

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmeldy 2–10 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) to produkt na bazie populacji komórek wzbogaconej w genetycznie zmodyfikowane autologiczne komórki CD34⁺, która zawiera krwiotwórcze komórki macierzyste i komórki progenitorowe (HSCP) transdukowane *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego wykazujący ekspresję genu ludzkiej arylosulfatazy A (ARSA).

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy worek infuzyjny produktu leczniczego Libmeldy dla danego pacjenta zawiera atidarsagen autotemcel w zależnym od serii stężeniu populacji wzbogaconej w zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34⁺. Produkt leczniczy jest pakowany w co najmniej jeden worek infuzyjny zawierający łącznie dyspersję 2-10 x 10⁶ komórek/ml populacji wzbogaconej w żywotne, zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34⁺ zawieszonych w roztworze do kriokonserwacji.

Każdy worek infuzyjny zawiera 10–20 ml produktu Libmeldy.

Informacje ilościowe dotyczące produktu leczniczego, w tym o liczbie worków infuzyjnych (patrz punkt 6) przeznaczonych do podania zamieszczono w dokumencie informacyjnym dla serii załączonym do kriopojemnika transportowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu w każdym mililitrze oraz 55 mg sulfotlenku dimetylu (DMSO) w każdym mililitrze.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Dyspersja przezroczysta do lekko mętnej, bezbarwna do żółtej albo różowej dyspersja.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Libmeldy jest wskazany do stosowania w leczeniu leukodystrofii metachromatycznej (ang. metachromatic leukodystrophy, MLD), odznaczającej się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku:

- dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby;
- dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Libmeldy musi być podawany w wyspecjalizowanej placówce leczniczej przez lekarza mającego doświadczenie w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Haematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) i przeszkolonym w zakresie podawania produktu leczniczego i postępowania z pacjentami leczonymi takim produktem.

Dawkowanie

Produkt Libmeldy jest przeznaczony do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4) i należy podawać go wyłącznie jednokrotnie.

Dawkę produktu Libmeldy należy określić na podstawie masy ciała pacjenta w momencie infuzji.

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji zawierającą żywotne komórki $CD34^+$ w postaci dyspersji w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych.

Minimalna zalecana dawka produktu Libmeldy wynosi 3×10^6 komórek $CD34^+$ /kg masy ciała. W badaniach klinicznych podawano dawki do 30×10^6 komórek $CD34^+$ /kg mc.

Maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wynosić $< 20\%$ szacowanej objętości osocza u pacjenta (patrz punkty 4.4 oraz 6.6).

Dodatkowe informacje o dawkowaniu podano w załączonym arkuszu informacyjnym serii (LIS).

Mobilizacja i afereza krwi

Autologiczne komórki $CD34^+$ wyodrębnia się z krwi obwodowej po mobilizacji (ang. mobilised peripheral blood, mPB). Aby je wyodrębnić, po mobilizacji komórek we krwi obwodowej przeprowadza się procedurę albo procedury aferezy.

W celu wytworzenia produktu Libmeldy, od pacjenta należy pozyskać co najmniej 8×10^6 komórek $CD34^+$ /kg, mając na uwadze, że optymalny zakres to $20\text{--}30 \times 10^6$ komórek $CD34^+$ /kg.

Minimalną liczbę komórek $CD34^+$ można pozyskać w ramach jednego bądź większej liczby cykli aferezy.

Jeżeli po wytworzeniu produktu leczniczego nie uzyskano minimalnej dawki produktu Libmeldy, wynoszącej 3×10^6 komórek $CD34^+$ /kg, u pacjenta można zastosować kolejny protokół mobilizacji z jednym bądź większą liczbą cykli aferezy, aby uzyskać większą liczbę komórek do dodatkowego wytworzenia (patrz *Mobilizacja i afereza* w punkcie 5.1).

Wymagane jest też pozyskanie zapasowej próbki HSPC, zawierającej co najmniej 2×10^6 komórek $CD34^+$ /kg, przeznaczonej do zastosowania jako leczenie rezerwowe w przypadku pogorszenia jakości produktu Libmeldy po włączeniu kondycjonowania mieloablacyjnego, a przed infuzją produktu Libmeldy, nieprzyjęcia się pierwotnego przeszczepu lub długotrwałej aplazji BM po leczeniu produktem Libmeldy (patrz punkt 4.4).

Komórki te należy pozyskać od pacjenta i poddać kriokonserwacji zgodnie z procedurami instytucji przed przeprowadzeniem kondycjonowania mieloablacyjnego. Zapasowe komórki można pozyskać za pomocą aferezy mPB lub przez pobranie szpiku kostnego.

Mobilizacja komórek krwi obwodowej

Konieczne jest wykonanie u pacjentów mobilizacji HSPC za pomocą czynnika wzrostu kolonii granulocytów (ang. Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF), ewentualnie w skojarzeniu z pleryksaforem, zanim przeprowadzona będzie afereza w celu uzyskania komórek macierzystych CD34⁺ do wytwarzania produktu leczniczego (patrz punkt 5.1 zawierający opis schematu mobilizacji stosowanego w badaniach klinicznych).

Leczenie wstępnie (kondycjonowanie)

Przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego lekarz prowadzący powinien potwierdzić, że podanie terapii genowej autologicznymi HSPC jest w przypadku danego pacjenta właściwe ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4).

Przed podaniem produktu Libmeldy w infuzji konieczne jest kondycjonowanie mieloablacyjne, poprawiające szansę przyjęcia się przeszczepianych zmodyfikowanych genetycznie autologicznych komórek CD34⁺ (patrz punkt 5.1 zawierający opis schematu mobilizacji stosowanego w badaniach klinicznych).

Zalecanym produktem leczniczym do zastosowania w kondycjonowaniu jest busulfan.

Nie należy rozpoczynać kondycjonowania mieloablacyjnego do momentu otrzymania i przekazania do przechowywania w wyspecjalizowanej placówce leczniczej wszystkich worków infuzyjnych z dawką produktu Libmeldy oraz do momentu potwierdzenia pobrania zapasowej próbki.

Zaleca się, by jednocześnie ze schematem kondycjonowania, ale przed leczeniem produktem Libmeldy pacjenci otrzymali leczenie profilaktyczne w kierunku choroby zatorowej żył (ang. veno-occlusive disease, VOD) i powiązanych powikłań związanych z uszkodzeniem śródbłonna, tj. mikroangiopatii zakrzepowej związanej z przeszczepem (ang. transplant-associated thrombotic microangiopathy, TA-TMA) lub atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. atypical haemolytic uremic syndrome, aHUS), zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W zależności od podawanego schematu kondycjonowania mieloablacyjnego należy też rozważyć profilaktykę przeciwdrgawkową. Nie zaleca się stosowania fenytoiny, ponieważ może ona zwiększać klirens busulfanu.

Należy rozważyć profilaktyczne i empiryczne stosowanie leków przeciwwirusowych (przeciwko zakażeniom bakteryjnym, grzybiczym, wirusowym) w celu zapobiegania zakażeniom i ich leczenia, zwłaszcza w okresie neutropenii po kondycjonowaniu. Zaleca się prowadzenie, zgodnie z lokalnymi wytycznymi, rutynowego monitorowania w kierunku najpowszechniejszych wirusów, które mogą ulec reaktywacji. W trakcie hospitalizacji, zgodnie z miejscowymi standardami, należy stosować środki kontroli zakażeń i procedury izolacji.

Premedykacja

Na 15–30 minut przed podaniem produktu Libmeldy w infuzji, w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji na infuzję, zaleca się zastosowanie premedykacji z użyciem podawanej dożylnie chlorfeniraminy (0,25 mg/kg mc., maksymalna dawka 10 mg) albo równoważnych produktów leczniczych.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Produktu Libmeldy nie badano u pacjentów > 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Produktu Libmeldy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Aby upewnić się, że podanie terapii genowej autologicznymi HSPC jest właściwe, należy sprawdzić występowanie zaburzeń czynności nerek u pacjentów. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Libmeldy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Aby upewnić się, że podanie terapii genowej autologicznymi HSPC jest właściwe, należy sprawdzić występowanie zaburzeń czynności wątroby u pacjentów. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Libmeldy nie zostały określone w przypadku pacjentów z późną młodzieńczą postacią choroby (tj. w przypadku pojawienia się typowych objawów po 7 roku życia). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Libmeldy przeznaczony jest wyłącznie do podawania w infuzji dożyłnej.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki ludzkie. Pracownicy opieki zdrowotnej powinni więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych podczas pracy z produktem. Instrukcje dotyczące przygotowania, przypadkowego narażenia na działanie i usuwania produktu Libmeldy — patrz punkt 6.6.

Przygotowanie do podania infuzji

Przed podaniem produktu należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na workach infuzyjnych z produktem Libmeldy oraz w załączonych dokumentach. Całkowita liczba przeznaczonych do podania worków infuzyjnych musi zostać także sprawdzona z dotyczącymi danego pacjenta informacjami w arkuszu informacyjnym serii (LIS) (patrz punkt 4.4).

Należy skoordynować czas rozmrożenia i podania produktu Libmeldy. Należy wcześniej potwierdzić czas rozpoczęcia infuzji i dostosować go tak, by w momencie, gdy pacjent jest przygotowany do infuzji, rozmrożony produkt Libmeldy był dostępny. Aby zachować zdolność do zastosowania produktu Libmeldy, zaleca się podać go natychmiast po zakończeniu rozmrażania. Podawanie produktu należy zakończyć w ciągu 2 godzin od momentu rozmrożenia.

Podanie

Produkt należy podawać w infuzji dożyłnej przez centralny cewnik naczyniowy. Jeżeli konieczne jest podanie więcej niż jednego worka z produktem Libmeldy, nie należy przekraczać limitu jednego worka produktu leczniczego podawanego w infuzji na godzinę. Zawartość każdego z worków należy podawać z szybkością infuzji nieprzekraczającą 5 ml/kg mc./h, w czasie około 30 minut. Zalecany zestaw do podawania to zestaw do przetaczania krwi wyposażony w filtr 200 µm (patrz punkt 6.6).

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, podawania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia na działanie i usuwania produktu Libmeldy, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze leczenie terapią genową z krwiotwórczymi komórkami macierzystymi.

Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji i mieloablacji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy stosować wymogi dotyczące identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej na bazie komórek. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy zachować przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu.

Zastosowanie autologiczne

Produkt Libmeldy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnych okolicznościach nie należy podawać go innym pacjentom. Produktu Libmeldy nie należy podawać, jeśli informacje na etykiecie produktu oraz w arkuszu informacyjnym serii (LIS) nie odpowiadają tożsamości pacjenta.

