

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Skysona $2-30 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Skysona (elivaldogen autotemcel) er en genetisk modifisert autolog CD34⁺ beriket cellepopulasjon som inneholder hematopoietiske stamceller (HSCer) transduerte *ex vivo* med lentiviral vektor (LVV) som koder for *ABCD1* komplementær deoksyribonukleinsyre (cDNA) for menneskelig adrenoleukodystrofi protein (ALDP).

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikke infusjonspose med Skysona inneholder elivaldogen autotemcel i en batchavhengig konsentrasjon av genetisk modifisert autogen CD34⁺ beriket cellepopulasjon. Ferdigproduktet er pakket i en eller flere infusjonsposer som inneholder en dispersjon på $2-30 \times 10^6$ celler/ml av CD34⁺ beriket cellepopulasjon suspendert i en cryopreserveringsløsning. Hver infusjonspose inneholder ca. 20 ml dispersjon for infusjon..

Den kvantitative innholdet av CD34⁺ celler, styrken, og dosering for den spesifikke pasienten er beskrevet i batchspesifikke dokumentasjonen. Batchspesifikk dokumentasjon er lagt inn i lokket på kryobeholderen som brukes til å transportere Skysona.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver dose inneholder 391-1564 mg natrium (inkludert i Cryostor CS5).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

En fargeløs til hvit til rød, inkludert nyanser av hvite eller rosa, lys gul og oransje dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Skysona er indisert for behandling av tidlig cerebral adrenoleukodystrofi hos pasienter under 18 år med en *ABCD1* genetisk mutasjon og der en humant leukocyttantigen (HLA)-match søsken hematopoietisk stamcelledonor (HSC) er ikke tilgjengelig (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Skysona skal administreres i et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i HSC-transplantasjon og i behandlingen av pasienter med nevrologiske forstyrrelser.

Dosering

Behandling består av én enkel dose for infusjon som inneholder en dispersjon av CD34⁺-celler i én eller flere infusjonsposer.

Den minimum anbefalte dosen av Skysona er 5×10^6 CD34⁺ celler/kg. I kliniske studier har doser på opptil $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg blitt administrert.

Mobilisering og aferese

Det kreves at pasienter gjennomgår HSC-mobilisering etterfulgt av aferese for å skaffe CD34⁺ stamceller som skal brukes til produksjon av legemidlet (se pkt. 5.1 for beskrivelse av det mobiliseringsregimet brukt i kliniske studier).

Pasientens vekt ved første aferesesamling bør brukes for å beregne siste dose.

Minimum antall av CD34⁺ celler som skal samles inn er 12×10^6 CD34⁺ celler/kg. Hvis minimum dose av Skysona på 5×10^6 CD34⁺ celler/kg ikke oppfylles etter første legemiddelproduksjon, kan pasienten gjennomgå én eller flere tilleggssykluser med mobilisering og aferese, atskilt med minst 14 dager, for å skaffe flere celler for ytterligere produksjon.

Det kreves at det samles en reserves av CD34⁺ stamceller på $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg. Disse cellene må samles fra pasienten og være cryopreservert før myeloablativ kondisjonering og infusjon av Skysona. Reservesamlingen kan være nødvendig for redningsbehandling hvis det er: 1) kompromittering av Skysona etter oppstart av kondisjonering og før Skysona infusjon, 2) primære podingssvikt, eller 3) tap av poding etter infusjon med Skysona (se pkt. 4.4).

Forbehandling ved kondisjonering

Den behandelende legen bør bekrefte at Skysona-behandling er passende for pasienten før myeloablativ kondisjonering kan starte (se pkt. 4.4).

Myeloablativ kondisjonering må gis før infusjon av Skysona (se pkt. 5.1 for en beskrivelse av de kondisjonierende regimene brukt i kliniske studier).

Kondisjonering bør ikke starte før alle infusjonsposene som utgjør dosen av Skysona er mottatt på administrasjonsstedet, og at reservesamlingen er bekreftet og tilgjengelig.

Skysona administrasjon

Se Administrasjonsmåte nedenfor og pkt. 6.6 for detaljer om Skysona administrasjon og håndtering.

Etter Skysona administrasjon

Alle blodprodukter skal bli bestrålt innen de første tre månedene etter infusjon med Skysona.

Spesielle populasjoner

Forrige genterapi administrasjon

Skysona har ikke blitt studert hos pasienter som tidligere var behandlet med et genterapi legemiddel. Det foreligger ingen erfaringer med behandling av mer enn en pasient med Skysona.

Nedsatt nyrefunksjon

Skysona har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter bør vurderes for nedsatt nyrefunksjon for å sikre at Skysona-behandlingen er egnet. Ingen dosejustering kreves.

Nedsatt leverfunksjon

Skysona har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør vurderes for nedsatt leverfunksjon for å sikre at Skysona-behandlingen er egnet. Ingen dosejustering kreves.

Kvinnelige pasienter

Sikkerhet og effekt av Skysona hos kvinnelige pasienter har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Skysona hos barn i alderen opp til 3 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pasienter som er seropositive for humant immunsviktvirus (hiv)

Skysona har ikke blitt studert hos pasienter med hiv-1, hiv-2, HTLV-1, og HTLV-2. En negativ serologisk test for hiv er nødvendig for å sikre aksept av aferesemateriale for Skysona produksjon. Aferesemateriale fra pasienter med positiv test på hiv vil ikke bli akseptert for bruk i Skysona-produksjon.

Administrasjonsmåte

Skysona er kun for intravenøs bruk.

For detaljerte instruksjoner om forberedelse, administrasjon, eksponering ved et uhell og avhending av Skysona, se pkt. 6.6.

Etter fullføring av kondisjonering må det være minst 48 timer med utvasking før infusjon med Skysona.

Før infusjon må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den unike pasientinformasjonen på Skysona infusjonsposen(e). Totalt antall infusjonsposer som skal administreres skal også bekreftes med Lot-informasjonsarket (se pkt. 4.4).

Infusjon med Skysona bør gjennomføres så snart som mulig, og ikke mer enn fire timer etter tining. Hver infusjonspose skal administreres innen 60 minutter. I tilfelle det er mer enn én infusjonspose, må alle infusjonsposene administreres etter hverandre. Hele volumet i hver infusjonspose skal infunderes.

Standard prosedyrer for pasienthåndtering på linje med HSC-transplantasjon bør følges etter infusjon med Skysona.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet i pkt. 6.1.

Kontraindikasjoner til mobiliseringsmidler og kondisjoneringsmidler må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene til cellebaserte avanserte legemidler må brukes. Navn på produktet, batchnummer og navnet på behandlet pasient skal lagres i en periode på 30 år etter utløpsdatoen for legemidlet for å sikre sporbarhet.

Autolog bruk

Skysona er ment kun til autolog bruk og skal under ingen omstendigheter administreres til andre pasienter. Skysona må ikke infuseres hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på

infusjonsposen(e), Lot-informasjonsarket og metallkassetten(e) ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

Mobilisering og myeloablative kondisjonering av legemidler

Advarsler og forsiktighetsregler til mobiliserings- og kondisjoneringsmidler må vurderes.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Dimetylsulfoksidet (DMSO) i Skysona kan forårsake alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert anafylakse.

Podingsvikt som målt ved nøytrofil engraftment

Behandling med Skysona involverer infusjon og poding av CD34⁺ HSC som er genetisk modifisert *ex vivo* med en lentiviral vektor (LVV). Svikt ved nøytrofil poding er en kortsiktig, men potensielt alvorlig risiko, definert som manglende evne til å oppnå tre etterfølgende absolutte nøytrofilske tall (ANC) ≥ 500 celler/mikrol innhentet fra forskjellige dager innen dag 43 etter infusjon av Skysona (se pkt. 5.1). Pasienter som opplever nøytrofil podingsvikt bør motta redningsbehandling med reservesamlingen (se pkt. 4.2).

Langvarig cytopeni

Pasienter kan utvise cytopeni i flere måneder etter kondisjonering og infusjon av Skysona. Tilfeller av pancytopeni har også blitt rapportert. I kliniske studier med Skysona, er cytopeni av grad 3 eller høyere cytopeni rapportert dag 60 etter infusjon i 26 % av pasienter. Dette inkluderte nedsatt blodplattetall (13 %), nedsatt nøytrofiltall (17 %) og nedsatt hemoglobin (2 %). 100 dager etter infusjon hadde 16 % av pasienter cytopeni av grad 3 eller høyere, inkludert nedsatt blodplattetall (9 %), nedsatt nøytrofiltall (11 %) Ingen pasienter hadde nedsatt hemoglobin (0 %) grad 3. Blodtelling bør overvåkes etter Skysona-infusjon og pasienter bør evalueres for tegn og symptomer på blødning og infeksjon.

Risiko for onkogenes ved insersjon

Det finnes ingen rapporter i LLV-medierte insersjonsmutagenese som resulterer i onkogenese, inkludert myelodysplasi, leukemi eller lymfom, forbundet med Skysona. Likevel er det en teoretisk risiko for leukemi eller lymfom etter behandling med Skysona. Klonutvidelse som resulterer i klonpredominans har blitt rapportert i noen pasienter behandlet med Skysona, uten at det er klinisk bevis på malignitet.

Pasienter bør overvåkes minst årlig for myelodysplasi, leukemi eller lymfom (inkludert med en fullstendig blodtelling) i 15 år etter behandling med Skysona. Hvis myelodysplasi, leukemi eller lymfom blir oppdaget hos en pasient som får Skysona, skal det tas blodprøver for analyse av integrasjonssted.

