassett.

Libmeldy sendes fra produksjonsanlegget til behandlingssenterets lagringssted i en cryosender som kan inneholde flere metallkassetter beregnet for én enkelt pasient. Hver metallkassett inneholder en infusjonspose med Libmeldy.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

- Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Libmeldy, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.
- Libmeldy må forbli ved $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ til enhver tid, til innholdet i posen blir tint for infusjon.

Definisjon av dosen som skal administreres

- Tatt i betraktning doseringsinformasjonen gitt i pkt. 4.2, skal dosen som skal infuseres og antall infusjonsposer som skal brukes bør defineres basert på det totale antallet CD34⁺ celler levert som angitt på Lot-informasjonsarket (dvs. den «leverte dosen», beregnet basert på pasientens vekt på tidspunktet for cellehøsting). Dosen av Libmeldy som skal administreres bør også ta hensyn til pasientens vekt på behandlingstidspunktet, og det faktum at enhver pose som brukes skal administreres i sin helhet.

Klargjøring før administrasjon

- En pasient kan ha flere infusjonsposer. Hver infusjonspose leveres inne i en ytteremballasje i en metallkassett.
- Den (de) innpakkede infusjonsposen (e) skal holdes inne i metallkassetten(e) i dampfasen av flytende nitrogen ved $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ til det er klart for tining og infusjon.
- Gjør rede for alle infusjonsposene og bekreft at hver infusjonspose er innenfor utløpsdatoen ved bruk av det tilhørende Lot-informasjonsarket.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske skal være tilgjengelig for å klargjøre slanger før infusjon, og for å skylle infusjonsposen og slangen etter infusjon.

Kontrollere før opptining

- Ikke fjern metallkassetten fra kryogenisk oppbevaring eller tin Libmeldy før pasienten er klar til å bli infusert. Tidspunktet for opptining av infusjonsposen(e) som inneholder Libmeldy og av infusjonen bør koordineres. Bekreft infusjonstiden på forhånd og juster starttidspunktet for tining slik at behandlingen er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar.
- Åpne metallkassetten og inspiser ytteremballasjeposen og infusjonsposen for eventuelle brudd på integritet før tining. Hvis en infusjonspose er kompromittert, følg lokale retningslinjer for håndtering av avfall av humant derivert materiale og kontakt Orchard Therapeutics umiddelbart.
- Før tining av Libmeldy må det verifiseres at pasientens identitet samsvarer med den unike pasientinformasjonen rapportert på pakningsetikettene og på det medfølgende Lot-informasjonsarket. Libmeldy er kun tiltenkt til autolog bruk. Ikke tine eller infusere Libmeldy hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

Tining

- Etter forsiktig fjerning fra metallkassetten, tin infusjonsposen i den forseglede posen ved $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ i en kontrollert tiningsenhet til ingen is er synlig i infusjonsposen.
- Når tining er fullført må posen umiddelbart fjernes fra tiningsenheten.
- Ytteremballasjeposen skal åpnes forsiktig for å fjerne infusjonsposen som skal oppbevares i romtemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) til infusjon.

- Masser forsiktig infusjonsposen for å resuspendere cellene. Innholdet av infusjonsposen bør inspiseres for eventuell gjenværende synlige celleaggregater. Små klumper av cellemateriale skal spres ved forsiktig manuell blanding. Ikke rist posen.
- Infusjonsposen skal ikke vaskes, spinnes ned, bli tatt prøve av og/eller resuspenderes i nye medier før infusjon.
- Libmeldy skal ikke bestråles siden stråling kan føre til deaktivering av legemidlet.
- Hvis mer enn én infusjonspose leveres for pasientbehandlingsdosen, skal den neste posen kun bli tint opp etter at innholdet i den foregående posen er helt infusert.

Administrasjon

- Libmeldy skal administreres som en intravenøs infusjon via et sentralvenekateter, i henhold til administrasjonstedets standardprosedyrer for cellebehandlingsprodukter.
- Det anbefalte administrasjonssettet består av et blodoverføringssett utstyrt med et 200 µm filter.
- Hver pose skal infuseres ved hjelp av tyngdekraft innen 2 timer etter tining, inkludert eventuelle avbrudd under infusjonen for å opprettholde maksimal produktlevedyktighet.
- Maksimal infusjonshastighet er 5 ml/kg/t, og innholdet i hver pose skal infuseres innen omtrent 30 minutter.
- Når mer enn én pose av Libmeldy er nødvendig, skal kun én pose av legemidlet infuseres per time.
- Pasienter som ikke tidligere var eksponert for DMSO skal observeres nøye. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens, og oksygenmetning) og forekomst av eventuelle symptomer skal overvåkes før starten på infusjonen, under infusjonen og etter infusjon av hver pose med Libmeldy i henhold til institusjonens retningslinjer.
- Ved slutten av infusjonen skal all Libmeldy som er igjen i infusjonsposen og eventuell tilhørende slange skylles ut med 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsløsning for å sikre at så mange celler som mulig blir infusert inn i pasienten. Nøye overveielse må gis til volumet av infusjon i forhold til pasientens alder og vekt.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

- Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsoverflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Libmeldy, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

- Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Libmeldy (fast og flytende avfall) må håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER

EU1/20/1493/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 21. november 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch-release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset foreskrivning (se Vedlegg I, Oppsummering av preparatomtalen, avsnitt 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date List), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen, samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (EMA - The European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Libmeldy i hver medlemsstat, må innehaver av markedsføringstillatelsen (MDH) bli enig i innholdet og formatet i utdanningsprogrammet med den nasjonale kompetente myndigheten. Det pedagogiske og kontrollert distribusjonsprogrammet er rettet mot å gi informasjon om den sikre bruken av Libmeldy.