Gwałtownie postępująca faza choroby

Leczenie produktem Libmeldy należy zastosować przed gwałtownie postępującą fazą choroby. Lekarz prowadzący powinien wstępnie ocenić kwalifikowalność do leczenia produktem Libmeldy na podstawie pełnego badania neurologicznego, oceny funkcji motorycznych i neurokognitywnych i w sposób dostosowany do wieku pacjenta. Przed rozpoczęciem pobierania komórek lekarz prowadzący powinien upewnić się, że stan kliniczny pacjenta nie uległ pogorszeniu. Następnie przed rozpoczęciem kondycjonowania lekarz prowadzący powinien upewnić się, że podanie terapii genowej autologicznymi HSPC jest w przypadku pacjenta nadal właściwe ze względów klinicznych i wciąż istnieją wskazania do zastosowania produktu Libmeldy.

Produkty lecznicze do mobilizacji i kondycjonowania mieloablacyjnego

Należy uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktów leczniczych do mobilizacji i kondycjonowania mieloablacyjnego.

Powikłania związane z centralnym cewnikiem naczyniowym (ang. central venous catheter, CVC), w tym zakażenia i zakrzepy

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zakażeń związanych z zastosowaniem CVC. Z używaniem tego typu cewnika wiąże się też ryzyko zakrzepicy. Pacjentów należy dokładnie monitorować pod kątem potencjalnych zakażeń i zdarzeń związanych z użyciem cewnika.

Transmisja czynnika zakaźnego

Choć produkt Libmeldy jest badany pod kątem jałowości i obecności mykoplazmy, istnieje ryzyko transmisji czynnika zakaźnego. Pracownicy opieki zdrowotnej podający produkt Libmeldy muszą więc monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po podaniu leczenia oraz w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

Interferencje z badaniami wirusologicznymi

Ze względu na występowanie ograniczonych, krótkich fragmentów identycznych informacji genetycznych między wektorem lentiwirusowym wykorzystanym do opracowania produktu Libmeldy a HIV, niektóre testy w kierunku kwasów nukleinowych HIV (NAT) mogą dać wynik fałszywie dodatni. W związku z tym u pacjentów, którzy otrzymali produkt Libmeldy, nie należy wykonywać badań przesiewowych w kierunku zakażenia wirusem HIV z użyciem testów wykorzystujących metodę PCR.

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Libmeldy nie mogą zostawać dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych. Informację tę zawarto w karcie ostrzegawczej pacjenta, którą należy wydać pacjentowi po zakończeniu leczenia.

Nadwrażliwość i reakcje związane z infuzją

Ze względu na obecność sulfotlenku dimetylu (DMSO) w produkcie Libmeldy mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. Należy dokładnie obserwować pacjentów wcześniej nieekspozowanych na DMSO. Przed rozpoczęciem infuzji, co około 10 minut w trakcie infuzji oraz co godzinę przez 3 godziny po jej zakończeniu, należy dokonywać pomiaru parametrów życiowych (ciśnienia krwi, tętna i saturacji tlenu) oraz monitorować występowanie jakichkolwiek objawów.

Jeśli konieczne jest podanie więcej niż jednego worka produktu Libmeldy, należy przed rozpoczęciem infuzji upewnić się, że podawana objętość produktu leczniczego odpowiada zalecanemu limitowi ilości DMSO, tj. całkowita podana objętość DMSO powinna wynosić <1% szacowanej objętości osocza pacjenta. Maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wobec tego wynosić < 20 % szacowanej objętości osocza u pacjenta (patrz punkt 6.6).

Ponadto jeżeli konieczne jest podanie więcej niż jednego worka z produktem Libmeldy, nie należy przekraczać limitu jednego worka produktu leczniczego podawanego w infuzji na godzinę.

Nieprzyjęcie się przeszczepu

W badaniach klinicznych u żadnego z pacjentów nie doszło do niepowodzenia wszczepienia szpiku kostnego, co stwierdzano na podstawie liczby neutrofili we krwi obwodowej. Nieprzyjęcie się przeszczepu neutrofili to krótkotrwałe, ale potencjalnie istotne zagrożenie, definiowane jako niepowodzenie uzyskania bezwzględnej liczby neutrofili wynoszącej > 500 komórek/ μ l, z towarzyszącym brakiem przesłanek na regenerację szpiku kostnego (tj. szpiku hipokomórkowego) do dnia 60 po podaniu produktu Libmeldy. W przypadku nieprzyjęcia się przeszczepu należy podać zgodnie z lokalnymi standardami nietransdukowane, zapasowe komórki macierzyste (patrz punkt 4.2).

Długotrwała cytopenia

U pacjentów może dochodzić do ciężkich cytopenii, w tym ciężkiej neutropenii (definiowanej jako bezwzględna liczba neutrofili < 500 komórek/ μ l) i długotrwałej trombocytopenii w okresie kilku tygodni po zastosowaniu kondycjonowania mieloablacyjnego i podaniu produktu Libmeldy. W badaniach klinicznych odnowę hematologiczną po kondycjonowaniu busulfanem zwykle obserwowano w ciągu 4 do 5 tygodni po podaniu produktu Libmeldy. W badaniu klinicznym z kriokonserwowaną (handlową) postacią produktu przyjęcie się przeszczepu neutrofili następowało po 36,5 (31–40) dniach od zastosowania terapii genowej (mediana, [wartość minimalna, wartość maksymalna]). Należy więc monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów cytopenii przez co najmniej 6 tygodni od podania infuzji.

Należy zgodnie z opinią lekarza monitorować liczbę erytrocytów do momentu przyjęcia się przeszczepu tych komórek i uzyskania odnowy. Zgodnie z opinią lekarza i praktyką stosowaną w placówce należy podawać pomocnicze transfuzje erytrocytów i płytek krwi. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych sugerujących niedokrwistość należy bezzwłocznie rozważyć wykonanie badania morfologii krwi i innych, odpowiednich badań.

W przypadku utrzymywania się cytopenii po upływie 6 do 7 tygodni, pomimo stosowania produktów leczniczych mobilizujących granulocyty, należy podać w infuzji nietransdukowane, zapasowe komórki macierzyste. Jeśli cytopenia utrzymuje się pomimo podania nietransdukowanych, zapasowych komórek macierzystych, należy rozważyć inne możliwości leczenia.

Opóźnione przyjęcie się przeszczepu płytek krwi

Przyjęcie się przeszczepu płytek krwi definiuje się jako wystąpienie po raz pierwszy, w ciągu 3 kolejnych dni, liczby płytek $\geq 20 \times 10^9/l$ w różnych dniach po podaniu produktu Libmeldy, jeśli w ciągu 7 dni bezpośrednio poprzedzających okres oceny i w samym okresie oceny (do 60 dni po zastosowaniu terapii genowej) nie dokonywano transfuzji płytek krwi.

W fazie opracowywania klinicznego u 4 z 35 pacjentów (11,4 %) zgłoszono opóźnione przyjęcie się przeszczepu płytek krwi (mediana: 73,5 dnia, zakres: 65–109 dni), które nie korelowało ze zwiększoną częstością krwawienia. W ramach standardu postępowania i profilaktyki wszyscy pacjenci w zintegrowanej populacji do oceny bezpieczeństwa stosowania (N=29) otrzymywali pomocnicze transfuzje płytek krwi. Należy zgodnie z opinią lekarza monitorować liczbę płytek krwi do momentu

przyjęcia się przeszczepu tych komórek i uzyskania odnowy. Zgodnie z opinią lekarza i praktyką stosowaną w placówce należy podawać pomocnicze transfuzje płytek krwi.

Kwasica metaboliczna

Przed zastosowaniem leczenia produktem Libmeldy należy ocenić występowanie kwasicy kanalików nerkowych, a także ryzyko związane ze stosowaniem kondycjonujących produktów leczniczych i procedury terapii genowej, które może przyczyniać się do rozwoju kwasicy metabolicznej. W czasie kondycjonowania, do momentu ustąpienia stresu metabolicznego u pacjenta, należy monitorować równowagę kwasowo-zasadową. Lekarz prowadzący powinien rozważyć zastępcze podawanie wodorowęglanu sodu oraz stosowanie innego, wymaganego leczenia, mającego na celu ograniczenie wszystkich współwystępujących działań niepożądanych mogących przyczyniać się do występowania kwasicy metabolicznej.

Monitorowanie czynności tarczycy

W trakcie badań klinicznych u niektórych pacjentów obserwowano przemijający wzrost stężenia tyreotropiny (TSH), wolnej frakcji T4 (FT4, tyroksyny) i wolnej frakcji T3 (FT3, trijodotyroniny). Uwzględniając fakt, że zaburzenia czynności tarczycy mogą być zamaskowane przez krytyczną chorobę lub wywołane przez jednocześnie stosowane leki, u pacjentów przed podaniem produktu Libmeldy należy sprawdzać czynność i budowę tarczycy. Czynność i budowę tarczycy należy także monitorować w krótkim okresie po podaniu leczenia, a następnie zgodnie z koniecznością.

Ryzyko insercyjnej onkogenezy

Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia białaczki lub chłoniaka po zastosowaniu leczenia produktem Libmeldy. W przypadku wykrycia białaczki lub chłoniaka u pacjenta leczonego produktem Libmeldy należy pobrać próbki krwi do analizy miejsca integracji.

Przeciwciała anti-ARSA

W fazie opracowywania klinicznego zgłoszono wystąpienie przeciwciał anti-ARSA (AAA) u 5 pacjentów. Ich miana były ogólnie niskie, a przeciwciała zanikały samoistnie lub po podaniu rytuksymabu (patrz punkt 4.8). Nie obserwowano ich wpływu na skuteczność kliniczną czy parametry bezpieczeństwa.

Zaleca się prowadzenie monitorowania w kierunku AAA przed zastosowaniem leczenia, w okresie od 1 do 2 miesięcy po podaniu terapii genowej, a następnie po 6 miesiącach, po roku, po 3, 5, 7, 9, 12 i 15 latach od zastosowania leczenia.

W przypadku wystąpienia choroby lub znaczącej jej progresji zaleca się dodatkowe monitorowanie w kierunku AAA.

Testy serologiczne

Produktu Libmeldy nie badano u pacjentów z zakażeniami HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV ani mykoplazmą.

U wszystkich pacjentów przed należy wykonać testy na obecność wirusa HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV i mykoplazmy, aby zapewnić, że źródłowy materiał komórkowy zostanie przyjęty do wytworzenia produktu Libmeldy.