Serologisk testing

Alle pasienter skal testes for hiv-1/-2 før mobilisering og aferese for å sikre at det som samles gjennom aferese blir godkjent for bruk i Skysona-produksjon (se pkt. 4.2).

Anti-retroviral bruk

Pasienter skal ikke ta antiretrovirale legemidler fra minst én måned før mobilisering (se pkt. 4.5). Hvis en pasient trenger anti-retrovirale legemidler for hiv profylakse, skal Skysona behandling, inkludert mobilisering og aferese av CD34⁺ celler gjennom Skysona infusjon, utsettes til en hiv-infeksjon er tilstrekkelig utelukket i henhold til lokale retningslinjer for hiv-testing.

Interferens med serologitest

Det er viktig å merke seg at pasienter som har fått Skysona sannsynligvis vil teste positive med polymerasekjedereaksjons (PCR)-analyser for hiv pga. LVV provirusinsersjon, som resulterer i en falsk positiv test for hiv. Derfor skal pasienter som har fått Skysona ikke bli screenet for hiv-infeksjon ved bruk av en PCR-basert analyse.

Blod-, organ-, vev- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Skysona skal ikke donere blod, organer, vev eller celler for transplantasjon på noe tidspunkt i fremtiden. Denne informasjonen er angitt i pakningsvedlegget og også på pasientkortet som må bli gitt til pasienten.

Etter administrasjon av Skysona

Det finnes ingen data som viser en effekt av Skysona-behandling på adrenal insuffisiens forbundet med ALD. Erstatningsbehandling skal fortsettes.

Pasienter forventes å melde seg inn i en register-basert studie og vil bli fulgt i registeret for å bedre forstå langtidsikkerheten og -virkningen av Skysona.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 391–1564 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 20–78 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pasienter skal ikke ta anti-retroviral legemidler fra minst én måned før mobilisering til minst aferese er fullført (se pkt. 4.4).

Ingen formelle interaksjonsstudier med kliniske legemidler er blitt utført. Skysona forventes ikke å virke inn på det hepatiske cytokromet P-450 familien av enzymer eller legemiddeltransportører.

Levende vaksiner

Sikkerheten til immunisering med levende virusvaksiner under eller etter Skysona er ikke studert. Vaksiner med levende virusvaksiner anbefales ikke i løpet av de 6 ukene før starten av myeloablativ kondisjonering og til hematologisk bedring etter behandling med Skysona.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon for menn og kvinner

Det finnes ikke tilstrekkelig eksponeringsdata til å gi en nøyaktig anbefaling angående hvor lenge prevensjon skal benyttes etter behandling med Skysona. Kvinner som kan få barn og menn som er i stand til å unnfange et barn og deres kvinnelige partnere må bruke sikker prevensjon (intrauterin enhet eller kombinasjon av hormon- og barriereprevensjon) fra start av mobilisering og til minst seks måneder etter administrering av Skysona. Preparatomtalen (SmPC) av kondisjoneringsmidler skal konsulteres for informasjon om viktigheten av sikker prevensjon hos pasienter som gjennomgår kondisjonering.

En negativ serumgravitetest hos kvinner som kan få barn må bekreftes før starten av mobilisering og gjenbekreftes før kondisjoneringsprosedyrer og før administrasjon av legemiddel.

Graviditet

Ingen kliniske data om eksponerte graviditeter er tilgjengelig.

Studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet med Skysona er ikke blitt utført. Skysona skal ikke ved graviditet på grunn av kondisjonering (se pkt. 4.3). Det er ukjent om Skysona-tranduserte celler har muligheten til å bli overført in utero til et foster. Graviditet etter behandling bør diskuteres med den behandelende legen.

Det er ikke mulig med kimbaneoverføring av LVV som koder *ABCD1* cDNA for menneskelig ALDP etter behandling med Skysona. Sannsynligheten for at et avkom ville ha generelle somatiske uttrykk for lentiviral en vektor som koder *ABCD1* cDNA for menneskelig ALDP er derfor ansett å være ubetydelig.

Amming

Det er ukjent om Skysona skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er ikke undersøkt hvilke effekter Skysona har på barn som ammes av mødre som bruker Skysona.

Skysona skal ikke administreres til kvinner som ammer.

Fertilitet

Det finnes ingen data angående effekt av Skysona på fertilitet. Effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet har ikke blitt evaluert i studier på dyr.

Det finnes tilgjengelige data vedrørende risiko for sterilitet ved bruk av kondisjoneringslegemidler. Det er derfor anbefalt å vurdere kryopreservere sæd eller egg før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Skysona har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det må vurderes hvilken grad mobiliseringsmidler og kondisjoneringsmidler påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, eller å delta i aktiviteter slik som sykling eller stå på skateboard.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerheten til Skysona ble vurdert hos 51 pasienter med CALD i studie ALD-102, ALD-104 og LTF-304 (se pkt. 5.1). Den mest alvorlige bivirkningen relatert til behandling med Skysona er pancytopeni (3,9 %). På grunn av den lille pasientgruppen og størrelsen av kohorter gir ikke bivirkningene i tabellen nedenfor et fullstendig perspektiv på type og hyppighet av disse hendelsene. Informasjon i forbindelse med sikkerhetsendepunkter brukt i studiene blir gitt i pkt. 5.1.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRA systemorganklasse og etter frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$) og vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innen hver frekvensgruppering blir bivirkninger vist i rekkefølgen av minskende alvorlighetsgrad..

Tabell 1, 2, og 3 er lister over bivirkninger knyttet til henholdsvis mobilisering/afere, kondisjonering og Skysona, som oppleves av pasienter med CALD i kliniske studier med Skysona.

Tabell 1 Bivirkninger knyttet til mobilisering/afere

Organklasser (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, anemi

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	Hypomagnesemi
Nevrologiske sykdommer		Hodepine
Karsykdommer		Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast, kvalme, oral parestesi
Hud-og underhudssykdommer		Pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Skjelettsmerter, smerter i ekstremiteter
Undersøkelser		Hemoglobin redusert

Tabell 2 Bivirkninger knyttet til kondisjonering

Organklasser (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Pseudomonas bakteremi, bakteremi, streptokokkbakteremi, lungebetennelse, bakteriell infeksjon, infeksjon relatert til enheten, infeksjons enterokolitt, viral gastroenteritt, oral candidiasis, otitis media, faryngitt forårsaket av streptokokker, infeksjon med respiratorisk syncytial virus, rhinovirusinfeksjon, bihulebetennelse, hudinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon bakteriell, øvre luftveisinfeksjon forårsaket av virus, follikulitt, anal candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, lymfopeni	Lymfeknutesmerter
Endokrine sykdommer		Binyreinsuffisiens, uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi, hypomagnesemi, dårlig matlyst, hypofosfatemi	Hypoglykemi, væskeretensjon, hyponatremi
Psykiatriske lidelser		Aversion, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Sensorisk tap, tremor hyporefleksi
Øyesykdommer		Konjunktival blødning
Hjertesykdommer		Bradykardi, sinus takykardi, takykardi
Karsykdommer	Hypertensjon	Petekkier
Sykdommer i respirasjonsorganer, torax og mediastinum	Neseblødning	Hypoksi, takypné, hoste, orofaryngeale smerter, rhinorrhoa
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt, oppkast, diaré, abdominale smerter, forstoppelse, kvalme	Gastritt, gastrointestinal inflammasjon, analfissur, proktitt, anal pruritt, dyspepsi, orale smerter, proktalgi
Hud-og underhudssykdommer	Alopesi, hud-hyperpigmentering	Pustulært utslett, hudeksfoliering,

		dermatittbleie, legemiddelindusert hudutslett/erupsjon, tørr hud, hyperhidrose, kløe, utslett, makulopapulært utslett
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri, inkontinens, urininkontinens, dysuri, urinveissmerter
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Smerter i penis, skrotalt sår
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Ansiktsødem, mukosal betennelse, fatigue
Undersøkelser	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase	positiv test for okkult blod, positiv test adenovirus, økt internasjonale normalisert ratio, økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet, Redusert nivå av immoglobulin G i blodet, økte verdier av laktatdehydrogenase i blodet, økte nivåer av C-reaktivt protein, vekttap, vektøkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Allergisk transfusjonsreaksjon

Tabell 3 Bivirkninger knyttet til Skysona

Organklasser (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Viral cystitis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Pancytopeni
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematopoietisk rekonstituering

To alvorlige reaksjoner av pancytopeni oppstod hos to pasienter, med debut etter nøytrofil poding. Ingen av pasientene hadde forsinket hematopoietisk rekonstituering som krever langvarig støtte med blod og trombocyttransfusjoner samt vekstfaktorer (G-CSF og eltrombopag). En pasient hadde interkurrent parvovirus. Begge hendelser var pågående minst 18 måneder etter infusjon med Skysona.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Oppkast forekom hos to pasienter på infusjonsdagen, potensielt forbundet med kryopreserveringsmidlet. Premedisering kan brukes etter legens skjønn.