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal sikre at i hvert medlemsland hvor Libmeldy markedsføres, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å foreskrive, gi eller bruke Libmeldy ha tilgang til/motta følgende opplæringspakke:

- Legeutdannelsesmateriale
- Pasientinformasjonspakke.

Opplæringsmaterialet for leger skal inneholde:

- Sammendrag av produktegenskaper
- Veiledning for helsepersonell
- Veiledning for håndtering og administrasjonsmåte.

• **Veiledning for helsepersonell** skal inneholde følgende hovedelementer:

- Varsel om at det er en teoretisk mulighet for at behandlingen med Libmeldy kan være forbundet med risiko for innføringsonkogenese, og potensielt kan føre til utvikling av malignitet. Alle pasienter skal bli overvåkt for tegn og symptomer på incogenisk transformasjon, leukemi eller lymfom, og må informeres om symptomene og tegn på leukemi eller lymfom og om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler noen av symptomene.
- Advarsel om forsinket platepoding og veiledning i administrasjonen av disse.
- Advarsel om fremvekst av anti-ARSA-antistoffer og veiledning om administrasjonen av disse.
- Advarsel om den potensielle risikoen for podingssvikt og behovet for å overvåke pasienter
- Informasjon om at behandling med Libmeldy skal utføres før sykdommen går inn i sin raskt progressive fase
- Informasjon om langtids -MLD-studien og hva den vil innebære
- Anbefaling av viktige overveielser som skal drøftes med pasienter og/eller omsorgspersoner om Libmeldy:
 - Potensielle risikoer ved behandling med Libmeldy
 - Tegn på eventuell malignitet slik som leukemi/lymfom og hvilken handling som skal foretas
 - Innhold i pasient- og forelder/omsorgsperson-veiledningen
 - Behovet for å ha med seg pasientvarslingskort og vise det til hvert helsepersonell
 - Betydningen av regelmessig overvåking og langsiktig oppfølging.
- Levering av kontaktdetaljer for å rapportere alle mistenkte bivirkninger og å inkludere de enkelte legemidlenes lotnummer som du finner i pasientvarslingskort.
- **Veiledningen for håndtering og administrasjonsmåte for helsepersonell** skal inneholde følgende hovedelementer:
 - Veiledning om at Libmeldy må administreres i et kvalifisert behandlingssenter med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)
 - Instruksjoner om forholdsreglene som må tas før håndtering eller administrering av Libmeldy
 - Instruksjoner for mottak og oppbevaring av Libmeldy
 - Instruksjoner for å kontrollere Libmeldy før administrering
 - Instruksjoner for tining av Libmeldy
 - Levering av kontaktinformasjon for å rapportere alle mistenkte bivirkninger og å inkludere de enkelte legemidlenes lotnumre som du finner i pasientvarslingskortet.

Informasjonspakken for pasienten skal inneholde:

- Pakningsvedlegget
- Pasient- og forelder-/omsorgspersonveiledningen
- Pasientvarselkortet.

• **Pasient- og forelder/omsorgspersonveiledningen** skal inneholde følgende hovedmeldinger:

- Advarsel om å overvåke pasienten for symptomer på leukemi eller lymfom og å kontakte spesialistlegen umiddelbart ved eventuelle symptomer siden det er en liten risiko for at en pasient kan utvikle leukemi eller lymfom. Spesialistlegen vil kontrollere pasientens blod for tegn på leukemi eller lymfom i løpet av de rutinemessige årlige kontrollene, som skal fortsette etter behandling.
- Veiledning om behovet for pasienten eller deres forelder/omsorgsperson for å ha med seg pasientvarselskortet for å informere alt behandlende helsepersonell om at barnet ble behandlet med Libmeldy.
- Veiledning om viktigheten av jevnlig overvåking og å melde fra om eventuelle symptomer eller bekymringer til spesialistlegen som behandler barnet.
- Informasjon om langtids MLD-studien og formålet med studien.
- Tilveiebringelse av kontaktinformasjon for rapportering av eventuelle bivirkninger eller symptomer på pasienten og hva et legemiddel som er underlagt ytterligere overvåking (▼) betyr.