Stosowanie leków antyretrowirusowych

Pacjenci nie powinni przyjmować antyretrowirusowych produktów leczniczych w okresie od co najmniej miesiąca przed mobilizacją do upływu co najmniej 7 dni po podaniu produktu Libmeldy (patrz punkt 4.5). Jeżeli pacjent wymaga zastosowania leków antyretrowirusowych po ekspozycji na wirusa HIV/HTLV, leczenie produktem Libmeldy należy opóźnić od momentu wykonania badania Western-Blot na obecność wirusa HIV/HTLV i oceny wiremii po 6 miesiącach od ekspozycji.

Po podaniu produktu Libmeldy

Po zakończeniu infuzji należy zastosować standardowe procedury postępowania z pacjentami po przeszczepieniu HSPC.

Należy utrzymywać stężenie immunoglobuliny G na poziomie powyżej 5 g/l, aby zapobiec potencjalnym zakażeniom późnym (występującym po upływie ponad 100 dni od leczenia) związanym z ciężką hipogammaglobulinemią, wynikającym z aferezy i kondycjonowania.

Wszelkie produkty krwiopochodne, których podanie jest konieczne w ciągu 3 miesięcy po podaniu produktu Libmeldy, należy poddać napromieniowaniu.

Obserwacja długoterminowa

Oczekuje się, że pacjenci dołączą do długoterminowego badania, w którym będą poddani obserwacji, co pozwoli lepiej poznać bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania produktu Libmeldy.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 35–560 mg sodu w każdej dawce, co odpowiada 2 do 28 % maksymalnego dobowego spożycia zalecanego przez WHO, wynoszącego 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ze względu na charakter produktu Libmeldy nie należy oczekiwać wystąpienia interakcji farmakokinetycznych z innymi produktami leczniczymi.

Pacjenci nie powinni przyjmować antyretrowirusowych produktów leczniczych w okresie od co najmniej miesiąca przed mobilizacją do upływu co najmniej 7 dni po podaniu produktu Libmeldy (patrz punkt 4.4).

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem Libmeldy. W ramach środków ostrożności nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego, w trakcie leczenia produktem Libmeldy i do momentu uzyskania odnowy hematologicznej po leczeniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ponieważ produkt Libmeldy nie jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych, nie są dostępne dane na temat stosowania u ludzi w okresie ciąży i karmienia piersią ani dane z badań rozrodczości u zwierząt.

W odniesieniu do wpływu na płodność należy zapoznać się z ChPL produktu leczniczego stosowanego do kondycjonowania mieloablacyjnego. Należy mieć na względzie, że lekarz prowadzący powinien poinformować rodziców/opiekunów pacjenta o możliwości krioprezervacji spermatogoniów lub tkanki jajnika.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Libmeldy oceniano u 35 pacjentów z MLD.

Mediana czasu obserwacji kontrolnej w zintegrowanym zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, obejmującym 29 pacjentów leczonych postacią świeżą (badaną), wynosiła 4,51 roku (zakres: 0,64 do 8,85 lat). Zmarło 3 pacjentów a w fazie obserwacji kontrolnej pozostało 26 pacjentów.

Mediana czasu obserwacji kontrolnej 6 pacjentów leczonych postacią kriokonserwowaną (handlową) wynosiła 0,87 roku (zakres: 0,0 do 1,47 roku). Wszyscy ci pacjenci pozostali w fazie obserwacji kontrolnej (patrz punkt 5.1).

Ze względu na niewielką populację pacjentów działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli nie dają pełnego poglądu na charakter i częstość takich działań.

Leczenie produktem Libmeldy poprzedzają interwencje medyczne, tj. pozyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych przez mobilizację komórek krwi obwodowej za pomocą G-CSF i ewentualnie pleryksaforu, z następczą aferezą, a także kondycjonowanie mieloablacyjne (najlepiej z zastosowaniem busulfanu), które każdorazowo niosą własne ryzyko. Oceniając bezpieczeństwo leczenia produktem Libmeldy obok zagrożeń związanych z terapią genową, należy uwzględnić profil bezpieczeństwa i charakterystykę produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji komórek krwi obwodowej i kondycjonowania mieloablacyjnego.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane podzielono na klasy układów i narządów według MedDRA i częstość.

Częstości definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$) i często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 1 Działania niepożądane związane z produktem Libmeldy

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał (przeciwciał anty-ARSA)	

Tabela 2 Działania niepożądane potencjalnie związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		wiremia cytomegalowirusa, zapalenie płuc, zakażenie gronkowcem, zakażenie układu moczowego, zakażenie wirusowe
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna, neutropenia	niedokrwistość, trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	kwasica metaboliczna	hiperwolemia
Zaburzenia psychiczne		bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		krwawienie z nosa, ból części ustnej gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie jamy ustnej, wymioty	wodobrzusze, biegunka, krwotok z przewodu pokarmowego, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hepatomegalia, niedrożność żył wątroby	hipertransaminazemia

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łuszczenie się skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		skąpomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niewydolność jajników	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, dodatni wynik w kierunku aspergilozy

* Na podstawie 29 pacjentów w zintegrowanym zbiorze danych, poddanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu busulfanem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Występowanie przeciwciał anti-ARSA

U 5 z 35 pacjentów stwierdzono dodatni wynik testu w kierunku przeciwciał anti-ARSA w różnych momentach po zakończeniu leczenia, a badacz zgłosił wystąpienie zdarzenia „Dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał/Występowanie przeciwciał przeciwko arylosulfatazie A”.

Miana przeciwciał były zwykle niskie, a przeciwciała zanikały samoistnie bądź po krótkim cyklu leczenia rytuksymabem.

U wszystkich pacjentów z dodatnim wynikiem testu w kierunku AAA nie zaobserwowano negatywnych skutków związanych z aktywnością ARSA w przypadku subpopulacji komórek krwi obwodowej lub szpiku kostnego ani z aktywnością ARSA w płynie mózgowo-rdzeniowym. Pacjentów leczonych produktem Libmeldy należy regularnie monitorować w kierunku AAA (patrz punkt 4.4).

Mobilizacja i afereza krwi

W trakcie badań klinicznych macierzyste komórki krwiotwórcze były pozyskiwane albo przez pobranie szpiku kostnego (BM), albo przez mobilizację komórek do krwi obwodowej. Profile bezpieczeństwa dotyczące poboru BM i mobilizacji/aferezy odpowiadały znanym profilom bezpieczeństwa i tolerancji obydwu procedur oraz informacjom podanym w ChPL leków wykorzystywanych do mobilizacji (G-CSF i pleryksafor).

Nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych potencjalnie powiązanych z pobieraniem BM w zakresie objętości pobieranego BM (mediana objętości wynosiła 35,5 ml/kg, zakres: 15,1–56,4 ml/kg). W zintegrowanej populacji do oceny bezpieczeństwa stosowania (n=29) u jednego pacjenta wystąpił ból kości, zakwalifikowany jako działanie niepożądane stopnia 2, które uznano za związane z procedurą poboru BM, ale niezwiązane z pobieraną objętością.

Nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych potencjalnie związanych z mobilizacją i aferezą, a u żadnego z pacjentów, u których przeprowadzono mobilizację, w fazie przed leczeniem nie wystąpiły żadne działania niepożądane o potencjalnym związku z lekami stosowanymi do mobilizacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania produktu Libmeldy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki hematologiczne, kod ATC: A16AB21.

Mechanizm działania

Produkt Libmeldy to modyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* autologiczne komórki krwiotwórcze i progenitorowe (HSPC) CD34⁺, stanowiące terapię genową. Autologiczne HSPC CD34⁺ pobierane są z krwi obwodowej po mobilizacji komórek i są transdukowane wektorem lentiwirusowym (ARSA LVV), powodującym insercję jednej lub większej liczby kopii ludzkiego komplementarnego kwasu deoksyrybonukleinowego (cDNA) kodującego ARSA do genomu komórki, tak aby zmodyfikowane genetycznie komórki stały się zdolne do ekspresji funkcjonalnego enzymu ARSA. Po podaniu pacjentowi, po zastosowaniu schematu kondycjonowania mieloablacyjnego, wszczepiane zmodyfikowane genetycznie komórki są zdolne do zasiedlenia przedziału krwiotwórczego. Subpopulacja podanych w infuzji HSPC lub ich potomnych komórek mieloidalnych może przenikać barierę krew – mózg, przechodząc do mózgu, i ulec wszczępieniu jako mikroglej ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz przynaczyniowe makrofagi OUN i wewnątrznerwowe makrofagi obwodowego układu nerwowego. Takie zmodyfikowane genetycznie komórki mogą wytwarzać i wydelać funkcjonalny enzym ARSA, który może być pobierany przez sąsiadujące komórki — w procesie nazywanym korekcją krzyżową (ang. cross-correction) — i wykorzystany do rozkładania szkodliwych sulfatydów lub zapobiegania ich gromadzeniu się. Po zakończonym powodzeniem, stabilnym przyjęciu się przeszczepu u pacjenta oczekuje się, że skutki podania produktu będą się utrzymywały.

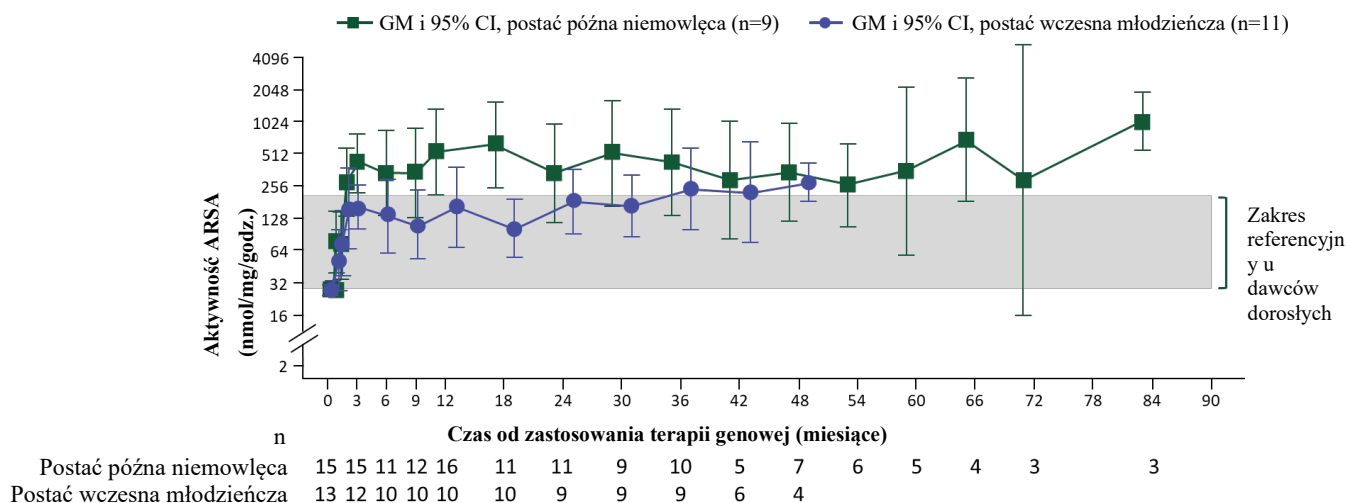
Działanie farmakodynamiczne

Utrzymujące się, stabilne przyjęcie się przeszczepu zmodyfikowanych genetycznie komórek u wszystkich możliwych do oceny pacjentów obserwowano od upływu miesiąca po podaniu produktu Libmeldy. W okresie obserwacji kontrolnej w komórkach CD34⁺ wyizolowanych ze szpiku kostnego obserwowano też utrzymującą się liczbę kopii wektora (VCN). Te wyniki biologiczne wykazują na wieloliniowe przyjęcie się przeszczepionych, skorygowanych genetycznie komórek, co jest niezbędne do uzyskania długoterminowego wytwarzania ARSA i związanych z tym długoterminowych korzyści klinicznych.