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 gjennom det nasjonale rapporteringssystemet opplistet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen data er tilgjengelige fra kliniske studier vedrørende overdosering av Skysona.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler for nervesystemet, ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Skysona legger til egnede kopier av *ABCD1* cDNA i pasientenes HSCer gjennom transduksjon av autologt CD34⁺ celler med Lenti-D LVV. Etter infusjon med Skysona, transdusert CD34⁺ HSCer podet i benmargen og differensiering i ulike celletyper, inkludert monocytter (CD14⁺) som går til hjernen hvor de antas å ytterligere skilles i makrofager og cerebral mikroglia som kan produsere funksjonell ALDP. Den funksjonelle ALDP kan da aktivere den lokale nedbrytingen av svært langkjedete fettsyrer (VLCFAs) i hjernen, som igjen kan stabilisere sykdommen ved å forhindre ytterligere inflammasjon og demyelinisering. Det er imidlertid ikke forventet at Skysona-behandling vil påvirke andre manifesteringer av ALD, inkludert adrenal insuffisiens. Virkning av Skysona-behandling på adrenomyeloneuropati har ikke blitt undersøkt. Etter en vellykket poding med genetisk modifiserte celler, forventes ekspresjon av ALDP til å være livslang.

Farmakodynamiske effekter

En måned etter Skysona-behandling produserte alle evaluerbare pasienter i studien ALD-102 (N = 25) ALDP i CD14⁺ perifere blodceller med en median (min., maks.) CD14⁺ ALDP+ på 29,50 % (8,20 %, 49,65 %) som viser at tidlig uttrykk for transgene. For pasienter med minst 6 måneder med oppfølging, CD14⁺ ALDP+-celler falt noe generelt etter Skysona-infusjonen og stabiliserte seg rundt måned 6. Pasientene hadde en måned 6 median (min, maks) CD14⁺ % ALDP+ på 22,20 % (2,0 %, 71,40 %) i Study ALD-102 (N=27).

Prosenten av ALDP+ celler holdt seg generelt stabilt i CD14⁺ perifere blodceller gjennom måned 24 med en median (min, maks) på 16,90 % (5,80 %, 44,60 %) i Study ALD-102 (N=26). Prosenten av CD14⁺ ALDP+-celler fortsatte å være stabilt ved siste oppfølging i måned 60, og viser langsiktig uttrykk av transgene ALDP som resultat av hematopoietiske stamceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og virkning av Skysona ble evaluert i en åpen, enkelt-arm studie hos pasienter med CALD (ALD-102; N=32) og sammenlignet virkning og sikkerhet av allo-HSCT hos pasienter med CALD i samtidig sammenlignende studie (ALD-103; N=59). Alle pasienter som fullførte studien eller sluttet studie ALD-102 ble bedt om å delta i en langsiktig oppfølging, LTF-304.

Innmelding i studie ALD-102 er komplett med 32 pasienter inkluderte og behandlete; 30 pasienter er evaluert for måned 24 primært effektendepunkt.

I tillegg er en andre åpen, enkelt-arm studie (ALD-104; N=19) pågående; ingen pasienter har nådd måned 24 vurderingstidspunktet og er derfor ikke inkludert i noen effektanalyser.

Mobilisering og aferese

Hver pasient fikk en median dose på 10 mikrog/kg av G-CSF i minimum 4 dager for å mobilisere stamcellene før aferese-proseduren.

I studie ALD-102 ble pasientene evaluert om morgenen etter bruk av den fjerde G-CSF-dosen. Hvis perifert blodtall CD34⁺ den morgenen var <50 cells/mikroL, ble en femte dose med G-CSF administrert og pleriksafor ble gitt i en dose på 0,24 mg/kg per kroppsvekt ca. 10 timer før neste dags aferesessamling. Pleriksafor kan gis daglig i opptil 4 dager. 11 av de 32 (34.4%) pasientene i studie ALD-102 fikk pleriksafor.

For alle pasientene var én syklus med mobilisering og aferese tilstrekkelig til å samle inn minimum antall CD34⁺ celler til å produsere Skysona.

Forbehandling ved kondisjonering

I studie ALD-102 fikk 32 pasienter farmakokinetisk-dosert busulfan sammen med cyklofosfamid før behandling med Skysona. Busulfan ble administrert med en anbefalt kumulative AUC av 17,000 til 21,000 mikromol*min/l over fire dagers kondisjonering. For pasienter på ≤ 12 kg, ble busulfan dosert til 1,1 mg/kg/dose IV Hver sjetten time og for pasienter på > 12 kg ble busulfan dosert til 0,8 mg/kg/dose IV hver sette time i 4 dager. Busulfan dosejusteringer ble foretatt etter behov, basert på farmakokinetisk overvåking. Pasienter fikk anti-anfall, anti-fungal, og antibiotisk profylakse i samsvar med institusjonens retningslinjer. Den anbefalte dosen av cyclofosfamid var 50 mg/kg/dag. Median (min, maks) gjennomsnittlig daglig busulfandose var på 3,5 (2,8 - 4,2) mg/kg/dag (N=31) og median (min, maks) anslått daglig gjennomsnitt AUC var 4729 (4039, 5041) mikromol*min/l/dag (N=31).

I studie ALD-104 fikk 19 pasienter farmakokinetisk-dosert busulfan sammen med fludarabin før behandling med Skysona.

Administrasjon av Skysona

Alle pasienter fikk Skysona som en intravenøs infusjon med en median (min, maks) celledose på 11,78 (5,0 - 38,2) x 10⁶ CD34⁺ celler/kg (N=51).

Etter administrasjon av Skysona

I studie ALD-102 fikk pasienter G-CSF med utprøvers diskresjon i henhold til sykehusets praksis etter behandling med Skysona. Av de 32 behandlede pasientene fikk 24 G-CSF etter behandling med Skysona.

I studie ALD-104 skulle pasientene få G-CSF fra dag 5 etter behandling med Skysona.

Studie ALD-102

Studie ALD-102 var en åpen, enkelt-arm, 24 måneders studie som inkluderte totalt 32 pasienter med CALD, behandlet med Skysona. I studien ALD-102, ble en tidlig CALD definert som en Loes-score på mellom 0,5 og 9 (inkludert), gadoliniumforsterkning på MR av demyeliniserende lesjoner, og en nevrologisk funksjonsscore (NFS) av ≤ 1, som indikerer begrensede endringer i nevrologisk funksjon. Pasienter ble ekskludert fra studie ALD-102 hvis de hadde et velvillig og tilgjengelig HLA-matchet søsken HSC donor. Median (min, maks) alder ved infusjon av Skysona var 6,0 (4, 14) år, 100 % av pasientene var menn, og 46,9 % var hvite/kaukasiske. Median (min, maks) i Loes-score var 2,00 (1,0 - 9,0). Av de 32 pasientene hadde 31 en NFS på 0 og hadde en NFS på 1 ved baseline. Alle pasienter som fullførte ALD-102 registrerte seg for langsiktig oppfølging i LTF-304 studien. Median (min, maks) oppfølgingstid var 38,59 (13,4, 82,7) måneder.

Det primære virkningsendepunktet var den andelen pasienter som ikke hadde noen av de 6 hovedfunksjonelle funksjonshemningene (MFD), var i live, ikke fikk en ny allo-HSCT- eller redningscelleadministrasjon, og hadde ikke trukket seg tilbake eller mistet oppfølging ved måned 24 (dvs. måned 24 MFD-fri overlevelse). De 6 MFD-ene er: tap av kommunikasjon, kortikal blindhet, slangemating, total inkontinens, rullestolavhengighet eller fullstendig tap av frivillig bevegelse.

En analyse ble utført etter 30 pasienter ble evaluert for det primære virkningsendepunktet, måned 24 MFD-fri overlevelse. 27 av 30 pasienter (90 %, 95 % KI: 73,5 - 97,9) oppnådde måned 24 MFD-fri overlevelse, med den nedre grensen av 95 % CI over klinisk relevant standard (måned 24 MFD-fri overlevelsesrate på 50 %) som angir at behandling med Skysona ga klinisk

betydningsfulle fordeler ved å bevare motorfunksjon og kommunikasjonsevne og forbedret overlevelse sammenlignet med ubehandlet pasienter i tidlig stadium av cerebral sykdom.

En samtidig komparator studie ble gjennomført med 59 pasienter med CALD behandlet med allo-HSCT (ALD-103 Sikkerhetsbefolkning). En delmengde på 27 pasienter (ALD-103 virkningspopulasjon) ble matchet med ALD-102-populasjonen for baseline Loes-score, tilstedeværelse av kontrastforsterkning og NFS-score. Denne populasjonen var videre delt inn i de som fikk en allo-HSCT fra en matchende søskendonator (N=10; ALD-103 virkningspopulasjon med MSD) og de som fikk en allo-HSCT fra en annen donorkilde, dvs., ikke en samsvarende søskendonator (N=17; ALD-103 virkningspopulasjon uten MSD).

MFD-fri overlevelse over tid og generell overlevelse ble analysert blant 32 pasienter i ALD-102 og sammenlignet med 17 pasienter behandlet med allo-HSCT i ALD-103 virkningspopulasjon (uten MSD), som beskrives i tabell 4 og figur 1 viste at Skysona reduserte risikoen av MFD, andre transplantasjon og/eller dødsfall med 82,2 % (tabell 4).

Skysona viste en varig virkning på MFD-fri overlevelse, med de fleste pasientene (26/27, 96,3 %) som registrerte seg for LTF-304 var i live og opprettholdt sin MFD-frie status gjennom sin siste oppfølging av studien, deriblant 14 pasienter med 5 eller flere års oppfølging. En pasient nektet videre oppfølging.