• **Pasientvarselkortet** skal inneholde følgende hovedmeldinger:

- Erklæring om at pasienten ble behandlet med Libmeldy, med legemiddel lotnummer og behandlingsdato for å sikre sporbarhet i henhold til retningslinjene om sikkerhets- og effektoppfølging og risikostyringen av avanserte behandlingslegemidler (EMA/149995/2008).
- Kontaktdetaljer for den behandlende legen.
- Informasjon om muligheten for falske positive resultater av visse kommersielle hiv-tester på grunn av Libmeldy.
- Erklæring om at pasienten ble behandlet med genterapi og ikke bør donere blod, organer, vev eller celler.
- Produktbeskrivelse for rapportering av bivirkninger og at Libmeldy er underlagt særlig overvåking ▼.
- Kontaktdetaljer hvor helsepersonell kan få mer informasjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal sørge for at, i alle de medlemsstater der Libmeldy markedsføres, et system som tar sikte på å kontrollere distribusjon utover nivået av kontroll sikret ved rutinemessig risikobegrensningstiltak blir implementert. Følgende forutsetninger må være oppfylt før produktet er foreskrevet, produsert, utlevert og brukes:

Libmeldy vil kun være tilgjengelig gjennom behandlingssentre kvalifisert av markedsføringstillatelsen (MAH) for å sikre sporbarhet av cellene til pasienten og produsert legemiddel mellom behandlende sykehus og produksjonsstedet. Valg av behandlingssentre vil bli utført i samarbeid med nasjonale helsemyndigheter etter som det er egnet. Helsepersonell vil få opplæring i legens opplæringsmateriale som en del av kvalifiseringsprosessen til senteret.

• **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere karakterisere den langsiktige effektiviteten og sikkerheten til Libmeldy hos barn med sene infantile og tidlig juvenile former av MLD,	Midlertidige rapporter skal sendes

skal MAH gjennomføre og sende inn resultatene av en prospektiv studie basert på data fra et register, i henhold til en avtalt protokoll.	inn i samsvar med RMP Endelig studierapport: Mars 2046
--	--

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INTERMEDIÆR EMBALLASJE

METALLKASSETT OG YTTEREMBALLASJEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
atidarsagenautotemcel (CD34⁺-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En autologe CD34⁺ celleberiket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduert *ex vivo* med en lentiviral vektor som uttrykker human arylsulfatasen A (ARSA)-genet. Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også dimetylsulfoksid, humant albumin og natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

10-20 ml per infusjonspose

Se Lot-informasjonsarket for antall infusjonsposer og CD34⁺ celler per pose for denne pasienten.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE- OG VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

For intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter tining: 2 timer ved romtemperatur (20 °C-25 °C)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Oppbevar infusjonsposen i metallkassetten til klar for tining og administrasjon. Ikke bryt forseglingen på den ytre posen før etter tining. Etter tining skal den ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Legemidlet inneholder humane blodceller. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal avhendes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall av humant derivert materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER

EU/1/20/1493/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Fornavn:
Etternavn:
Pasientens DOB:
DIN:
COI-ID:
Lot:
Pose-ID:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
atidarsagenautotemcel (CD34⁺-celler)
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Fornavn:
Etternavn:
Pasientens DOB:
DIN:
COI-ID:
Lot:
Pose-ID:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10-20 ml av celledispersjon per pose.

Se Lot-informasjonsarket for antall infusjonsposer og CD34⁺ celler per pose for denne pasienten.

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ LOT-INFORMASJONSARKET (LIS)
INKLUDERT I HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En autolog CD34⁺ celleberiket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduert *ex vivo* med en lentiviral vektor som uttrykker det humane arylsulfatase A (ARSA)-genet.

**3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER, OG
LEGEMIDDELDOSE**

INFORMASJON OM LEVERT(E) LOT(-ER)

Følgende lot(er) er inkludert i forsendelsen:

Lot-nummer	Pose-ID	Dispersjons- volum for infusjon (ml)	Styrke (x 10 ⁶ celler/ml)	Totalt antall CD34 ⁺ celler (x 10 ⁶)	Utløpsdato (DD-MMM-Å ÅÅÅ)

Totalt antall poser:

Totalt antall CD34⁺ celler (x 10⁶):

Den **leverte dosen** (beregnet basert på pasientvekt på tidspunktet for cellehøsting) er:
_____ x 10⁶ CD34⁺ celler/kg.

Minimum anbefalte dose av Libmeldy som skal administreres er 3 x 10⁶ CD34⁺ celler/kg.
I kliniske studier har doser på opptil 30 x 10⁶ CD34⁺ celler/kg blitt administrert.

Dosen som skal infuseres bør defineres av den behandlende lege basert på det totale antallet CD34⁺ celler levert, pasientens vekt på behandlingstidspunktet, og det faktum at enhver pose som brukes skal administreres i sin helhet.

4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

5. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

SPAR PÅ DETTE DOKUMENTET OG HA DET TILGJENGELIG NÅR ADMINISTRASJON AV LIBMELDY FORBEREDES.

Kun til autolog bruk.

6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

INSTRUKSJONER FOR OPPBEVARING OG BRUK

Oppbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Oppbevar infusjonsposen i metallkassetten til man er klar for tining og administrasjon. Ikke bryt forseglingen på ytteremballasjeposen før etter tining. Etter tining skal den ikke fryses på nytt.