W 1. roku po leczeniu odsetek pochodzących z BM kolonii zawierających genom LVV (%LV⁺) w całej leczonej populacji wynosił 54,8 % (zakres: 20,0 do 100 %, [N=23]). Odsetek pochodzących z BM kolonii zawierających genom LVV (%LV⁺) w 5 roku wynosił 45,0 % (zakres: 18,8 do 90,6 %), [n=6, 4 pacjentów z postacią późną niemowlęcą (LI) i 2 z postacią wczesną młodzieńczą (EJ)], co wskazuje na stabilność przyjęcia się przeszczepu w czasie w leczonej populacji.

Przywrócenie aktywności ARSA w układzie krwiotwórczym było obserwowane u wszystkich leczonych pacjentów z MLD, z postępującym wzrostem stężenia ARSA w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (P BMC), które osiągało wartości leżące w normalnym zakresie referencyjnym w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia i było stabilne bądź przekraczało zakres prawidłowy w okresie obserwacji kontrolnej (patrz rysunek 1).

Rysunek 1 Aktywność ARSA w PBMC w czasie (średnia geometryczna i 95 % CI) z podziałem na podtyp choroby (zintegrowana populacja do oceny skuteczności, N=29)



Uwaga: wartości <LLQ przypisano jako LLQ. LLQ wynosi 25,79 nmol/mg/godz. Średnie geometryczne i 95 % CI przedstawiono dla przypadków, w których dla co najmniej 3 pacjentów nie występowały brakujące dane. ARSA – arylosulfataza A, CI – przedział ufności, GM – średnia geometryczna, LLQ – dolna granica oznaczalności, PBMC – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej.

Aktywność ARSA oznaczano też w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF), stanowiącym przedział zastępczy korekcji metabolicznej w mózgu. Aktywność ARSA w CSF zmieniała się od niewykrywalnej w punkcie wyjściowym do wykrywalnej u wszystkich możliwych do oceny pacjentów w 6 miesiącu po leczeniu i osiągała wartości z zakresu referencyjnego w 1. roku po leczeniu. Następnie przywrócenie aktywności enzymatycznej ARSA w układzie ośrodkowym było stabilne z wartościami leżącymi w zakresie referencyjnym.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie zintegrowanej analizy wyników u 29 pacjentów z MLD o wczesnym początku, leczonych produktem Libmeldy w postaci świeżej (niepoddanej kriokonserwacji). Wyniki uzyskano dla dwudziestu (20) pacjentów leczonych w ramach badania rejestracyjnego (badania 201222, otwartego, nierandomizowanego badania klinicznego z jedną grupą, oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność), przy medianie długości obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącej 4,0 lata (zakres: 0,6 do 7,5 roku) i dla dziewięciu (9) pacjentów leczonych w ramach 3 programów rozszerzonego dostępu, przy medianie obserwacji kontrolnej wynoszącej 1,5 roku (zakres: 0,99 do 2,72 roku).

Ponadto poniżej zebrano wstępne wyniki od 9 pacjentów leczonych w kolejnym badaniu komercyjną (kriokonserwowaną) postacią produktu Libmeldy (badanie 205756).

MLD może przyjmować wiele postaci klinicznych, zwykle w zależności od wieku, w jakim pojawiły się pierwsze objawy choroby. Do programu rozwoju klinicznego produktu Libmeldy włączani byli pacjenci z MLD o późnej niemowlęcej (LI) lub wczesnej młodzieńczej (EJ) postaci przedobjawowej oraz pacjenci z MLD o wczesnej objawowej postaci EJ z dwuallelowymi mutacjami w genie ARSA, prowadzącymi do spadku aktywności enzymatycznej ARSA. Termin „dwuallelowe mutacje prowadzące do spadku aktywności enzymatycznej ARSA” odnosi się do mutacji prowadzących do częściowego albo całkowitego zniesienia aktywności enzymatycznej ARSA, skutkującego gromadzeniem się sulfatydów. Takie dwuallelowe mutacje nie obejmują powszechnych mutacji neutralnych, opisywanych w związku z allelami pseudoniedoboru ARSA.

Charakterystyka pacjentów i choroby

W ramach programu rozwoju klinicznego postaci (warianty) MLD definiowano na podstawie spełnienia następujących kryteriów:

- postać późna niemowlęca (LI): wiek pierwszego wystąpienia objawów u starszego rodzeństwa ≤ 30 miesięcy lub 2 zerowe (0) mutanty alleli ARSA lub występowanie neuropatii obwodowej w badaniu elektroneurograficznym (ENG);
 - postać wczesna młodzieńcza (EJ): wiek pierwszego wystąpienia objawów (u pacjenta albo starszego rodzeństwa) od 30 miesięcy do < 7 lat lub 1 zerowy (0) i 1 rezydualny (R) mutant allelu ARSA lub występowanie neuropatii obwodowej w badaniu ENG.
- W powyższej definicji allele zerowe (0) lub rezydualne (R) odnoszą się do znanych lub nowych mutacji.

Status objawowości u pacjenta definiowano następująco:

- Status przedobjawowy: w momencie włączenia do badań klinicznych pacjenci z postacią LI albo EJ nie wykazywali upośledzenia neurologicznego (objawów związanych z chorobą) i wykazywali objawy bądź nie wykazywali objawów choroby w badaniach instrumentalnych, tj. w badaniu elektroneurograficznym (ENG) i w obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego (RM).

Na podstawie analizy wyjściowej charakterystyki pacjentów z przedobjawową postacią LI albo EJ, leczonych w ramach programu rozwoju klinicznego, definicję statusu przedobjawowego dodatkowo uściślono, aby zwiększyć korzyści z leczenia.

Uwzględniając wyniki tej analizy, leczenie produktem Libmeldy u pacjenta przedobjawowego należy rozważyć w następujących przypadkach:

- u pacjenta z postacią LI choroby w przypadku braku opóźnień w uzyskaniu możliwości samodzielnego stania lub opóźnień w uzyskaniu możliwości samodzielnego chodzenia związanych z nieprawidłowymi objawami w badaniu neurologicznym.
- u pacjenta z postacią EJ choroby w przypadku braku neurologicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych choroby skutkujących upośledzeniem lub pogorszeniem czynności poznawczych, motorycznych lub behawioralnych (potwierdzonych w badaniu neurologicznym, ocenie umiejętności motoryki dużej lub w dostosowanych do wieku testach neuropsychologicznych).

- Status wczesnoobjawowy: w momencie włączenia do badań klinicznych pacjenci wczesnoobjawowi z postacią EJ spełniają następujące 2 kryteria: iloraz inteligencji (IQ) ≥ 70 oraz zdolność do samodzielnego przejścia ≥ 10 kroków.

Na podstawie analizy istotnych klinicznie korzyści w zakresie czynności motorycznych i poznawczych skuteczność wykazano wyłącznie u pacjentów leczonych przed wystąpieniem pogorszenia funkcji poznawczych, w momencie gdy mogli jeszcze samodzielnie chodzić.

Uwzględniając te wyniki, leczenie produktem Libmeldy pacjenta z wczesnoobjawową postacią EJ należy rozważyć w następujących przypadkach:

pacjent może samodzielnie chodzić, co oznacza, że uzyskał wynik GMFC-MLD ≤ 1 oraz

- u pacjenta nie doszło do pogorszenia funkcji poznawczych, co oznacza, że jego IQ wynosi ≥ 85 .

W momencie włączenia do badań klinicznych spośród 29 pacjentów z MLD o wczesnym początku 20 pacjentów było przedobjawowych, a 9 — wczesnoobjawowych; u 16 zdiagnozowano postać LI MLD, a u 13 — postać EJ MLD. Wszyscy badani pacjenci z postacią LI i niektórzy z postacią EJ zostali zidentyfikowani po tym, jak u starszego rodzeństwa wystąpiły objawy i postawiono diagnozę MLD, co spowodowało wykonanie testów u innych członków rodziny.

Tabela 3 Podsumowanie charakteru demograficznego z podziałem na status objawów w momencie rozpoczęcia terapii genowej oraz z podziałem na podtyp choroby (zintegrowany zbiór dotyczący skuteczności)

	Pacjenci przedobjawowi		Pacjenci z wczesnymi objawami	
	Podgrupa postaci późnej niemowlęcej (N=15)	Podgrupa postaci wczesnej młodzieńczej (N=5)	Podgrupa postaci późnej niemowlęcej (N=1)	Podgrupa postaci wczesnej młodzieńczej (N=8)
Płeć, n (%)				
żeńską	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
męską	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii genowej, miesiące				
Mediana	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Maks.	17,8	66,8	23,3	139,9

Mobilizacja i afereza

W trakcie programu rozwoju klinicznego wszystkim (10) pacjentom, w przypadku których podjęto decyzję o wykorzystaniu mPB jako materiału źródłowego zamiast pobierania BM, podawano G-CSF (10–12,5 µg/kg mc./dobę) w celu mobilizacji komórek CD34⁺ przed procedurą aferezy. Począwszy od 3. dnia podawania G-CSF, włączono dodatkowy środek mobilizujący, pleryksafor, który podawano raz na dobę (0,24 mg/kg mc., podskórnie) w przypadku występowania wskazań klinicznych, zależnie od liczby leukocytów i komórek CD34⁺ we krwi obwodowej pacjenta. Aferezę z użyciem standardowych procedur przeprowadzano, gdy tylko liczba komórek CD34⁺ osiągała odpowiednią wartość.