Tabell 4: Virkningsendepunkt

	ALD-102 Skysona- behandlet ^a (N=32)	ALD-103 allo-HSCR- virkningspopulasjo n ^b (N=27)	ALD-103 allo-HSCT- virkningspopulasjon ^c (uten MSD) (N=17)	ALD-103 allo-HSCT- virknings- populasjon ^d med MSD (N=10)
Del av MFD-fri overlevelse^e ved måned 24				
Evaluerbare pasienter ^f n (%) [95 % KI]	30 27 90,0 % [73,5, 97,9]	18 14 77,8 % [52,4, 93,6]	9 6 66,7 % [29,9, 92,5]	9 8 88,9 % [51,8, 99,7]
Antall pasienter med tilfeller ved måned 24^g				
n %	3 9,4 %	8 26,9 %	6 35,3 %	2 20,0 %
Antall overlevende pasienter ved måned 24^h				
n % [95 % CI]	31 96,6 % [77,9, 99,5]	22 86,2 % [62,6, 95,4]	14 86,3 % [54,7, 96,5]	8 88,9 % [43,3, 98,4]

^a inngangskriterier inkluderte forhøyede VLCFA-verdier, en Loes-score på mellom 0,5 og 9 (inkludert), gadoliniumforsterkning på MR av demyeliniserende lesjoner, NFS på ≤1 og ingen villig og tilgjengelig HLA-matchet søsken som HSC-donor

^b matchet til ALD-102-populasjonen for baseline Loes-score, tilstedeværelse av kontrastforsterkning, og NFS poengsum

^c matchet til ALD-102-populasjonen for baseline Loes-score, tilstedeværelse av kontrastforsterkning, og NFS resultat og ingen villig og tilgjengelig HLA-matched søsken som HSC donor

^d matchet til ALD-102-populasjonen for baseline Loes-score, tilstedeværelse av kontrastforsterkning, og NFS resultat og hadde en HLA-matchet søsken HSC donor

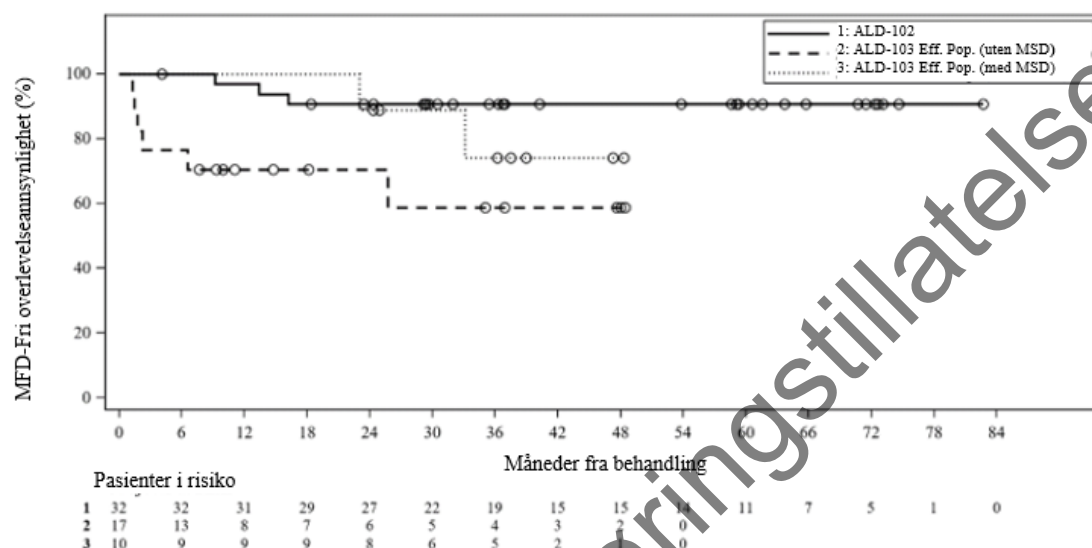
^e Primært virkningsendepunkt; andel av pasienter uten hendelser per måned 24, inkluderer død, MFD, redningscelleadministrasjon eller etterfølgende allo-HSCT

^f ALD-102 og ALD-103 måned 24 evaluerbare pasienter for MFS-fri overlevelse defineres som behandlede pasienter som hadde blitt fulgt i 24 måneder eller hadde fullført måned 24 -besøket, eller hadde avsluttet studiene (av en hvilken som helst grunn, inkludert død, men som ville ha blitt fulgt i 24 måneder hvis fremdeles i studien, på tidspunktet for datakuttet for disse analysene.

^a Tid-til-hendelse Kaplan-Meier-analyse: inkluderer dødsfall, MFD, redningscelleadministrasjon, eller etterfølgende allo-HSCT

^b Tid-til-hendelse Kaplan-Meier-analyse: inkluderer kun død
MSD = Matchet søsken donor.

Figur 1 Kaplan-Meier kurve av MFD-fri overlevelse mellom ALD-102 (Skysona-behandlet) og ALD-103 virkningspopulasjon (uten MSD) og med MSD



Den neurologiske funksjonsscoren (NFS) ble brukt som sekundært endepunkt for å evaluere 15 domener av neurologisk funksjon; den har en maksimal total score på 25. En score på mellom 0 angir ingen abnormalitet i de vurderte områdene av neurologisk funksjon. Ved baseline måtte pasientene har en NFS ≤ 1 . I ALD-102, opprettholdt 26 av 28 evaluerbare pasienter en NFS mindre enn eller lik 1 til måned 24, og 24 av de pasientene hadde ingen forskjell på sine NFS, som viser vedlikehold av neurologisk funksjon hos de fleste pasienter. Majoriteten av pasienter i ALD-102 opprettholdt kognitiv funksjon (OQ, inkludert ytelses-OQ-undersøkelser) innen det normale området (100 ± 15 poeng) med minimal nedgang og med stabilisering ved måned 24. En liten undergruppe av pasienter som hadde høyere Loes-score ved baseline hadde en tendens til å ha et mindre fordelaktig resultat.

Det primære sikkerhetsendepunktet, andelen av evaluerbare pasienter som opplevde enten akutt ($\geq$ Grad II) eller kronisk graft mot vertysykdom (GVHD) i ALD-102 vs. ALD 103 ved måned 24, 0 vs. 52 %

Andelen av alle pasienter som opplevde enten akutt ($\geq$ grad II) eller kronisk GVHD i ALD-102/ALD-104 vs. ALD-103 er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: Transplantat vs. vertssykdom

	Behandlet med Skysona		Allo-HSCT
	ALD-102	ALD-102/104	ALD-103
	(N = 32)	(N = 51)	Sikkerhetspopulasjon^a
			(N = 59)
Akutt ($\geq$ grad II) GVHD eller kronisk GVHD			
n	0	0	26
%	0 %	0 %	44,1%
[95 % CI]	[0,0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[31,2, 57,6]
Akutt ($\geq$ grad II) GVHD			
n	0	0	15
%	0%	0%	25,4%
[95 % CI]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[15,0, 38,4]
Kronisk GVHD			
n	0	0	14
%	0 %	0 %	23,7 %
[95 % CI]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[13,6, 36,6]

^a For sensurerte observasjoner i ALD-103 sikkerhetspopulasjon ble det antatt at ingen DVHD ble observert i noen kategori.

Nøytrofil poding ble overvåket som et sekundært endepunkt og ble definert som å oppnå 3 etterfølgende absolutte nøytrofilitall (ANC) ≥ 500 celler/mikroL innhentet fra forskjellige dager inntil dag 43 etter infusjon med Skysona. I nøytrofil poding oppstod på median (min, maks) dag 13 (11 - 41) etter infusjon med Skysona (se pkt. 4.4) (N=32, ALD-102; N=17, ALD-104) sammenlignet med dag 17(12, 36) i ALD-103 (N=53)/

Ingen primær eller sekundær nøytrofil podingssvikt ble observert i pasienter i ALD-102/ALD-104 (N=51), sammenlignet med 10/59 (16,9 %) pasienter i ALD-103.

Implementering av blodplater ble overvåket som et sekundært endepunkt og ble definert som å oppnå 3 påfølgende ikke-støttede blodplateantall på $\geq 20 \times 10^9$ celler/l oppnådd på forskjellige dager etter Skysona-infusjon, uten blodplateinfusjoner administrert i 7 dager umiddelbart før og i løpet av evalueringsperioden. I kliniske studier, forekom blodplatepoding på median (min, maks) blodplatepoding på dag 32,0 (14, 108) etter Skysona-infusjon (N=32, ALD-102; N=15, ALD-104) sammenlignet med dag 26 (13, 67) i ALD-103(N=47).

Ingen pasienter erfarte transplantasjon relatert dødelighet (TRM), et sekundært endepunkt, ved 100 dager eller 365 dager etter transplantasjon i ALD-102 og ALD-104. I motsetning opplevde 2/59 (3,4 %) pasienter TRM ved 100 dager og 8/59 (13,6 %) pasienter opplevde TRM ved 365 dager etter transplantasjon i ALD-103 sikkerhetspopulasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Skysona er et autologt genterapi-legemiddel som består av autologe celler som er genetisk modifiserte *ex vivo*. Karakteren til Skysona er slik at vanlige studier angående farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon ikke er anvendelige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført studier angående konvensjonell mutagenisitet, karsinogenisitet, reproduksjon- og utviklingstoksitet.

Farmakologien, toksikologien og gentoksisiteten av Lenti-D LVV brukt i produksjonen av Skysona ble evaluert *in vitro* og *in vivo*. I en *in vitro* immortaliseringsanalyse viste Lenti-D LVV-transduserte benmargsceller fra mus sterkt redusert mutagent potensial sammenlignet med positive kontrollvektorer. Integrasjonsstedeanalyse av pre-transplantasjon Lenti-D LVV-transdusert human

CD34⁺ HSCer viste den forventede selvinaktiverende LVV-integrasjonsprofilen, uten berikelse for innsetting i eller nær kreftrelaterte gener.