Holdbarhet: 6 måneder ved < -130 °C. Holdbarhet etter tining: 2 timer ved romtemperatur (20 °C-25 °C).

7. UTLØPSDATO OG ANNEN PARTISPESIFIKK INFORMASJON

Informasjon er vist i tabellen i pkt. 3 ovenfor.

8. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Legemidlet inneholder humane blodceller. Ubrukt legemiddel eller avfall skal kasseres i henhold til de lokale sikkerhetsregler for biologisk materiale for håndtering av avfall av humant derivert materiale.

9. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUDUKTKODER

SEC

Fornavn:

Etternavn:

Pasients DOB:

Vekt ved første innsamling (kg):

DIN:

COI ID:

Informasjon tilknyttet produksjonsnummer og pose-ID er vist i tabellen i pkt. 3 ovenfor.

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Nederland

11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER

EU/1/20/1493/001

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten eller omsorgspersoner

Libmeldy $2-10 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon atidarsagenautotemcel (CD34⁺-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les hele dette pakningsvedlegget nøye før du gir dette legemidlet til barnet fordi det inneholder viktig informasjon for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål.
- Barnets lege eller sykepleier vil gi deg et pasientkort. Les det omhyggelig, og følg instruksjonene på det.
- Pasientkortet skal alltid vises fram for lege eller sykepleier når barnet ditt oppsøker dem, eller dersom barnet drar til sykehuset.
- Kontakt barnets lege eller sykepleier dersom barnet få bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Libmeldy er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet får Libmeldy
3. Hvordan Libmeldy gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Libmeldy
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Libmeldy er og hva det brukes mot

Hva Libmeldy er

Libmeldy (atidarsagenautotemcel) er en type legemiddel kalt **genterapi**. Det er laget spesielt for barnet ditt fra barnets egne blodceller.

Hva Libmeldy brukes mot

Libmeldy brukes til å behandle en alvorlig tilstand som kalles metakromatisk leukodystrofi (MLD):

- hos barn med 'sene infantile'- eller 'tidlig juvenile'-former av sykdommen som ennå ikke har utviklet noen tegn eller symptomer,
- hos barn med en 'tidlig juvenil'-form av sykdommen som har begynt å utvikle symptomer, men hvis symptomer ennå ikke forverres raskt.

Pasienter med MLD har en feil i genet som lager enzymet som heter arylsulfatase A (ARSA). Dette fører til oppbygging av substanser kalt *sulfatider* i hjernen og nervesystemet, som forårsaker skader på nervesystemet og progressivt tap av fysiske ferdigheter og, senere, mental evne, som til slutt fører til død.

Hvordan virker Libmeldy?

Celler kalt *stamceller* samles inn fra barnets blod. De blir deretter endret i et laboratorium for å sette inn et fungerende gen for å lage ARSA. Når barnet gis Libmeldy, som er laget av disse endrede cellene, vil cellene begynne å lage ARSA for å bryte ned sulfatidene i nervecellene og andre celler i barnets kropp. Dette forventes å forsinke utviklingen av sykdommen og forbedre barnets livskvalitet.

Libmeldy gis som et drypp (*infusjon*) inn i en vene (*intravenøst*). Om mer informasjon om hva som skjer før og under behandling, se avsnitt 3, *Hvordan Libmeldy blir gitt*.

Hvis du har spørsmål om hvordan Libmeldy virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt foreskrevet til barnet ditt, spør barnets lege.

2. Hva du må vite før barnet får Libmeldy

Barnet må ikke gis Libmeldy:

- hvis barnet er allergisk overfor atidarsagenautotemcel eller noen av de andre innholdsstoffene til dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Hvis du tror at barnet ditt kan være allergisk, spør legen om råd.
- hvis barnet ditt har hatt genterapi laget av hans/hennes blodstamceller.
- hvis barnet ditt er allergisk mot, - eller hvis legen mener at barnet vil få uakseptable bivirkninger fra - noen av innholdsstoffene i legemidlene barnet ditt vil bli gitt før behandling med Libmeldy (se avsnitt 3).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før barnet gis Libmeldy

- Informasjon om cellebaserte legemidler, som Libmeldy, må bevares i 30 år på sykehuset. Informasjonen som bevares om barnet vil være barnets navn og Libmeldy partinummeret som ble gitt.
- Libmeldy er laget av barnets egne stamceller og skal kun gis til ditt barn.