Jeśli w ramach pojedynczej procedury aferezy nie uzyskano docelowej liczby pobranych komórek CD34⁺, pozwalającej na wytworzenie produktu Libmeldy i zapewnienie zapasowej próbki do przeszczepu, wykonywano drugą procedurę. W przypadku wszystkich pacjentów minimalna liczba komórek CD34⁺ potrzebna do wytworzenia produktu Libmeldy (8 x 10⁶ komórek CD34⁺/kg) została pobrana po 1 cyklu mobilizacji i w ramach 1 albo 2 procedur aferezy.

Kondycjonowanie przed leczeniem

Przed leczeniem produktem Libmeldy wszyscy pacjenci przeszli kondycjonowanie układowe busulfanem.

Trzynastu pacjentów (45 %) leczono schematem kondycjonowania submieloablacyjnego (SMAC), definiowanego jako docelowa, skumulowana wartość AUC wynosząca 67 200 µg*h/l. Szesnastu pacjentów (55 %) leczono schematem kondycjonowania mieloablacyjnego (MAC), definiowanego jako docelowa, skumulowana wartość AUC wynosząca 85 000 µg*h/l.

W przypadku schematu kondycjonowania SMAC pacjenci otrzymali łącznie 14 dawek busulfanu (dostosowanych do masy ciała pacjenta) w dwugodzinnej infuzji dożylniej podawanej co 6 godzin w okresie od -4 do -1 dnia. Stężenia busulfanu w osoczu monitorowano na drodze poboru serii próbek do badań farmakokinetycznych i dostosowywano na podstawie wartości AUC dla dawki docelowej wynoszącej 4 800 µg*h/l (zakres: 4 200 do 5 600 µg*h/l), co odpowiada oczekiwanej całkowitej

skumulowanej wartości AUC wynoszącej 67 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (zakres: 58 800 do 78 400 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$). Średnia skumulowana wartość AUC u pacjentów otrzymujących schemat SMAC była wyższa od oczekiwanej, ale mieściła się w docelowym zakresie (średnia geometryczna 71 923,53 [95 % CI: 68 751,04, 75 242,41]).

W przypadku schematu kondycjonowania MAC pacjenci otrzymywali dawki busulfanu dostosowane do powierzchni ciała oraz wieku pacjenta (80 mg/m^2 /dawkę w wieku ≤ 1 roku, 120 mg/m^2 /dawkę w wieku > 1 roku); zastosowano łącznie 4 dawki jako trzygodzinne infuzje dożylnie podawane co 20 do 24 h w okresie od -4 do -1 dnia. Stężenia busulfanu w osoczu monitorowano na drodze poboru serii próbek do badań farmakokinetycznych i dostosowywano na podstawie wartości AUC dla skumulowanej dawki docelowej wynoszącej 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (zakres: 76 500 do 93 500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$).

Analizy podpopulacji z podziałem na schemat leczenia, tj. porównanie podpopulacji pacjentów otrzymujących schemat MAC i schemat SMAC, nie wykazały zauważalnych różnic w stopniu przyjmowania się przeszczepu transdukowanych komórek ani w aktywności enzymatycznej ARSA (we wszystkich PBMC i komórkach jednojądrzastych pochodzących z BM). Ponadto wykazano, że profile bezpieczeństwa obydwu schematów były porównywalne.

W związku z tym decyzja o zastosowaniu schematu MAC albo SMAC w ramach kondycjonowania przed leczeniem należy do lekarza prowadzącego i powinna uwzględniać charakterystykę kliniczną pacjenta, np. wiek, czynność wątroby, wcześniactwo i trombofilię.

W ramach programu rozwoju klinicznego, zgodnie z praktyką instytucji, wymagana była profilaktyka w kierunku choroby zatorowej żył i powiązanych powikłań związanych z uszkodzeniem śródbłonna — w tym celu stosowano kwas ursodeoksycholowy lub defibrotyd.

Podanie produktu Libmeldy

Wszyscy pacjenci ($N=29$) otrzymali produkt leczniczy w infuzji dożylniej ze średnią (minimalną, maksymalną) dawką komórek wynoszącą $10,81 \times 10^6$ (4,2, 25,9) komórek $\text{CD}34^+/\text{kg}$ mc.

Zintegrowane wyniki skuteczności ($N=29$)

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności były:

- wskaźnik umiejętności motoryki dużej (ang. Gross Motor Function Measure, GMFM): poprawa o > 10 % całkowitego wyniku GMFM u leczonych pacjentów w porównaniu z wynikami GMFM w dopasowanej wiekowo, nieleczonej, kontrolnej, określającej naturalny przebieg choroby populacji MLD (tj. z badania przebiegu choroby [NHx] TIGET), oceniana w 2. roku po leczeniu (patrz tabela 4) oraz
- aktywność ARSA: znaczny (≥ 2 SD) wzrost szczytkowej aktywności ARSA w porównaniu z wartościami przed leczeniem, oznaczany dla komórek jednojądrzastych krwi obwodowej w 2. roku po leczeniu (patrz Działanie farmakodynamiczne, rysunek 1 oraz tabela 5).

Pacjenci z MLD o wczesnym początku, leczeni przed wystąpieniem wyraźnych objawów, wykazywali prawidłowy rozwój motoryczny, stabilizację lub opóźnienie szybkości progresji zaburzeń motorycznych, co określano na podstawie całkowitego wyniku GMFM (%; patrz tabela 4).

Określona modelem ANCOVA i skorygowana dla wieku w momencie oceny GMFM i leczenia średnia różnica między leczonymi przedobjawowymi pacjentami z postacią LI i dopasowanymi wiekowo nieleczonymi pacjentami z postacią LI z badania NHx wynosiła 71,0 % w 2. roku oraz 79,8 % w 3. roku. Także średnia różnica między leczonymi przedobjawowymi pacjentami z postacią EJ i dopasowanymi wiekowo nieleczonymi pacjentami z postacią EJ wynosiła 52,4 % w 2. roku oraz 74,9 % w 3. roku. Takie różnice w wynikach skuteczności leczenia były istotne statystycznie ($p \leq 0,008$) na korzyść produktu Libmeldy.

Zauważono też wyraźną, choć nieistotną statystycznie różnicę w całkowitym wyniku GMFM pomiędzy leczonymi wczesnoobjawowymi pacjentami z postacią EJ i dopasowanymi wiekowo nieleczonymi pacjentami z postacią EJ (28,7 % w 2. roku, $p=0,350$ oraz 43,9 % w 3. roku, $p=0,054$).

Tabela 4 **Całkowity wynik GMFM (%) w 2. roku i 3. roku u przedobjawowych i wczesnoobjawowych pacjentów (w podgrupach postaci późnej niemowlęcej i wczesnej młodzieńczej) z porównaniem z dopasowanymi wiekowo danymi na temat naturalnego przebiegu choroby (zintegrowana populacja do oceny skuteczności)**

		Skorygowany średni całkowity wynik GMFM		Średnia różnica skuteczności leczenia na podstawie całkowitego wyniku GMFM między pacjentami leczonymi a dopasowanymi wiekowo pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby
		Pacjenci leczeni	Pacjenci nieleczeni z naturalnym przebiegiem choroby	
Pacjenci przedobjawowi	postać późna niemowlęca			
	2. rok*	79,5% (n=10)	8,4% (n=8)	71,0% (95% CI: 60,4–81,7); p<0,001
	3. rok	82,6% (n=9)	2,8% (n=9)	79,8% (95% CI: 66,2–93,3); p<0,001
	postać wczesna młodzieńcza			
	2. rok*	96,7% (n=4)	44,3% (n=8)	52,4% (95% CI: 25,1–79,6); p=0,008
	3. rok	93,2% (n=4)	18,2% (n=9)	74,9% (95% CI: 50,8–99,1); p<0,001
Pacjenci z wczesnymi objawami	postać wczesna młodzieńcza			
	2. rok*	60,7% (n=6)	31,9% (n=10)	28,7% (95% CI: -14,1–71,5); p=0,350
	3. rok	59,8% (n=6)	15,9% (n=10)	43,9% (95% CI: 9,2–78,5); p=0,054

* Wskaźnik umiejętności motoryki dużej po 2 latach leczenia stanowił ko-pierwszorzędowy punkt końcowy w rejestracyjnym badaniu klinicznym. Uwaga: Analiza kowariancji z korektą ze względu na leczenie i wiek. Wartości p określono za pomocą dwustronnego 5 % testu hipotezy z 10 % różnicą jako hipotezą zerową. CI – przedział ufności, EJ – postać wczesna młodzieńcza, GMFM – wskaźnik umiejętności motoryki dużej, LI – postać późna niemowlęca, MLD – leukodystrofia metachromatyczna.

Pogorszenie umiejętności motoryki dużej oceniano od momentu wystąpienia choroby u pacjentów z postacią EJ z wczesnymi objawami w momencie podania terapii genowej. Po 4 latach od wystąpienia choroby szacowany odsetek pacjentów przeżywających i zachowujących ruchomość oraz zdolność do siedzenia bez podpór (GMFM-MLD poziom 5 albo wyższy) wynosił 62,5 % w leczonej grupie w porównaniu z 26,3 % w nieleczonej grupie, co obrazuje opóźnienie progresji choroby po zastosowaniu leczenia produktem Libmeldy.

Istotny statystycznie wzrost aktywności ARSA w PBMC obserwowano także w 2. roku po leczeniu, w porównaniu z wartością wyjściową przed leczeniem, zarówno u pacjentów przedobjawowych (20,0-krotny wzrost, $p<0,001$), jak i pacjentów wczesnoobjawowych (4,2-krotny wzrost, $p=0,004$; patrz tabela 5).

Tabela 5 Aktywność ARSA oznaczona w PBMC (średnia geometryczna) w punkcie wyjściowym i w 2. roku po leczeniu u pacjentów przedobjawowych i wczesnoobjawowych (zintegrowana populacja do oceny skuteczności)

	Średnia geometryczna (% CVb) aktywności ARSA w PBMC		Krotność wzrostu między punktem wyjściowym a 2. rokiem*
	Punkt wyjściowy	2. rok	
Pacjenci przedobjawowi	26,923 (16,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95% CI: 9,0, 44,0); p<0,001
Pacjenci z wczesnymi objawami	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95% CI: 1,6; 11,2); p=0,004

* Stosunek skorygowanych średnich z modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów, dla danych w skali logarytmicznej, z korektą ze względu na wizytę, punkt wyjściowy, interakcję punkt wyjściowy-wizyta, podtyp choroby i interakcję podtyp choroby-wizyta.

Drugorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności w zintegrowanej analizie skuteczności był wynik IQ powyżej 55 po leczeniu produktem Libmeldy, odpowiadający wartości progowej dla umiarkowanej niepełnosprawności intelektualnej (DSM-IV), oceniany w testach neuropsychologicznych. Wskaźniki ilorazu inteligencji/ilorazu rozwoju (IQ/DQ), tj. zdolności poznawcze i językowe, uzupełniają wyniki z GMFM i dostarczają kolejnych dowodów na to, że wysoki stopień przyjęcia się przeszczepu i odnowy enzymatycznej przekłada się na istotne skutki leczenia w zakresie domen kluczowych objawów u pacjentów z MLD.