En sentralt GLP-kompatibel kombinert toksisitet, genotoksisitet og biodistribusjonsstudie av Lenti-D LVV-transduert mobilisert perifert CD34⁺ HSCer ble utført i myeloablerte immundefekte mus. Det var ingen tegn på toksisitet, gentoksisitet (innføringsmutagenese som resulterer i tumorframkallende mutasjoner) eller oncogenese (kreftfrembringende mekanismer) relatert til Lenti-D LVV integrasjon. Integrasjonsstedsanalyse av beinmargsceller etter transplantasjon viste ingen foretrukket integrering i nærheten av eller i kreftrelaterte gener. En ytterligere studie med Lenti-D LVV-transduerte humane CD34⁺ HSCer administrert til myeloablerte, immundefekt mus viste poding av mikroglia-celler fra human opprinnelse i hjernevev uten toksisitet eller tumorigenisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Cryostor CS5

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 fire timer ved romtemperatur (20 °C-25 °C)

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Lagre i dampfasen av flytende nitrogen ved ≤ -140 °C til det er klart for å tines og administreres.

Lagre infusjonsposen(e) i metallkassett(ene).

Skal ikke fryses ned igjen etter tining.
For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ca. 20 ml i en fluoro-etylenpropylen-infusjonspose(r) som hver er pakket i en gjennomsiktig pose i en metallkassett.

Skysona sendes fra produksjonsanlegget til infusjonssenterets lagringssted i en cryobeholder som kan inneholde flere metallkassetter beregnet for én enkelt pasient. Hver metallkassett inneholder én infusjonspose med Skysona. En lot med legemiddel kan være pakket i enten én eller to 20 ml poser, avhengig av det totale antall celler som er til stede. Flere partier kan administreres til pasienten som én enkel dose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Stråling kan føre til inaktivering av produktet.

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

- Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Skysona må ta nødvendige forholdsregler (bruk av hansker, verneklær og vernebriller) for å unngå en potensiell overføring av smittsomme sykdommer.

- Hold infusjonsposen(e) i metallet kassett(ene) og lagre i dampfasen av flytende nitrogen ved ≤ -140 °C til det er klart til tining og administrasjon.

Forberedelse for infusjon

- Fjern hver metallkassett fra flytende nitrogenlagring og fjern hver infusjonspose fra metallkassetten.
- Bekreft at Skysona er skrevet på infusjonsposen(e).
- Bekreft at pasientens identitet samsvarer med pasientens unike indentifiseringsinformasjon som står på Skysona infusjonsposen og på Lot-informasjonsarket. Skysona er kun tiltenkt for autolog bruk. Det skal ikke infuseres hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Forsikre deg om at du har riktig antall infusjonsposer og bekreft at hver infusjonspose er innenfor utløpsdatoen ved bruk av det tilhørende Lot-informasjonsarket.
- Hver infusjonspose skal kontrolleres for brudd på integritet før tining og infusjonen starter. Hvis en infusjonspose er kompromittert må du følge lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale og kontakte bluebird bio umiddelbart.

Tining

- Hvis mer enn én infusjonspose leveres, skal hver infusjonspose administreres fullstendig før du fortsetter å tine den neste infusjonsposen.
- Ikke prøv, modifier, bestråler eller fryse ned legemidlet om igjen.
- Tin opp Skytona ved 37 °C i et vannbad eller tørrbad. Tining av hver enkelt infusjonspose tar omtrent to til fire minutter. Legemidlet må ikke over-tines. Ikke la legemidlet være uten tilsyn og ikke senk infusjonsportene ned i vann hvis de tines i et vannbad.
- Etter tining må legemidlet blandes forsiktig ved å massere infusjonsposen til alt innhold er ensartet.

Administrasjon

- Eksponer den sterile porten på infusjonsposen ved å rive av den beskyttende pakningen som dekker posten.
- Få tilgang til legemidlets infusjonspose og infuser i henhold til stedets standardprosedyrer for administrasjon av celleterapiprodukter. Ikke bruk et in-line blodfilter eller en infusjonspumpe.
- Infuser Skysona så snart som mulig og oppbevar i ikke mer enn fire timer ved romtemperatur etter tining.
- Administrer hver Skysona infusjonspose via intravenøs infusjon over en periode på under 60 minutter.
- Skyll ut alt av Skysona som er igjen i infusjonsposen og eventuell tilhørende slangeføring med minst 50 ml av natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9 %) for injeksjon for å sikre at så mange celler som mulig blir infusert i pasienten.

Forholdsregler som bør tas for destruksjon av legemidlet

Ubrukt materiale og alt materiale som har vært i kontakt med Skysona (fast avfall og væskeavfall) skal håndteres og destrueres som potensielt smittefarlig avfall i henhold til lokale retningslinjer for humant avledet materiale.

Eksponering ved et uhell

- Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materialer skal følges i tilfelle av eksponering ved et uhell som kan inkludere rengjøring av den kontaminerte huden og fjerning av kontaminerte klær. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Skysona må bli dekontaminert med egnet desinfeksjonsmiddel.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1563/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) 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(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse på tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
TYSKLAND

Navn og adresse på tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
TYSKLAND

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, 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).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

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;
- 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 Skysona i hver medlemsstat, må innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) være enig i innholdet og formatet i utdanningsmaterialet, inkludert kommunikasjonsmedier,

distribusjonsmodaliteter og eventuelt andre aspekter av programmet, med den nasjonale kompetente myndigheten (NCA).

Det pedagogiske materialet er rettet mot å gi ytterligere informasjon om bruk av Skysona.

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

- Opplæringsmateriale for leger (veiledning)
- Pasientinformasjonspakke

Opplæringsmaterialet for leger skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell
- Veiledning for håndtering og administrasjonsmetode
- **Informasjonsbrosjyren til helsepersonell** skal inneholde følgende hovedelementer:
 - Advarsler og forsiktighetsregler av mobiliseringsmidler og kondisjoneringmidler må vurderes.
 - Behandling med Skysona ble forbundet i kliniske studier med langvarige cytopeni/pancytopeni. Ingen korrelasjon ble observert mellom langvarige cytopeni/pancytopeni og hendelser av alvorlige bivirkninger med blødning eller infeksjon. Blodtelling skal sjekkes etter infusjon med Skysona og pasienter skal overvåkes for blødningshendelser og infeksjoner.
 - Behandling med Skysona er forbundet med den potensielle risikoen for insertional onkogenese (f.eks. myelodysplasi, leukemi, lymfom). Alle pasienter må informeres om tegn på myelodysplasi, leukemi eller lymfom og bli instruert om å oppsøke legehjelp umiddelbart dersom slike tegn er til stede. Alle pasienter skal få minst årlig overvåking inkludert fullstendig blodtelling for myelodysplasi, leukemi eller lymfom.
 - En negativ serologisk test for HIV er nødvendig for å sikre aksept av aferesemateriale for Skysona-produksjon.
 - Den potensielle risikoen for mangel eller tap av respons på genterapi kan føre til at tegn og symptomer på sykdommen kommer tilbake.
 - Behandling med Skysona er forbundet med en kortsiktig potensiell risiko for nøytrofil podingsvikt, som skal håndteres ved administrering av redningsceller
 - Behandling med Skysona er forbundet med en potensiell risiko for blodplatepodingsvikt som kan kreve støttende behandling.
 - Behovet for å forklare og for å sikre at pasientene forstår:
 - mulige risikoer av behandling med Skysona
 - tegn og symptomer på blødning og infeksjon og hva som kan gjøres
 - tegn på myelodysplasi, leukemi og lymfom og hva som kan gjøres
 - viktigheten av årlige kontroller, og minst årlige fullstendige blodtelling
 - innhold av veiledningen for pasient/forelder/omsorgsperson
 - behovet for å ha med seg pasientens varslingskort og vise det til alt helsepersonell
 - i å delta i Registerstudien REG-502.
 - Registerets omfang Studie REG-502 og hvordan pasienter registreres.
- **Veiledning om håndtering og administrasjonsmåte for helsepersonell** bør inneholde følgende nøkkelementer:
 - Informasjon om mottak og lagring av Skysona og hvordan du sjekker Skysona før administrering.
 - Informasjon om opptining og administrasjon av Skysona.
 - Informasjon om verneutstyr og behandling av søl.