Før behandlingen med Libmeldy

- Før Libmeldy blir laget vil det finne sted en evaluering av barnet av barnets lege for å bekrefte at de har MLD og evaluere for symptomer og virkninger av sykdommen. Barnet viser muligens ikke noen fysiske tegn på sykdommen på tidspunktet for første evaluering. Hvis barnets MLD har utviklet seg og har forverret seg før oppstart av behandling, kan legen avgjøre at sykdommen har nådd en 'raskt progressiv fase'. Hvis dette skjer, kan det hende at barnet ikke får nytte av behandlingen og barnets lege kan bestemme seg for ikke å gi Libmeldy.
- Sentralvenekatetre er tynne, fleksible slanger som settes inn av en lege i en stor vene for å få tilgang til barnets blodstrøm. Risikoene for disse slangene er infeksjoner og dannelsen av blodpropper. Legen og sykepleierne vil overvåke barnet for eventuelle sentralvenekateterkomplikasjoner.
- Libmeldy testes for forekomst av smittsomme mikrober før det administreres til barnet ditt. Det er en liten risiko for infeksjon. Barnets lege og sykepleiere vil overvåke dem gjennom hele infusjonen for tegn på infeksjon og gi behandling etter behov.
- Legen vil kontrollere skjoldbruskkjertelen til barnet. Skjoldbruskkjertelen ligger i nakken og den lager hormoner som er viktige for å hjelpe kroppen å fungere normalt. Det vil også være overvåkning etter behandling etter behov.

Etter behandlingen med Libmeldy

- Etter behandlingen kan barnet bli bedt om å melde seg inn i en **oppfølgingsstudie** i opptil 15 år for å bedre forstå langtidsvirkningene av Libmeldy.

- Hvis barnet krever en blodoverføring i løpet av de første 3 månedene etter at de har fått Libmeldy, skal blodprodukter bli bestrålt. Dette betyr at hvite blodceller, kalt lymfocytter, har blitt redusert for å minimere risikoen for en reaksjon på transfusjonen. Legen vil overvåke barnet for eventuell blodoverføringsreaksjon.
- Blodcellene til barnet vil være lave i en tidsperiode etter behandling med Libmeldy. Dette påvirker infeksjonsbekjempende blodceller kalt nøytrofiler som kan måles med en enkel blodprøve. Hvis barnets nøytrofiler fortsatt er lave etter 60 dager, kan dette kalles 'podingssvikt'. I slike tilfeller kan barnets lege bestemme seg for å returnere de tidligere innsamlede redningcellene til barnet (se avsnitt 3). Redningscellene har ikke det fungerende ARSA-genet tilsatt til dem og vil ikke produsere ARSA-enzymet.
- Etter å ha fått kondisjoneringslegemidlet, kan barnet ha et lavt antall blodplater i blodet. Dette betyr at blodet til barnet muligens ikke kan koagulere normalt og barnet kan være utsatt for blødning i en viss tid etter behandlingen. Legen vil overvåke barnets blodplatetallantall med enkle blodprøver og gi barnet behandling etter behov. Dette kan inkludere transfusjon av blodplater for hjelpe til å øke barnets blodplatetall.
- Metabolsk acidose kan oppstå. Det er en tilstand der syrenivået i blodet øker. Det kan være mange forskjellige grunner for dette, og tilstanden er mer vanlig hos pasienter med MLD. Symptomer på metabolsk acidose inkluderer følelse av å miste pusten, rask pust, kvalme og oppkast. Legen vil overvåke barnet for tegn og symptomer på metabolsk acidose.
- Det å sette inn et nytt gen i stamceller kan i teorien forårsake blodkreft (leukemi og lymfom). Etter behandlingen vil legen overvåke barnet for eventuelle tegn på leukemi eller lymfom.
- Under de kliniske studiene utviklet noen pasienter antistoffer mot ARSA-enzymet, kalt anti-ARSA-antistoffer (se bivirkninger av Libmeldy i avsnitt 4). Dette løste seg selv eller etter behandling med et egnet legemiddel. Barnets lege vil overvåke blodet for anti-ARSA-antistoffer og gi behandling etter behov.
- Når barnet har fått Libmeldy, vil de bli overvåket med regelmessige blodprøver. Dette vil inkludere måling av antistoffer, kjent som immunoglobuliner, i blodet. Hvis nivået er lavt, kan barnet kreve immunoglobulin- erstatningsbehandling. Barnets lege vil diskutere dette med deg om nødvendig.
- Libmeldy fremstilles ved bruk av deler av human immunsviktviruset (hiv) som har blitt endret slik at de ikke kan forårsake infeksjon. Det endrede viruset brukes for å sette inn ARSA-genet i stamcellene til barnet. Selv om dette legemidlet ikke vil gi hiv-infeksjon til barnet, kan det gi et falsk positiv hiv-resultat med noen kommersielle tester (såkalte «PCR-baserte tester») som kjenner igjen en del av hiv brukt for å lage Libmeldy. Hvis barnet tester positivt for hiv etter Libmeldy-behandling, kontakt barnets lege eller sykepleier.
- Etter en behandling med Libmeldy, vil barnet ikke kunne gi blod, organer, vev eller celler. Dette er fordi Libmeldy er et genterapiprodukt.

Før barnet ditt gis Libmeldy vil legen:

- Kontrollere barnets lunger, hjerte, nyre, lever, samt blodtrykk.
- Se etter tegn på infeksjon; eventuell infeksjon skal behandles før barnet gis Libmeldy.
- Se etter hepatitt B, hepatitt C, humant T-celle lymfotropisk virus (HTLV), hiv eller mycoplasmainfeksjon.
- Sjekk om barnet hadde en vaksinasjon i løpet av de siste 6 ukene eller hvis det er planlagt i de neste par månedene.