W podgrupie LI (wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego, przedobjawowi w momencie podania leczenia) u 12 z 15 ocenionych pacjentów wartości IQ/DQ w okresie obserwacji kontrolnej były dość stałe i w prawidłowym zakresie (wynik IQ/DQ wynoszący 100 ± 15 SD). U wszystkich spośród tych pacjentów, poza dwoma (jeden przedobjawowy, jeden z wczesnymi objawami), wyniki IQ/DQ utrzymywały się powyżej wartości progowej dla ciężkiej niepełnosprawności intelektualnej (tj. > 55) w chronologicznych latach, podczas których u wszystkich 14 nieleczonych pacjentów NHx, u których wykonano oceny neuropsychologiczne, występowały przejawy ciężkiego upośledzenia poznawczego (tj. IQ/DQ poniżej 55 i zbliżone do 0).

W okresie obserwacji kontrolnej wartości IQ/DQ u wszystkich 4 pacjentów przedobjawowych i u 4 z 6 pacjentów z wczesnymi objawami spośród 10 przeżywających pacjentów EJ były prawidłowe. W odróżnieniu od tego u 11 z 12 pacjentów NHx, u których wykonano oceny neuropsychologiczne, w okresie obserwacji kontrolnej występowały przejawy ciężkiego upośledzenia poznawczego.

W momencie zintegrowanej analizy danych, tj. przy medianie czasu obserwacji kontrolnej wynoszącej 3,035 roku po leczeniu (zakres: 0,99 do 7,51), żaden z 16 pacjentów w leczonej podgrupie LI (wszyscy pacjenci w momencie leczenia przedobjawowi — z wyjątkiem jednego) nie zmarł (przeżycie całkowite 100 %). Czterej przedobjawowi pacjenci LI przeżyli 6 albo więcej lat po leczeniu, a 2 przedobjawowi pacjenci LI przeżyli 7 albo więcej lat po leczeniu. Dla porównania 12 z 19 (63,2 %) nieleczonych pacjentów LI w badaniu NHx zmarło w momencie analizy.

Porównywalne przeżycie całkowite obserwowano w leczonych i nieleczonych grupach EJ, z medianą czasu obserwacji kontrolnej wynoszącą 3,49 roku po leczeniu (zakres: 0,64 do 6,55). Jeden z 5 (20 %) pacjentów EJ leczonych w stadium przedobjawowym zmarł na skutek zawału niedokrwiennego mózgu, uznanego za niezwiązany z produktem Libmeldy. Wystąpiły 2 zgony spośród 8 (25,0 %) pacjentów JE leczonych w stadium wczesnoobjawowym. Obydwa zgony wystąpiły na skutek progresji choroby i także zostały uznane za niezwiązane z leczeniem produktem Libmeldy. Także 3 z 12 (25 %) nieleczonych pacjentów EJ w badaniu NHx zmarło w momencie analizy.

Analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu określenia czynników klinicznych, które mogły wpłynąć na stopień korzyści z leczenia produktem Libmeldy i zoptymalizować zalecane stosowanie leczenia, ujawniła 4 niepowodzenia leczenia:

- u jednego pacjenta LI w okresie między badaniami przesiewowymi a podaniem produktu Libmeldy wystąpiły związane z chorobą objawy; pacjent został uznany za objawowego w momencie podania

leczenia. Progresja u tego pacjenta po leczeniu była porównywalna z nieleczonymi pacjentami NHx, zarówno pod kątem funkcji poznawczych, jak i rozwoju motorycznego.

- u trzech wczesnoobjawowych pacjentów EJ leczonych produktem Libmeldy wystąpiło pogorszenie funkcji motorycznych i poznawczych porównywalne do tego obserwowanego u nieleczonych pacjentów NHx, a progresja choroby doprowadziła do zgonu 2 z nich. W momencie leczenia 2 z tych 3 pacjentów wykazywało IQ < 85 (82 oraz 58). Pogorszenie u 2 z tych 3 pacjentów wystąpiło między oceną przesiewową a wyjściową (rozpoczęciem schematu kondycjonowania).

Badanie 205756 (kriokonserwowana postać handlowa)

Badanie 205756 to otwarte badanie z jedną grupą, mające na celu ocenę kriokonserwowanej (handlowej) postaci produktu Libmeldy w leczeniu przedobjawowych pacjentów z postacią LI i przedobjawowych oraz wczesnoobjawowych pacjentów z postacią EJ MLD. Zakres dawek komórek, zastosowany u pierwszych 9 pacjentów w badaniu 205756 ($10,45\text{--}30,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc.), jest zbliżony do zakresu stosowanego u pacjentów leczonych świeżą (badaną) postacią produktu leczniczego ($4,2\text{--}25,9 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc.).

W momencie odcięcia danych leczenie otrzymało 6 pacjentów (3 LI, 3 EJ), wszyscy przedobjawowi w momencie podania leczenia, a mediana czasu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynosiła 0,87 roku (zakres: 0,0 do 1,47 roku). Wstępne dane na temat skuteczności przedstawiają stopień przyjęcia się przeszczepu, liczbę kopii wektora, aktywność ARSA w PBMC i CSF w różnych momentach po zastosowaniu terapii genowej leżące w zakresie obserwowanym w zintegrowanej analizie skuteczności u pacjentów leczonych świeżą postacią produktu Libmeldy.

Wstępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania wskazują, że produkt Libmeldy był dobrze tolerowany. Profil bezpieczeństwa obserwowany w tym badaniu z zastosowaniem postaci kriokonserwowanej odpowiada profilowi ustalonemu w przypadku pacjentów leczonych postacią świeżą w zakresie charakteru, momentu wystąpienia i częstości zgłoszonych zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Produkt Libmeldy badano u niemowląt i dzieci w grupie wiekowej od 7,6 miesiąca do 11,6 lat. Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Libmeldy w podgrupie dzieci i młodzieży z późną postacią młodzieńczą leukodystrofii metachromatycznej (tj. u pacjentów z MLD w wieku od 7 do <17 lat w momencie wystąpienia choroby; stosowanie u dzieci i młodzieży — patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Libmeldy to produkt leczniczy terapii genowej zawierający autologiczne komórki zmodyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo*. Charakter produktu Libmeldy sprawia, że konwencjonalne badania farmakokinetyki, wchłaniania, metabolizmu i eliminacji nie mają w jego przypadku zastosowania. Niemniej jednak przeprowadzono badanie biodystrybucji produktu Libmeldy i wykazano dystrybucję do tkanek krwiotwórczych oraz do zmienionych chorobowo narządów docelowych (w tym do mózgu).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na charakter produktu Libmeldy w jego przypadku nie mają zastosowania standardowe badania toksykologiczne — nie prowadzono w związku z tym konwencjonalnych badań mutagenności, działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa. Właściwości farmakologiczne, toksykologiczne i genotoksyczne produktu Libmeldy oceniano w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Analizę miejsca integracji (ISA) w mysich komórkach szpiku kostnego Lin- oraz w ludzkich komórkach CD34⁺ transdukowanych LVV ARSA przeprowadzono przed wszczepieniem i po wszczepieniu myszom. Analiza wykazała brak wzbogacenia pod kątem insercji w genach związanych z nowotworem lub w ich pobliżu oraz brak dominacji klonalnej. Prototypowy wektor lentiwirusowy spokrewniony z LVV ARSA nie powodował transformacji *in vitro* i

utrzymującego się wzrostu transdukowanych komórek szpiku kostnego Lin- myszy typu dzikiego z powodu transformacji insercyjnej. Komórki szpiku kostnego Lin- myszy Cdkn2a-/-, szczepu podatnego na wywoływanie nowotworów przez gamma-retrowirusową mutagenezę insercyjną, transdukowane tym samym prototypowym wektorem lentiwirusowym nie wykazywały potencjału genotoksycznego po wszczepieniu myszom typu dzikiego.

Badania toksyczności i onkogenezy (rakotwórczości) przeprowadzono na modelu mysim MLD. Nie zaobserwowano dowodów toksyczności z powodu nadekspresji ARSA oraz nieprawidłowego lub złośliwego wzrostu przeszczepionych komórek czy nowotworów układu krwiotwórczego związanych z integracją LVV ARSA. Nadekspresja ARSA w ludzkich HSPC i u myszy ARSA Tg nie upośledzała aktywacji innych sulfataz zależnych od aktywatora sulfatazy SUMF-1, nie wpływała na proliferację i zdolność do różnicowania transdukowanych komórek i nie powodowała działań toksycznych lub upośledzenia czynnościowego u myszy ARSA Tg.

W dodatkowych badaniach z ludzkimi komórkami CD34⁺ transdukowanymi LVV ARSA, które podawano myszom z niedoborem odporności po mieloablacji, nie wykazano działań toksycznych, mobilizacji wektora ani efektu sąsiedniej transdukcji gonad samców.

W monitorowaniu molekularnym nie stwierdzono występowania zdolnego do replikacji lentiwirusa (RCL).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetylu sulfotlenek
Sodu chlorek
Albumina ludzka

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

6 miesięcy.

Po rozmrożeniu: maksymalnie 2 godziny w temperaturze pokojowej (20–25 °C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać worki infuzyjne w metalowych kasetach

Produkt Libmeldy musi być przechowywany w parach ciekłego azotu (< -130 °C) i musi pozostawać zamrożony do momentu gotowości pacjenta do otrzymania leczenia, aby zapewnić dostępność żywych komórek podawanych pacjentowi. Nie należy zamrażać rozmrożonego produktu leczniczego..

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu — patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worki infuzyjne o pojemności 50 ml, wykonane z poli(etylenu-co-octanu winylu) (EVA), z dwoma portami do przebijania, zapakowane w torbę zewnętrzną z EVA, umieszczone w metalowej kasie.