Pasientenes informasjonspakke bør inneholde:

- Pakningsvedlegg

- En veiledning for pasient/forelder/omsorgsperson
- Et pasientkort
- **Veiledningen for pasient/forelder/omsorgsperson** bør inneholde følgende hovedelementer:
 - Behandling med Skysona er forbundet med risiko for langvarige cytopenier/pansytopeni som kan føre til en økt sjanse for infeksjon og/eller blødning. Tegn og symptomer på blødning og behovet for å kontakte legen.
 - Behandling med Skysona er forbundet med en mulig risiko for malignitet(f.eks. myelodysplasi, leukemi eller lymfom).Tegn på myelodysplasi, leukemi eller lymfom og behovet for å innhente akutt medisinsk hjelp hvis slike tegn er til stede.
 - Viktigheten av årlig kontroll og minst årlig fullstendige blodtelling.
 - Pasientvarslingskort og behovet for å bære det videre på personen og fortelle enhver behandlende HCP (helsepersonell) at de ble behandlet med Skysona.
 - Behandling med Skysona er forbundet med en mulig risiko for blodplatepodingsvikt som kan kreve behandling.
 - De potensielle risikoene av mangel eller tap av reaksjon på genterapi kan føre til retur av tegn og symptomer på cerebral adrenoleukodystrofi.
 - Påmelding til registerstudien REG-502.
- **Pasientvarselkortet** bør inneholde følgende hovedelementer:
 - Informasjon om risikoen for langvarige cytopenier/pansytopeni og muligheten for infeksjon og/eller blødningshendelser.
 - En erklæring om at pasienten ble behandlet med genterapi og skal ikke donere blod, organer, vev, eller celler.
 - En erklæring om at pasienten ble behandlet med Skysona, inkludert lot-nummer og behandlingsdato.
 - Detaljer om rapportering av bivirkningshendelser.
 - Informasjon om muligheten for falske positive resultater av visse kommersielle HIV-prøver på grunn av Skysona.
 - Erklæring om viktigheten av årlige kontroller og minst årlige fullstendige blodtelling.
 - Kontaktopplysninger der pasienten eller helsepersonell kan motta mer informasjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at det i hver medlemsstat der Skysona markedsføres, foreligger et system med sikte på å kontrollere distribusjon til Skysona som et rutinemessig risikominimeringstiltak. Følgende forutsetninger må være oppfylt før produktet er foreskrevet, produsert, utlevert og brukt:

- Skysona vil kun være tilgjengelig gjennom bluebird biokvalifiserte behandlingssentre (QTCer) som har demonstrerbare prosedyrer og en kvalitetsavtale for å sikre sporbarhet av pasientens celler og produsert legemiddel mellom behandlende sykehus og produksjonssted. Sporbarhetssystemet, dvs. tjenesteportalen, vil bli initiert før afereseinnsamling av donorceller med et sett med verifiseringsnumre spesifikke for den individuelle pasienten. Disse numrene vil bli dokumentert av QTC i stedsregistrene og pasientens sykejournaler. I tillegg vil alle identifiseringsnumre bli dokumentert og sporet av bluebird bio og legemiddelprodusenten i registre som følger med de autogene cellene og systemene brukt til å spore arbeidsflyten.
- Kvalifiseringsprosessen til behandlingssenteret inkluderer påbudt opplæring av sykehusets helsepersonell, inkludert bestilling, administrasjon og håndtering av Skysona samt dets Preparatomtale (SmPC). Prosessen med å registrere pasienter for behandling med Skysona vil bli støttet av tjenesteportalen og inkluderer et utvalg av indikasjoner ifølge SmPC eller «annen bruk» som vil varsle om tiltenkt off-label bruk. I tilfelle «annen bruk» har blitt valgt i tjenesteportalen til systemet, vil bestillingsprosessen bli stoppet og konsultasjon med bluebird bio-teamet for medisinske saker initiert, for å minske risikoen for off-label bruk.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

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

Beskrivelse	Forfallsdato
Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring (PASS): For å ytterligere karakterisere og kontekstualisere den langsiktige sikkerheten og virkningen til Skysona hos pasienter med cerebral adrenoleukodystrofi (CALD), bør innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene av en prospektiv observasjonsregisterstudie (REG-502) av pasienter med CALD som er behandlet med Skysona eller allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (allo-HSCT) i henhold til en avtalt protokoll (Stargazer).	Delrapporter til å sendes inn i henhold til RMP. Endelig rapport: 2042
For å evaluere den langsiktige effekten og sikkerheten av Skysona hos pasienter med cerebral adrenoleukodystrofi (CALD), bør innehaver av markedsføringstillatelsen levere endelige resultater av studie LTF-304.	Interimrapporter skal sendes inn i henhold til RMP. Endelig rapport: 2037

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASSJE
METALL KASSETTENS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Skysona $2-30 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
elivaldogen autotemcel (CD34⁺-celler som koder for *ABCD1*-gen)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En autolog CD34⁺ celleberiket populasjon som inneholder hematopoietiske stamceller transduert med lentiviral vektor som koder *ABCD1* komplementær deoksyribonukleinsyre for humant adrenoleukodystrofi-protein (ALDP).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også Cryostor CS5 (inneholder natrium).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

Ca. 20 ml

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Lagre i dampfasen av flytende nitrogen ved ≤ -140 °C til det er klart for å tines og administreres. Hold infusjonsposen(e) i metallkassett(ene). Etter tining skal de ikke fryses på nytt. Holdbarhet etter tining: maksimalt 4 timer ved romtemperatur (20 °C–25 °C)

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

Legemidlet inneholder menneskeblodceller. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale må avhendes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av menneskelig avledet avfallsmateriale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Nederland
Tlf.: +31 (0) 303 100 450
e-post: medinfo@bluebirdbio.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1563/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Etternavn:
Fornavn:
Fødselsdato:
Pasient-ID:
DIN:
Lot:
COI-ID:
Pose-ID:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**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.

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER INFUSJONSPOSE
--

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Skysona $2-30 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
elivaldogen autotemcel (CD 34⁺ -celler som koder for ABCD1
1--gen)
For intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:
Holdbarhet etter tining: maksimalt 4 timer ved romtemperatur (20 °C–25 °C)

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Etternavn
Fornavn:
Fødselsdato:
Pasient-ID:
DIN:
Lot:
COI-ID:
Pose-ID:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Ca. 20 ml av celledispersjon per pose.

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

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ LOT-INFORMASJONSARKET ER INKLUDERT I HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Skysona 2-30 × 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
elivaldogen autotemcel (CD34⁺ celler som koder for *ABCD1*-gen)
For intravenøs bruk.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Skysona er en autolog CD34⁺ celleberiket populasjon som inneholder hematopoietiske stamceller transduert med lentiviral vektor som koder *ABCD1* komplementær deoksyribonukleinsyre for humant adrenoleukodystrofi-protein (ALDP).

3. DONASJONS- OG PRODUKTKODER

PASIENTINFORMASJON

Navn (etternavn, fornavn):
Fødselsdato (DD/MM/ÅÅÅÅ):
Vekt ved første innsamling (kg):
Pasient-ID:

4. PRODUKSJONSNUMMER, INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER OG UTLØPSDATO

INFORMASJON OM LEVERTE LOT

Følgende Lot ble produsert og inkludert i forsendelsen:

Lot-nummer/ COI-ID	DIN (Vis alle samlinger)	Antall infusjon sposer Poser	Pose-ID (Skriv ned hver infusjonspo se)	Styrke (× 10 ⁶ celler/ml)	CD34+ celler (× 10 ⁶ CD34+ celler)	Utløpsdato (DD/MM/Å ÅÅÅ)

5. LEGEMIDLETS DOSE

Totalt antall infusjonsposer: __

Dose: {N.N} × 10⁶ CD34⁺ celler/kg

Den anbefalte dosen av Skysona er 5,0 × 10⁶ CD34⁺ celler/kg. I kliniske studier har doser på opptil 38,2 × 10⁶ CD34⁺ celler/kg blitt administrert.

6. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

TA VARE PÅ DETTE DOKUMENTET OG HA DET TILGJENGELIG VED TIDSPUNKTET FOR SKYSONA INFUSJON.

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til autolog bruk.

7. OPPBEVARINGSBETINGELSER

INSTRUKSJONER FOR LAGRING OG BRUK

Lagre i dampfasen av flytende nitrogen ved ≤ -140 °C til det er klart for å tines og administreres. Hold infusjonsposen(e) i metallkassett(ene).

Holdbarhet etter tining: maksimalt 4 timer ved romtemperatur (20 °C–5 °C)

Etter tining skal de ikke fryses på nytt.

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

Legemidlet inneholder menneskeblodceller. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale må avhendes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra menneskelig avledet materiale.

9. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE OG NUMMER

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Nederland
e-post: medinfo@bluebirdbio.com

10. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1563/001

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten eller omsorgspersonen

Skysona 2-30 × 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

elivaldogen autotemcel (autologe CD34⁺ celler som koder for ABCD1 gen)

▼ 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 nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du/barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør legen eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen eller sykepleier vil gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon om behandlingen med Skysona. Les det grundig og følg instruksjonene i det.
- Ha pasientvarslingskortet med deg til enhver tid og vis det alltid til enhver lege eller sykepleier når du ser dem eller hvis du går på sykehuset,

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Skysona er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt gis Skysona
3. Hvordan Skysona lages og gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan oppbevares Skysona
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Skysona er og hva det brukes mot

Skysona brukes til å behandle en alvorlig genetisk sykdom som kalles cerebral adrenoleukodystrofi (CALD) hos barn og ungdom yngre enn 18 år.

Personer med CALD har en endring i genet som lager et protein som kalles adrenoleukodystrofi protein (ALDP). Personer med CALD kan enten ikke lage dette proteinet i kroppen eller har et protein som ikke fungerer riktig. Dette fører til opphopning av svært langkjedete fettsyrer i kroppen, spesielt i hjernen. Disse fettsyrene forårsaker alvorlig skade på hjerneceller. Hvis dette ikke behandles, vil denne skaden føre til problemer med syn, hørsel, tale, gange og/eller tenking, og vil sannsynligvis føre til død.

Skysona er en type legemiddel kalt genterapi. Det er laget spesielt for hver enkelt pasient, ved hjelp av pasientens egne blodstamceller.

Celler kalt stamceller blir samlet inn fra blodet til pasienten. De blir deretter modifisert i et laboratorium for å sette inn et fungerende gen for å lage ALDP. Når du/barnet blir gitt Skysona som er laget av disse modifiserte cellene, vil cellene begynne å lage ALDP som så vil bryte ned de svært langkjedete fettsyrene. Det forventes at dette vil gjøre at sykdommen utvikler seg saktere.