Når Libmeldy-behandling ikke kan fullføres

Før barnet blir gitt Libmeldy vil barnet bli gitt et kondisjonerende legemiddel for å fjerne celler fra beinmargen.

Hvis Libmeldy kan ikke gis etter at barnet har hatt det kondisjonerende legemidlet, eller hvis de endrede stamcellene ikke tar tak (*poding*) i kroppen til barnet, kan legen avgjøre å gi tilbake til de tidligere innsamlede redningcellene til barnet ved infusjon (se også avsnitt 3, *Hvordan Libmeldy gis*). Redningscellene har ikke det fungerende ARSA-genet tilføyd til seg og vil ikke produsere ARSA-enzymet. For flere detaljer, ta kontakt med barnets lege.

Andre legemidler og Libmeldy

Fortell legen hvis barnet ditt tar, nylig har tatt eller kanskje kommer til å ta andre legemidler.

- Barnet skal ikke ta noen **legemidler mot hiv-infeksjon** fra minst én måned før barnet gis mobiliseringslegemidler, til minst 7 dager etter Libmeldy-infusjon (se også avsnitt 3, *Hvordan Libmeldy er laget og gitt*).
- Barnet må ikke gis vaksiner kalt **levende vaksiner** i 6 uker før de får kondisjoneringslegemidlet for å forberede til Libmeldy-behandling, eller etter behandling mens barnets immunsystem (kroppens forsvarssystem) gjenopprettes.

Libmeldy inneholder natrium og dimetylsulfoksid (DMSO)

Dette legemidlet inneholder 35–560 mg natrium (hovedkomponenten i koke-/bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 2 til 28 % av det anbefalte maksimale daglige næringsinntaket av natrium for en voksen.

Dersom barnet ditt ikke tidligere har kommet i kontakt med DMSO (et stoff som brukes til å bevare frosne celler), vil legen eller sykepleieren overvåke barnet nøye for eventuelle reaksjoner under og etter infusjon av hver pose.

3. Hvordan Libmeldy gis

Libmeldy vil alltid bli gitt til barnet ditt av en lege på enspesialisertsykehusavdeling, og vil kun bli gitt én gang.

Når	Hva skjer	Hvorfor
Omtrent 2 måneder før Libmeldy infusjon	Mobiliseringslegemidlet gis	Å flytte blodstamceller fra barnets benmarg inn i blodstrømmen.
Omtrent 2 måneder før Libmeldy infusjon	Blod samles inn	For å lage Libmeldy og bruke den som erstatningsceller om nødvendig.
5 dager før Libmeldy-infusjon	Et kondisjoneringslegemiddel gis i 3–4 dager på sykehus	For å forberede barnets benmarg for behandling ved å ødelegge celler i benmargen slik at de kan bli erstattet med de endrede cellene i Libmeldy.
15 til 30 minutter før Libmeldy-infusjon	Et legemiddel kalt et antihistamin kan gis	For å forhindre en allergisk reaksjon på infusjonen.
Start av Libmeldy-behandling	Libmeldy gis som et drypp (infusjon) inn i en vene. Dette vil finne sted på sykehus og vil ta mindre enn 30 minutter for hver infusjonspose. Antall	Tilføye stamceller som inneholder ARSA-genet inn i barnets benmarg.

Når	Hva skjer	Hvorfor
	poser vil variere i henhold til pasienten.	
Etter Libmeldybehandling	Barnet vil bli liggende på sykehuset i omtrent 4–12 uker	For å komme seg igjen og overvåkes for å kontrollere om behandlingen til barnet fungerer og hjelpe hvis de får bivirkninger inntil legen er tilfreds med at det er trygt for barnet å forlate sykehuset.

Andre legemidler barnet ditt vil bli gitt før Libmeldy

Barnet kan bli gitt legemidler kjent som **mobiliseringslegemidler** og **kondisjoneringslegemidler** (avsnitt 4 for mer informasjon om mulige bivirkninger av disse legemidlene).

Siden Libmeldy lages av barnets egne stamceller, vil blod fra barnet bli tatt fra en blodåre og innsamlet omtrent 2 måneder før behandlingen for å lage legemidlet.

- Barnet ditt vil først få et mobiliseringslegemiddel som flytter blodstamcellene fra barnets benmarg over i blodbanen.
- Blodstamcellene kan deretter samles inn med en maskin som skiller de ulike blodkomponentene (*aferesemaskin*). Det kan ta mer enn én dag for å samle inn nok blodstamceller til å lage Libmeldy.

De innsamlede stamcellene fra blodet vil deles inn i:

- **Behandlingsprøven** som vil bli sendt av sted for å lage Libmeldy, ved å sette inn en fungerende kopi av ARSA-genet i stamcellene i prøven.
- **Back-up-prøven**, som vil bli nedfrosset og lagret, og som kan gis til barnet som erstatningsstamceller hvis Libmeldy ikke kan gis eller ikke fungerer (se «Når Libmeldy-behandling ikke kan fullføres» i avsnitt 2). Merk at back-up-cellene alternativt kan samles inn fra benmargen til barnet ditt. I slike tilfeller vil barnet gis legemidler for å slappe av og unngå smerter, eller for å bedøve dem før prosedyren begynner. Legen vil samle inn barnets benmarg med en spesiell sprøyte.