Produkt Libmeldy dostarczany jest z placówki wytwórczej do magazynu placówki leczniczej w kriopojemniku, który może zawierać wiele metalowych kaset przeznaczonych dla jednego pacjenta. Każda kaseta metalowa zawiera jeden worek infuzyjny z produktem Libmeldy.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

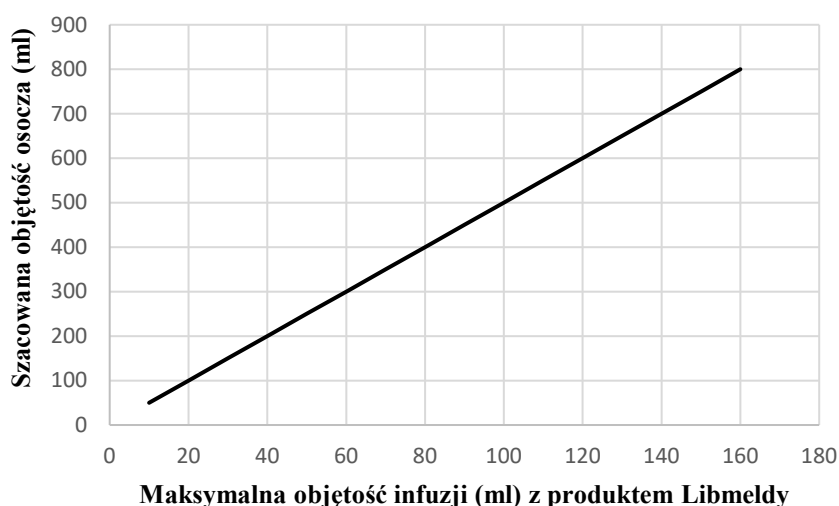
Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

- Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie krwinki. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt Libmeldy muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.
- Produkt Libmeldy należy stale przechowywać w temperaturze $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ do momentu rozmrożenia zawartości worka w celu podania w infuzji.

Określanie dawki do podania

- Uwzględniając informacje o dawkowaniu podane w punkcie 4.2, dawkę do podania w infuzji i liczbę zużywanych worków infuzyjnych należy określić na podstawie całkowitej liczby dostarczonych komórek CD34^{+} , podanej w dokumencie informacyjnym dla serii (tj. na podstawie dostarczonej dawki, wyliczonej względem masy ciała pacjenta w momencie pobierania komórek). Podawana dawka produktu Libmeldy powinna także uwzględniać masę ciała pacjenta w momencie zastosowania leczenia oraz fakt, że dowolny z używanych worków powinien być podany w całości.
- Należy dokładnie określić objętość infuzji, zgodnie z wiekiem i masą ciała pacjenta. Jeśli przeznaczona do podania dawka produktu Libmeldy obejmuje więcej niż jeden worek, należy przed rozpoczęciem infuzji upewnić się, że podawana objętość produktu leczniczego odpowiada zalecanemu limitowi ilości DMSO, tj. całkowita podana objętość DMSO powinna wynosić $< 1\%$ szacowanej objętości osocza pacjenta. W związku z tym maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wynosić $< 20\%$ szacowanej objętości osocza u pacjenta.
- Zamieszczony poniżej wykres pozwala określić maksymalną objętość produktu Libmeldy, jaką można podać pacjentowi w infuzji, w zależności od szacowanej objętości osocza.

Rysunek 2 Wytyczne dotyczące limitu bezpieczeństwa dla DMSO: maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wynosić $< 20\%$ szacowanej objętości osocza u pacjenta



Przygotowanie przed podaniem

- Dla danego pacjenta może zostać przygotowanych kilka worków infuzyjnych. Każdy worek infuzyjny znajduje się w zewnętrznej torbie, umieszczonej w metalowej kasecie.
- Tak opakowane worki infuzyjne należy przechowywać w metalowych kasetach w fazie par ciekłego azotu ($< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$) do momentu gotowości do rozmrożenia i podania w infuzji.

- Należy przeliczyć wszystkie worki infuzyjne i potwierdzić, że dla żadnego nie upłynął termin ważności, posługując się załączonym dokumentem informacyjnym dla serii.
- Powinien być dostępny jałowy roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) do wstrzykiwań, służący do napełnienia linii infuzyjnej przed podaniem infuzji i do przepłukania worka infuzyjnego oraz linii po podaniu infuzji.

Sprawdzenie przed rozmrożeniem

- Nie wyjmować metalowej kasety z kriopojemnika i nie rozmrażać produktu Libmeldy do momentu przygotowania pacjenta do podania infuzji. Należy skoordynować moment rozmrożenia worków infuzyjnych z produktem Libmeldy i czas podania infuzji. Należy wcześniej potwierdzić czas rozpoczęcia infuzji i dostosować czas rozpoczęcia rozmrażania tak, by w momencie, gdy pacjent jest przygotowany do infuzji, produkt leczniczy był dostępny.
- Otworzyć metalową kasę i przed rozmrożeniem sprawdzić zewnętrzny worek i worek infuzyjny pod kątem naruszenia ich integralności. Jeśli którykolwiek z worków infuzyjnych został uszkodzony, należy postępować zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka i bezzwłocznie skontaktować się z Orchard Therapeutics.
- Przed rozmrożeniem produktu Libmeldy należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na etykiecie na opakowaniu oraz na załączonym dokumencie informacyjnym dla serii. Produkt Libmeldy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Nie należy rozmrażać ani podawać produktu Libmeldy, jeśli informacje na etykiecie zawierającej dane pacjenta, umieszczonej na worku infuzyjnym, nie odpowiadają danym pacjenta, któremu produkt ma być podany.

Rozmrażanie

- Po ostrożnym wyjęciu z metalowej kasety rozmrażać worek infuzyjny w zewnętrznym worku, w temperaturze 37 °C, w urządzeniu do kontrolowanego rozmrażania, do momentu gdy w worku infuzyjnym nie będzie widoczny lód.
- Po zakończeniu rozmrażania należy niezwłocznie wyjąć worek z urządzenia do rozmrażania.
- Należy ostrożnie otworzyć zewnętrzny worek, aby wyjąć z niego worek infuzyjny, który należy przechowywać w temperaturze pokojowej (20–25 °C) do momentu podania w infuzji.
- Delikatnie ugniatać worek infuzyjny, aby ponownie zawiesić komórki. Zawartość worka infuzyjnego należy sprawdzić pod kątem pozostałych, widocznych agregatów komórek. Niewielkie grudki materiału komórkowego powinny ulec dyspersji podczas delikatnego mieszania ręcznego. Nie wstrząsać worka.
- Przed podaniem infuzji worka infuzyjnego nie należy myć, odwracać, pobierać z niego próbek lub zawieszać w nowym ośrodku.
- Produkt Libmeldy nie powinien być napromieniany, ponieważ może doprowadzić to do inaktywacji produktu.
- Jeśli w ramach dawki leczniczej dla pacjenta dostarczono więcej niż jeden worek infuzyjny, to kolejny worek należy rozmrozić dopiero wtedy, gdy podano całą zawartość poprzedniego worka.

Podanie

- Produkt Libmeldy należy podawać jako infuzję dożylną przez cewnik centralny, zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej, stosowanymi w placówce podającej lek.
- Zalecany zestaw do podawania to zestaw do przetaczania krwi wyposażony w filtr 200 µm.
- Zawartość każdego worka podawać w infuzji grawitacyjnej w ciągu 2 godzin od rozmrożenia, wliczwszy w to wszelkie przerwy w podawaniu, co pozwoli zachować maksymalną żywotność produktu.
- Maksymalna szybkość infuzji wynosi 5 ml/kg mc./h, a zawartość każdego z worków należy podać w czasie około 30 minut.

- Jeżeli konieczne jest podanie więcej niż jednego worka z produktem Libmeldy, nie należy przekraczać limitu jednego worka produktu podawanego w infuzji na godzinę.
- Należy dokładnie obserwować pacjentów wcześniej nieeksponowanych na DMSO. W ciągu 3 godzin po podaniu infuzji należy dokonywać pomiaru parametrów życiowych (ciśnienia krwi, tętna i saturacji tlenu) oraz monitorować występowanie jakichkolwiek objawów.
- Po zakończeniu infuzji wypłukać produkt Libmeldy pozostający w worku infuzyjnym oraz przepłukać linię dożylną roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) do wstrzykiwań, co zapewni, że pacjent otrzyma maksymalną liczbę komórek. Należy dokładnie określić objętość infuzji, zgodnie z wiekiem i masą ciała pacjenta.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

- W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Libmeldy, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

- Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Libmeldy (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1493/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 grudnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58,
20132
Mediolan,
Włochy

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58,
20132
Mediolan,
Włochy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu Libmeldy w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny ustali z właściwą krajową władzą treść i format programu szkoleniowego i kontrolowanej dystrybucji.

Program szkoleniowy i kontrolowanej dystrybucji ma na celu zapewnienie informacji o bezpiecznym stosowaniu produktu Libmeldy.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym z państw członkowskich, w których produkt Libmeldy został wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej mający przepisywać lub wydawać produkt Libmeldy oraz pacjenci/opiekunowie pacjentów mających otrzymać produkt, mają dostęp lub otrzymają następujący pakiet materiałów szkoleniowych:

- materiały szkoleniowe dla lekarzy
- pakiet informacji dla pacjenta.

Materiały szkoleniowe dla lekarzy powinny zawierać:

- charakterystykę produktu leczniczego
- wytyczne dla pracowników opieki zdrowotnej
- wytyczne dotyczące przygotowania i sposobu podawania produktu.

• Wytyczne dla pracowników opieki zdrowotnej powinny obejmować następujące kluczowe elementy:

- ostrzeżenie o występowaniu teoretycznej możliwości, że leczenie produktem Libmeldy może wiązać się z ryzykiem mutagenyzy insercyjnej, potencjalnie prowadzącej do powstania nowotworów złośliwych. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych transformacji onkogennej, białaczki lub chłoniaka. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych białaczki i chłoniaka oraz polecić im natychmiastowe zgłoszenie się do lekarza w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów
- ostrzeżenie dotyczące opóźnionego przyjęcia się przeszczepu płytek krwi i wskazówki postępowania
- ostrzeżenie dotyczące pojawienia się przeciwciał anti-ARSA i wskazówki postępowania
- ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku nieprzyjęcia się przeszczepu i o konieczności monitorowania pacjentów
- informacje o badaniu LongTERM-MLD i na czym ono polega
- zalecenie omówienia z pacjentami lub opiekunami istotnych kwestii dotyczących produktu Libmeldy:
 - możliwych zagrożeń związanych z leczeniem produktem Libmeldy

- objawów nowotworów złośliwych, takich jak białaczka czy chłoniak i koniecznych do podjęcia działań
- treści przewodnika dla pacjenta i rodzica lub opiekuna;
- konieczności posiadania przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta i okazywania jej pracownikom opieki zdrowotnej
- znaczenia regularnego monitorowania i długoterminowej obserwacji kontrolnej
- przedstawienie danych kontaktowych w celu zgłaszania wszystkich podejrzewanych działań niepożądanych i zamieszczenie indywidualnego numeru serii produktu leczniczego, który można znaleźć w karcie ostrzegawczej dla pacjenta.