Skysona blir gitt med et drypp inn i en blodåre (intravenøst). For mer informasjon om hva som skjer før og etter behandling, se avsnitt 3 Hvordan Skysona lages og gis.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt gis Skysona

Du eller barnet må ikke gis Skysona dersom du eller barnet:

- er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- er allergisk mot virkestoff(ene) eller noen av innholdsstoffene i de legemidlene barnet vil bli gitt før behandling med Skysona (se avsnitt 3)

Advarsler og forsiktighetsregler

- Informasjon om cellebaserte legemidler, slik som Skysona, må oppbevares på sykehuset i 30 år. Informasjonen oppbevart vil være ditt eller barnets navn og partinummeret for Skysona mottatt.
- Skysona blir laget av dine eller barnet sine egne stamceller og skal bare gis til deg eller barnet ditt.
- Et av innholdsstoffene i Skysona er dimetylsulfoksyd (DMSO) og kan forårsake en allergisk reaksjon, så legen eller sykepleieren bør være på vakt under og etter infusjonen for eventuelle tegn eller symptomer på en reaksjon.

Før behandlingen med Skysona vil legen

- sjekke nyrene og leveren
- sjekke for humant immunsviktvirus (hiv)
- diskutere mulige virkninger av kondisjoneringslegemidlet på fertilitet (se nedenunder under «fertilitet hos menn og kvinner»).
- forberede høsting av stamceller (mobilisering) og så klargjøre cellene fra din/barnets benmarg for at Skysona skal bli gitt (kondisjonering) For mer informasjon om dette, inkludert mulige bivirkninger av legemidlene som brukes, se pkt. 3 og 4.

Etter behandlingen med Skysona

- Blodtelling kan forbli lave i mer enn 2 måneder etter kondisjonering og behandling med Skysona. I løpet av denne tiden kan det være en risiko for blødning og infeksjon. Legen vil overvåke dette ved å ta blodprøver og vil fortelle deg når dine/barnets blodtelling har igjen har oppnådd trygge nivåer
- Dersom du trenger en blodoverføring innen de første 3 måneder etter at du har fått Skysona, skal blodproduktene bestråles. Dette vil redusere nivåene av de hvite blodcellene, kalt lymfocytter, og minske risikoen for at du/barnet ditt får en reaksjon på blodoverføringen
- Etter behandling med Skysona, vil du ikke i fremtiden kunne gi blod, organer, vev eller celler. Dette er fordi Skysona er et genterapeutisk legemiddel.
- Å inkludere et nytt gen inn i stamcellene kan teoretisk forårsake blodkreft (myelodysplasi, leukemi og lymfom). Etter behandlingen vil legen overvåke deg minimum årlig inkludert en blodprøve. Legen vil sjekke for tegn på kreft i blodet. Dette vil foregå i minimum 15 år. Kontakt legen hvis du har feber, er mer trøtt enn vanlig, går ned i vekt uten at du forsøker eller hvis du ofte blør neseblod, har blødninger eller blåmerker.
- Skysona klargjøres ved å bruke deler av hivvirus som er blitt endret slik at de ikke kan forårsake hiv-infeksjon. Viruset brukes til å sette inn et fungerende gen i barnets blodstamceller.
- Selv om dette legemidlet ikke vil gi deg en hiv-infeksjon, kan det å ha Skysona i blodet føre til et falskt positivt hiv-testresultat fordi noen hiv-tester gjenkjenner et stykke hiv som brukes til å lage Skysona. Hvis du eller barnet tester positivt for hiv etter behandling, kontakt legen eller sykepleier.

Når behandling med Skysona ikke kan fullføres eller feiler

Før du eller barnet ditt får Skysona vil dere få kondisjoneringslegemiddel for å fjerne celler fra den eksisterende benmargen.

Hvis Skysona ikke kan gis etter at du har fått kondisjoneringslegemidlet eller hvis de modifiserte stamcellene ikke slår rot (poding) i kroppen, kan legen gi en infusjon av dine egne originale blodstamceller som ble samlet inn og lagret før behandlingen startet (se også avsnitt 3, Hvordan Skysona lages og gis). Hvis barnet ditt får de opprinnelige cellene tilbake, vil det ikke gi noen behandlingsfordel.

Andre legemidler og Skysona

Snakk med lege dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Barnet bør ikke ta noen legemidler mot hiv-infeksjon eller hydroksyurea fra minst én måned før barnet får mobiliseringslegemidlet (se også pkt. 3, Hvordan Skysona lages og gis). Ved behov for å ta slike legemidler, vil prosedyren bli utsatt.

Det anbefales ikke at **levende vaksiner** blir gitt fra minst 6 uker før kondisjoneringslegemidlet gis for å forberede for behandling med Skysona, og heller ikke etter behandling mens immunsystemet (kroppens forsvarssystem) kommer seg.

Snakk med legen hvis det er behov for å ta eventuelle vaksiner.

Prevensjon, graviditet, amming og fertilitet

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide og menn som er i stand til å unnfange et barn, må bruke sikker prevensjon før innsamling av blodstamceller og fortsette i minst seks måneder etter at de har fått Skysona. Sikker prevensjon inkluderer prevensjonsmiddel plassert i livmoren eller en kombinasjon av orale prevensjonsmiddel (p-piller) og kondomer. Les også pakningsvedlegget for kondisjoneringslegemidlet for informasjon angående prevensjon.

Graviditet

Skysona må ikke gis under graviditet på grunn av kondisjoneringslegemidlet.

Kvinner som kan bli gravide må bekrefte med en graviditetstest at de ikke er gravide, før de starter mobilisering, før de blir gitt kondisjoneringslegemiddel og før Skysona-behandling. Dersom en kvinne blir gravid etter behandling med Skysona, skal hun kontakte behandlende lege.

Genet som er tilført fra Skysona vil ikke bli overført til fosteret ved tilfelle av graviditet. Det ufødte barnet risikerer fortsatt å arve det opprinnelige *ABCD1*-genet som når det er fraværende eller ikke virker kan forårsake adrenoleukodystrofi.

Amming

Skysona skal ikke gis ved amming. Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Skysona kan skilles ut i morsmelk.

Fertilitet hos menn og kvinner.

Det kan også være mulig at du ikke lenger kan bli gravid eller bli far for et barn etter å ha tatt et kondisjoneringslegemiddel. Hvis du er bekymret, må du rådføre deg med lege før behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Skysona har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid kan mobiliserings- og kondisjoneringslegemidler forårsake svimmelhet og tretthet. Du eller barnet ditt skal unngå aktiviteter som krever balanse (for eksempel sykling eller skateboarding) og kjøring eller bruk av maskiner hvis du eller barnet ditt føler seg svimmel, trøtt eller uvel.

Skysona inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 391–1564 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 20–78 % av det anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Skysona lages og gis

Ca. 2 måneder før behandling med Skysona skal du eller barnet ditt bli gitt et legemiddel for å bidra til at blodstamceller fra benmargen beveger seg inn i blodet (mobilisering). Blodstamcellene kan deretter samles inn fra en maskin som skiller blodkomponenter fra hverandre (aferesemaskin). Det kan ta mer enn én økt å samle nok blodstamceller for å både lage Skysona og samle inn det som lagres som erstatningsceller hvis Skysona ikke kan gis eller ikke fungerer.

Hvordan du eller barnet blir gitt Skysona

Skysona gis som et drypp (infusjon) i en blodåre (vene). Dette gis ofte gjennom et sentralt venekateter. Det kan bare gis i et sykehus som er spesialisert på og av leger med erfaring med behandling av pasienter med CALD, transplantering av benmarg og i bruk av genterapilegemidler. Skysona er en engangsbehandling. Den vil ikke bli gitt igjen. Dersom Skysona ikke virker, vil du komme tilbake til behandlingssentret og du vil få en transfusjon av dine opprinnelige erstatningsstamceller. Disse cellene inneholder ikke legemidlet og derfor blir din CALD ikke behandlet.

Når	Hva gjøres	Hvorfor
Ca. to måneder før infusjon med Skysona	Mobiliserende legemiddel blir gitt	For at blodstamceller skal frigis fra barnets/din benmarg og inn i blodet.
Ca. to måneder før infusjon med Skysona	Blodstamceller samles	Å produsere Skysona og for å samle inn det som lagres som erstatningsstamceller, hvis nødvendig.
Minst seks dager før infusjon med Skysona	Kondisjoneringslegemiddel blir gitt på sykehus.	Å forberede benmargen for behandling, ved å ødelegge celler i benmargen, slik at de blir erstattet med de modifiserte cellene i Skysona.
Start av behandling med Skysona	Skysona gis som et drypp (infusjon) i en blodåre. Dette vil være på sykehus og hver infusjonspose vil ta under 60 minutter. Antall poser vil variere fra pasient til pasient.	Blodstamceller som inneholder ALDP-genet vil bli satt inn i benmargen din.
Etter infusjon med Skysona	Du eller barnet ditt vil sannsynligvis ligge på sykehus i ca. 3-6 uker	For at du eller barnet skal komme seg og for å bli overvåket helt til legen er tilfreds og mener at det er trygt å forlate sykehuset.

4. Mulige bivirkninger

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

Noen bivirkninger er relatert til mobiliseringslegemidlet og innsamling av blodstamceller eller til kondisjoneringslegemidlet som brukes til å klargjøre benmargen for behandling med Skysona. Du bør diskutere mulige bivirkninger relatert til mobiliseringslegemidlene og konsisjoneringslegemidlet med legen. Du bør også lese pakningsvedlegget for disse legemidlene.