Hvordan barnet gis Libmeldy

- Libmeldy gis til barnet på en spesialisert sykehusavdeling og av leger som er opplært i bruken av denne typen legemiddel.
- Legene vil kontrollere at samtlige infusjonsposer med Libmeldy er laget fra ditt barns egen prøve.
- Libmeldy er en engangsbehandling. Den vil ikke bli gitt til barnet igjen.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger er relatert til kondisjoneringslegemidlet som brukes til å forberede barnets benmarg for behandling med Libmeldy.

Snakk med barnets lege om bivirkninger av kondisjoneringslegemidlet. Du kan også lese pakningsvedlegget for det legemidlet.

Bivirkninger av kondisjoneringslegemidlet

- ➔ **Fortell legen eller sykepleieren det øyeblikkelig** hvis barnet får noen av følgende bivirkninger etter å ha fått kondisjoneringslegemidlet. Dette skjer vanligvis mellom de første dagene og flere uker etter å ha fått kondisjoneringslegemidlet, men kan også utvikles mye senere.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- blodprøver som viser lavt nivå av hvite blodceller uten eller med feber
- munnsår, inflammasjon i munnen
- kvalme (*oppkast*)
- forstørret lever
- funksjonstap eller redusert funksjon av eggstokker

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- virus- og bakterieinfeksjoner
- lungebetennelse
- rennende nese
- ekstrem respons på en infeksjon
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller hvite blodceller
- unormal blødning eller blåmerker - kan skyldes lavt nivå av blodplater, som reduserer blodets evne til å koagulere
- metabolsk acidose, en tilstand hvor syrenivåene i blodet er høye
- overflødig væske i kroppen
- søvnvansker
- hodepine
- infeksjon i organene som inngår i utskillelse av urin (slik som blære og urinveier)
- neseblødninger
- smerter i munn og hals
- diaré
- blødning i fordøyelseskanalen
- føle seg uvel (*kvalme*)
- forstoppelse
- fordøyelsesproblemer
- økning i leverenzym (transaminaser og aminotransferaser) som ses i blodprøver
- reduksjon i leverenzym (albumin) som ses i blodprøve
- smerter øverst til høyre i magen under ribbena, gulfarge i øyne eller hud, rask vektøkning, hevelse i armer, ben og magen og pustevansker. Dette kan være tegn på en alvorlig levertilstand som kalles *veno-okklusive sykdom*
- hudavskalling
- bleieutslett
- kløende hud
- betennelse i huden
- ryggsmarter
- bensmerte
- smerte i ledd
- redusert urinproduksjon
- feber
- betennelse i fordøyelseskanalen
- positiv test aperyillus (sopp som kan forårsake lungesykdom)

Bivirkninger av Libmeldy

Følgende bivirkninger er rapportert med Libmeldy:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- positiv test for antistoffer mot ARSA. Antistoffer er kroppens naturlige forsvar mot alt som kroppen tror er fremmed.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger, bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Libmeldy

Påfølgende informasjon er bare beregnet på leger.

Siden dette legemidlet vil bli administrert på et sykehus, er sykehuset ansvarlig for den riktige oppbevaringen av legemidlet før og under bruk, samt for riktig destruksjon.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ytre etiketten på beholderen og infusjonsposeetiketten(e).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at infusjonsposen er skadet eller lekker.

Oppbevares ved $< -130\text{ °C}$ i opptil 6 måneder. Ikke tin produktet før det er klart til å brukes. Etter tining, oppbevar ved romtemperatur ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$) og bruk innen 2 timer. Skal ikke fryses igjen.

Dette legemidlet inneholder genetisk-endrede humane celler. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale må destrueres i overholdelse med lokale retningslinjer om håndtering av humant avledet materiale.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Libmeldy

- Virkestoffet består av ditt barns egne stamceller som inneholder fungerende kopier av ARSA-genet. Konsentrasjonen per pose er $2\text{--}10 \times 10^6$ celler per milliliter.
- Andre innholdsstoffer er en løsning som brukes til å bevare frosne celler og natriumklorid (se avsnitt 2, *Libmeldy inneholder natrium*).

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane blodceller.

Hvordan Libmeldy ser ut og innholdet i pakningen

Libmeldy er en klar til lett grumsete, fargeløs til gul eller rosa dispersjon av celler som leveres i en eller flere klare infusjonsposer, hver pakket i en pose i en lukket metallbeholder.

Barnets navn og fødselsdato, samt kodet informasjon som identifiserer barnet ditt som pasient, er skrevet ut på hver infusjonspose og hver metallbeholder.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Nederland

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det er viktig at du leser hele innholdet i denne prosedyren før Libmeldy administreres.

Forholdsregler for håndtering eller administrering av legemidlet

- Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Libmedly, skal ta nødvendige forholdsregler (bruk vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.
- Libmeldy må forbli ved < -130 °C til enhver tid, til innholdet i posen skal tines for infusjon.

Definer dosen som skal administreres

- Dosen som skal infuseres og antall Libmeldy-infusjonsposer som skal brukes, må defineres basert på det totale antallet CD34⁺ celler levert angitt på Lot-informasjonsarkket (dvs. den «leverte dosen», beregnet ut fra pasientens vekt på tidspunktet for cellehøsting). Dosen av Libmeldy som skal administreres bør også ta hensyn til pasientens vekt på behandlingstidspunktet, og det faktum at enhver pose som brukes skal administreres i sin helhet.

Klargjøring før administrasjon

- En pasient kan ha flere infusjonsposer. Hver infusjonspose leveres i en ytteremballasjepose, som finnes i en metallkassett.
- Den (de) innpakke(de) infusjonsposen(e) skal holdes innenfor metallkassetten(e) i dampfasen av flytende nitrogen på < -130 °C til det er klart for tining og infusjon.
- Gjør rede for alle infusjonsposene og bekreft at hver infusjonspose er innenfor utløpsdatoen ved bruk av det tilhørende Lot-informasjonsarket.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for infusjon skal være tilgjengelig for å klargjøre slangen før infusjon, og for å skylle infusjonsposen og slangen etter infusjon.

Kontrollere før tining

- Ikke fjern metallkassetten fra kryogenisk lagring og tin Libmeldy før pasienten er klar til å infuseres. Tidspunktet for tining av infusjonsposen(e) som inneholder Libmeldy og for infusjonen bør koordineres. Bekreft infusjonstiden på forhånd og juster starttidspunktet for tining slik at Libmeldy er tilgjengelig for infusjon når mottakeren er klar.
- Åpne metallkassetten og inspiser ytteremballasjeposen og infusjonsposen for eventuelle brudd på integritet før tining. Hvis en infusjonspose er kompromittert, følg lokale retningslinjer for håndtering av avfall av humant derivert materiale og kontakt Orchard Therapeutics umiddelbart.
- Før tining av Libmeldy må det verifiseres at pasientens identitet samsvarer med den unike pasientinformasjonen rapportert på pakningsetikettene og på det medfølgende Lot-informasjonsarket. Libmeldy er kun tiltenkt til autolog bruk. Ikke tin eller infuser Libmeldy hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

Tining

- Etter forsiktig fjerning fra metallkassetten, tin infusjonsposen i den forseglede ytteremballasjeposen ved 37 °C i en kontrollert tiningsenhet til ingen is er synlig i infusjonsposen.
- Når tining er fullført må posen umiddelbart fjernes fra tiningsenheten.
- Ytteremballasjeposen skal åpnes forsiktig for å fjerne infusjonsposen som skal oppbevares ved romtemperatur (20 °C - 25 °C) til infusjon.
- Masser infusjonsposen forsiktig for å resuspendere cellene. Innholdet i infusjonsposen skal inspiseres for eventuell gjenværende synlige celleaggregater. Små klumper av cellemateriale skal spres ved forsiktig manuell blanding. Ikke rist posen.
- Infusjonsposen skal ikke vaskes, spinnes ned, prøves og/eller resuspenderes i nye medier før infusjon.
- Libmeldy skal ikke bli bestrålt siden stråling kan føre til deaktivering av produktet.
- Hvis mer enn én infusjonspose leveres for pasientbehandlingsdosen, skal den neste posen kun bli tint etter at innholdet i den foregående posen er fullstendig infusert.

Administrasjon

- Libmeldy skal administreres som en intravenøs infusjon via et sentralvenekateter i henhold til det kvalifiserte behandlingssenterets standardprosedyrer for cellebehandlingsprodukter.
- Det anbefalte administrasjonssettet består av et blodoverføringssett utstyrt med et 200 µm filter.
- Hver pose skal infuseres ved hjelp av tyngdekraft innen 2 timer etter tining, inkludert avbrudd under infusjonen, for å opprettholde maksimal produktlevedyktighet.
- Maksimal infusjonshastighet er 5 ml/kg/t, og innholdet i hver pose skal infuseres innen omtrent 30 minutter.
- Når mer enn én pose av Libmeldy er nødvendig, skal kun én pose av produkter infuseres per time.
- Pasienter ikke tidligere eksponert overfor DMSO skal observeres nøye. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens, og oksygenmetning) og forekomst av eventuelle symptomer skal overvåkes før starten på infusjonen, under infusjonen og etter infusjon av hver pose med Libmeldy i henhold til institusjonens retningslinjer.
- Ved slutten av infusjonen, skyll ut all Libmeldy som er igjen i infusjonsposen og eventuell tilhørende slange med minst 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsløsning for å sikre at så mange celler som mulig blir infusert inn i pasienten. Nøye overveielse må gis til volumet av infusjon i forhold til pasientens alder og vekt.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

- Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Libmeldy, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler som bør tas for avhending av legemidlet

- Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Libmeldy (fast og flytende avfall) må håndteres og avhendes som potensielt smittefarlig avfall i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av humant-avledet materiale.