Ta kontakt med lege eller sykepleier øyeblikkelig hvis du eller barnet får noen av følgende bivirkninger etter å ha fått behandlingen. Dette skjer vanligvis i løpet av de første dagene til flere uker etter at du får behandlingen, men kan også utvikles senere.

Mobilisering og innsamling av blodstamceller

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

- lavt nivå av kalium målt ved blodprøve

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

- lavt nivå av blodplater som kan føre til blødning
- lavt nivå av røde blodceller som kan føre til fatigue (tretthet)
- lavt nivå av magnesium, målt ved blodprøve
- hodepine
- høyt blodtrykk
- føle seg uvel (kvalme), oppkast
- prikkende følelse i munnen
- kløende hud
- smerter i skjelett, armer og ben

Kondisjoneringslegemiddel

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

- lavt nivå av hvite blodceller, noen ganger med feber som kan føre til en infeksjon
- lavt nivå av røde blodceller som kan føre til fatigue (tretthet)
- lavt blodplatenivå som kan føre til blødning
- feber
- sårhet i munnen
- neseblødninger
- blodprøver som viser reduksjon av magnesium, kalium eller fosfat økning av leverenzymer i blodet
- hodepine
- nedsatt appetitt
- magesmerter, forstoppelse, diaré
- føle seg uvel (kvalme), oppkast
- unormalt håravfall eller fortynning
- mørke flekker på huden
- høyt blodtrykk

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

- forskjellige typer infeksjoner i forskjellige deler av kroppen som kan forårsakes av virus, bakterier eller sopp. Disse kan inkludere infeksjon i blodet eller venøs kateterinfeksjoner, infeksjon i mage-tarmsystemet, ørebetennelse, trøske, anal soppinfeksjon i endetarmsåpningen, luftveisinfeksjon. Disse kan forårsake symptomer slik som å føle seg varm (feber), kald eller svett, hoste, diaré og oppkast.
- nedsatt funksjon av binyrene som kan føre til et lavt blodtrykk som kan være farlig
- lavt nivå av oksygen i blodet målt av en monitor
- høyt nivå av antidiuretiske hormoner som kan føre til opphopning av vann i kroppen
- infeksjon i fordøyelseskanalen (som strekker seg fra munnen til anus)
- liten rift i hinnen i endetarmsåpningen (anal fissur), irritasjon eller kløe i endetarmsåpningen
- blod i avføring, flekker på huden fra blødning under huden, blødning i øye, det tar lengre tid før blodet koagulerer
- mageirritasjon
- urininkontinens, blod i urinen, ubehag ved vannlating, smerter i urinrør
- sår hals, smerter i munnen, endetarmen, penis, lymfeknuter
- sakte eller rask puls
- rask pust
- overdreven svetting
- blodprøve som viser nedgang i antistoffer
- blodprøve som viser nedgang i natrium, blodprøve som viser økning i alkalinfosfatase, laktat dehydrogenase

- lavt blodsukker
- hoste
- rennende nese
- nummenhet i ben
- tørr, flassing eller kløe i huden utslett, bleieutslett, sår på pungen
- ufrivillig skjelvninger (tremor)
- reduksjon i reflekser
- allergisk reaksjon på blodplatetransfusjon
- misliker å svelge legemiddel
- hevelse i ansikt eller kropp (ødem)
- tretthet, søvnvansker
- vektøkning eller -reduksjon

Skysona

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

- lavt nivå av hvite blodceller som kan føre til en infeksjon
- lavt nivå av røde blodceller som kan føre til tretthet (fatigue)
- lavt nivå av blodplater som kan føre til blødning
- virusinfeksjon i blære. Dette kan føre til symptomer slik som å føle seg varm (feber), kald eller svett, blod i urinen, smerter i nedre del av magen og hos små barn også oppkast
- oppkast

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du eller 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 oppbevares Skysona

Denne informasjonen er kun beregnet for helsepersonell

Denne informasjonen deles kun for at pasienten skal være klar over den.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Lagres ved eller under -140 °C i opptil seks måneder.

Oppbevar infusjonsposen(e) i metallkassetten(e).

Skal ikke fryses etter tining.

Ikke tin legemidlet før det er klart til å brukes. Etter tining, oppbevar ved romtemperatur (20 °C-25 °C) og bruk innen fire timer.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Skysona

- Virkestoffet i Skysona består av barnets eget blodstamceller som inneholder funksjonelle kopier av ALDP-genet. Konsentrasjonen per pose er $2\text{-}30 \times 10^6$ (blodstamceller) per milliliter.

- Det andre innholdsstoffet er en løsning som brukes til å bevare frosne celler. Se pkt. 2, Skysona inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte blodceller fra menneske.

Hvordan Skysona ser ut og innholdet i pakningen

Skysona er en fargeløs til hvit til rød dispersjon av celler inkludert sjatteringer av hvitt eller rosa, lys gul, eller oransje. Legemidlet leveres i én eller flere klare infusjonsposer, hver er individuelt pakket i en gjennomsiktig pose i en lukket metallbeholder. Skysona kan være pakket i en eller flere 20 ml poser avhengig av det totale antall celler som er til stede. Én eller flere poser kan gis for å oppnå den fullstendige dosen .

Pasientens navn og fødselsdato, samt kodet informasjon som identifiserer deg eller barnet ditt som pasient, skrives ut på hver infusjonspose og hver metallbeholder.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Nederland

medinfo@bluebirdbio.com

Tilvirker

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

Tel: +49 (0) 893 803 7456 (0800 181 0702)

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

Tel: +39 029 475 9755 (0800 728 026)

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.

Τηλ: +30 21 0300 5938

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

France

bluebird bio (France) SAS

Tél: +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510)

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, United Kingdom (Northern Ireland , Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Tlf/Tηλ/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

Tel: +44 (0) 207 660 0754
(0800 069 8046)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ }>.

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

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

- Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Skysona skal ta egnede forholdsregler (bruke hansker, verneklær og øyevern) for å unngå mulig overføring av smittsomme sykdommer.
- Oppbevar infusjonsposen(e) i metallkassetten(e) og lagre i dampfasen av flytende nitrogen ved $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$ til det er klart for tining og administrering.

Forberedelse for infusjon

- Skysona sendes fra produksjonsanlegget til infusjonssenterets lagringssted i en cryobeholder som kan inneholde flere metallkassetter beregnet for én enkelt pasient. Hver metallkassett inneholder én infusjonspose med Skysona. En pasient kan ha flere infusjonsposer.
- Fjern hver metallkassett fra flytende nitrogenlagring og ta ut hver infusjonspose fra metallkassetten.
- Bekreft at Skysona står skrevet på infusjonsposen(e).
- Bekreft at pasientens identitet samsvarer med pasientens unike indentifiseringsinformasjon som står skrevet på Skysona infusjonsposen(e) og på den batchspesifikke dokumentasjonen. Skysona er kun til autolog bruk. Ikke infuser Skysona hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Vær sikker på at du har et riktig antall infusjonsposer og bekreft at hver infusjonspose er innenfor utløpsdatoen ved bruk av det tilhørende batchspesifikke dokumentasjonen.
- Hver infusjonspose skal inspiseres for eventuelle brudd på integritet før tining og infusjon. Hvis en infusjonspose er kompromittert må du følge lokale retningslinjer for håndtering av avfall av humant avledet materiale og kontakte bluebird bio umiddelbart.

Tining av Skysona

- Hvis det er gitt mer enn én infusjonspose, må hver infusjonspose tines og administreres før tining av neste infusjonspose startes.
- Ikke ta ut prøver, endre, bestråle eller fryse legemidlet ned igjen
- Tines ved $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ i et vannbad eller tørrbad. Tining av hver infusjonspose tar ca. 2 til 4 minutter.,
- Legemidlet må ikke over-tines. Ikke la legemidlet være uten tilsyn og ikke senk infusjonsportene ned i vann i et vannbad.
- Etter tining må legemidlet blandes forsiktig ved å massere infusjonsposen til alt innhold er ensartet.

Administrering

- Eksponer den sterile porten på infusjonsposen ved å rive av den beskyttende innpakningen som dekker porten.
- Få tilgang til legemiddelinfusjonsposen og infuser i henhold til stedets standardprosedyrer for administrasjon av celleterapi legemidler. Ikke bruk et in-line blodfilter eller en infusjonspumpe.
- Infuser Skysona så snart som mulig og ikke oppbevar mer enn fire timer ved romtemperatur ($20\text{ til }25\text{ }^{\circ}\text{C}$) etter tining.

- Administrer hver infusjonspose med Skysona via intravenøs infusjon over en periode på under 60 minutter.
- Skyll ut alt av Skysona som er igjen i infusjonsposen og eventuelle tilhørende slanger med minst 50 ml natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9 %) for injeksjon for å sikre at så mange celler som mulig blir infundert i pasienten.

Forholdsregler som skal tas for avhendingen av legemidlet

Ubrukt legemiddel og alt materiale som har vært i kontakt med Skysona (både fast avfall og væskeavfall) skal håndteres og destrueres som potensielt smittefarlig avfall i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av humant avledede materiale.

Eksponering ved et uhell

I tilfelle av eksponering ved et uhell skal lokale retningslinjer for håndtering av humant avledede materialer skal følges, som kan inkludere rengjøring av den kontaminerte huden og fjerning av kontaminerte klær. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Skysona må dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Utgått markedsføringstillatelse