• **Wytyczne dotyczące przygotowania i sposobu podawania produktu** powinny obejmować następujące kluczowe elementy:

- wytyczne wskazujące, że produkt Libmeldy musi być podawany w wyspecjalizowanej placówce leczniczej, mającej doświadczenie w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)
- instrukcje w zakresie środków ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu Libmeldy
- instrukcje dotyczące przyjmowania dostaw i przechowywania produktu Libmeldy
- instrukcje dotyczące kontroli produktu Libmeldy przed podaniem
- instrukcje rozmrażania produktu Libmeldy
- przedstawienie danych kontaktowych w celu zgłaszania wszystkich podejrzewanych działań niepożądanych i zamieszczenie indywidualnego numeru serii produktu leczniczego, który można znaleźć w karcie ostrzegawczej dla pacjenta.

Pakiet informacji dla pacjenta powinien obejmować:

- ulotkę dla pacjenta
- przewodnik dla pacjenta i rodzica lub opiekuna
- kartę ostrzegawczą dla pacjenta.

• **Przewodnik dla pacjenta i rodzica lub opiekuna** powinien obejmować następujące kluczowe treści:

- ostrzeżenie dotyczące monitorowania pacjentów pod kątem objawów białaczki lub chłoniaka i o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem specjalistą w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów ze względu na niewielkie ryzyko wystąpienia u pacjenta białaczki lub chłoniaka. Lekarz specjalista w ramach corocznych kontroli prowadzonych po zakończeniu leczenia będzie wykonywał badania krwi pacjenta, aby sprawdzić występowanie objawów białaczki lub chłoniaka.
- wskazówki dotyczące konieczności posiadania przez pacjenta lub rodzica, lub opiekuna karty ostrzegawczej dla pacjenta i informowania pracowników opieki zdrowotnej o podaniu dziecku leczenia produktem Libmeldy.
- wskazówki dotyczące znaczenia regularnego monitorowania i zgłaszania objawów lub problemów lekarzowi specjalście prowadzącemu leczenie dziecka.
- informacje o badaniu LongTERM-MLD i jego celu.
- przedstawienie danych kontaktowych w celu zgłaszania wszelkich działań niepożądanych lub objawów występujących u pacjenta oraz informacji o objęciu produktu leczniczego dodatkowym monitorowaniem (▼).

• **Karta ostrzegawcza dla pacjenta** powinna obejmować następujące kluczowe treści:

- informację o zastosowaniu u pacjenta leczenia produktem Libmeldy, z podaniem numeru serii produktu leczniczego i daty leczenia w celu zapewnienia identyfikowalności zgodnie z wytycznymi dotyczącymi obserwacji kontrolnej bezpieczeństwa stosowania i skuteczności oraz zarządzania ryzykiem w przypadku produktów leczniczych terapii zaawansowanej (EMA/149995/2008).

- dane kontaktowe lekarza prowadzącego.
- informację o możliwości wystąpienia fałszywie dodatnich wyników niektórych komercyjnych testów na obecność wirusa HIV wskutek leczenia produktem Libmeldy.
- informację o zastosowaniu u pacjenta terapii genowej i o tym, że pacjent nie powinien zostawać dawcą krwi, narządów, tkanek lub komórek.
- szczegóły dotyczące zgłaszania działań niepożądanych i objęcia produktu Libmeldy dodatkowym monitorowaniem ▼.
- dane kontaktowe, pod którymi pracownicy opieki zdrowotnej mogą uzyskać dodatkowe informacje.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym z państw członkowskich, w których produkt Libmeldy jest wprowadzany do obrotu, zastosowany będzie system mający na celu kontrolę dystrybucji produktu w stopniu szerszym niż zapewniany przez rutynowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka. Przed przepisaniem, wytworzeniem, wydaniem i zastosowaniem produktu należy spełnić następujące wymogi:

produkt Libmeldy będzie dostępny jedynie za pośrednictwem placówek leczniczych zakwalifikowanych przez podmiot odpowiedzialny, co zapewni identyfikowalność komórek pozyskanych od pacjenta i wytworzonego produktu leczniczego na linii leczącej szpital a miejsce wytwarzania. Wybór placówek leczniczych odbędzie się, w stosownych przypadkach, we współpracy z krajowymi organami ds. zdrowia. W ramach procesu kwalifikacji placówki pracownicy opieki zdrowotnej otrzymają szkolenie z użyciem materiałów szkoleniowych dla lekarzy.

•Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Libmeldy u dzieci z późną niemowlęcą lub wczesną młodzieńczą postacią MLD podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie prospektywne z użyciem danych z rejestru, zgodnie z ustalonym protokołem, i przedstawi jego wyniki.	Raporty okresowe składane zgodnie z RMP. Końcowy raport z badania: marca 2046 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KASETA METALOWA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmeldy 2–10 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
atidarsagen autotemcel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Populacja komórek wzbogacona w autologiczne komórki CD34⁺, która zawiera krwiotwórcze komórki macierzyste i komórki progenitorowe (HSCP) transdukowane *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego, wykazująca ekspresję genu ludzkiej arylosulfatazy A (ARSA). Produkt zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również sulfotlenek dimetylu, albuminę ludzką i sodu chlorek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

10–20 ml

Patrz dokument informacji dla serii, gdzie podano liczbę worków infuzyjnych i liczbę komórek CD34⁺ na worek dla danego pacjenta.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Okres trwałości po rozmrożeniu: 2 godziny w temperaturze pokojowej (20–25 °C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym (< -130 °C). Przechowywać worki infuzyjne w kasecie metalowej do momentu gotowości do rozmrożenia i podania. Nie otwierać zewnętrznej torby do momentu rozmrożenia. Nie zamrażać ponownie po rozmrożeniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera komórki ludzkie krwi. Niezużyty produkt leczniczy i materiały odpadowe należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1493/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia (DOB) pacjenta:
DIN:
Identyfikator COI:
Numer serii:
Identyfikator worka:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

TORBA ZEWNĘTRZNA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmeldy 2–10 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
atidarsagen autotemcel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Populacja komórek wzbogacona w autologiczne komórki CD34⁺, która zawiera krwiotwórcze komórki macierzyste i komórki progenitorowe (HSCP) transdukowane *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego, wykazująca ekspresję genu ludzkiej arylosulfatazy A (ARSA). Produkt zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również sulfotlenek dimetylu, albuminę ludzką i sodu chlorek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

10–20 ml

Patrz dokument informacji dla serii, gdzie podano liczbę worków infuzyjnych i liczbę komórek CD34⁺ na worek dla danego pacjenta.

5. SPOSÓB I DROGAPODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Okres trwałości po rozmrożeniu: 2 godziny w temperaturze pokojowej (20–25 °C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym (< -130 °C). Przechowywać worki infuzyjne w kasce metalowej do momentu gotowości do rozmrożenia i podania. Nie otwierać zewnętrznej torby do momentu rozmrożenia. Nie zamrażać ponownie po rozmrożeniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera komórki ludzkie krwi. Niezużyty produkt leczniczy i materiały odpadowe należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1493/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia (DOB) pacjenta:
DIN:
Identyfikator COI:
Numer serii:
Identyfikator worka:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK INFUZYJNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Libmeldy 2–10 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
atidarsagen autotemcel
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia (DOB) pacjenta:
DIN:
Identyfikator COI:
Numer serii:
Identyfikator worka:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10–20 ml zawiesiny komórek na worek.

Patrz dokument informacji dla numeru serii, gdzie podano liczbę worków infuzyjnych i liczbę komórek CD34⁺ na worek dla danego pacjenta.

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA DOKUMENCIE INFORMACYJNYM DLA SERII, DOŁĄCZANYM DO KAŻDEGO TRANSPORTU DLA JEDNEGO PACJENTA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmeldy 2–10 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Populacja komórek wzbogacona w autologiczne komórki CD34⁺, która zawiera krwiotwórcze komórki macierzyste i komórki progenitorowe (HSCP) transdukowane *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego, wykazująca ekspresję genu ludzkiej arylosulfatazy A (ARSA).

3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK ORAZ DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO

INFORMACJA O DOSTARCZONEJ SERII (DOSTARCZONYCH SERIACH)

Dostawa zawiera następującą serię (następujące serie):

Numer serii	Identyfikator worka	Objętość dyspersji do infuzji (ml)	Moc (x 10 ⁶ komórek/ml)	Całkowita liczba komórek CD34 ⁺ (x 10 ⁶)	Termin ważności (dd.mm.rrrr)

Całkowita liczba worków:

Całkowita liczba komórek CD34⁺ (x 10⁶):

Dostarczona dawka (wyliczona zgodnie z masą ciała pacjenta w momencie pobrania komórek) wynosi:

_____ × 10⁶ komórek CD34⁺/kg mc.

Minimalna zalecana do podania dawka produktu Libmeldy wynosi 3 × 10⁶ komórek CD34⁺/kg mc. W badaniach klinicznych podawano dawki do 30 × 10⁶ komórek CD34⁺/kg mc.

Dawka do podania w infuzji powinna zostać określona przez lekarza prowadzącego na podstawie całkowitej liczby dostarczonych komórek CD34⁺, masy ciała pacjenta w momencie zastosowania leczenia oraz faktu, że dowolny z używanych worków powinien być podany w całości.

Jeśli konieczne jest podanie więcej niż jednego worka produktu Libmeldy, należy przed rozpoczęciem infuzji upewnić się, że podawana objętość produktu leczniczego odpowiada zalecanemu **limitowi ilości DMSO**, tj. całkowita podana objętość DMSO powinna wynosić < 1 % szacowanej objętości osocza pacjenta.

Maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wobec tego wynosić < 20 % szacowanej objętości osocza u pacjenta.

4. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

5. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

NALEŻY ZACHOWAĆ TEN DOKUMENT I UDOSTĘPNIĆ GO W TRAKCIE PRZYGOTOWAŃ DO PODANIA PRODUKTU LIBMELDY

Tylko do stosowania autologicznego.

6. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA I STOSOWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym (< -130 °C). Przechowywać worki infuzyjne w kasecie metalowej do momentu gotowości do rozmrożenia i podania. Nie otwierać zewnętrznej torby do momentu rozmrożenia. Nie zamrażać ponownie po rozmrożeniu.

Okres ważności: 6 miesięcy w temperaturze < -130 °C. Okres trwałości po rozmrożeniu: 2 godziny w temperaturze pokojowej (20–25 °C).

7. TERMIN WAŻNOŚCI I INNE INFORMACJE DOTYCZĄCE SERII

Informacje te przedstawiono w tabeli w punkcie 3 powyżej.

8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera komórki ludzkie krwi. Niezużyty produkt leczniczy i materiały odpadowe należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

9. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

SEC:

Imię:

Nazwisko:

Data urodzenia (DOB) pacjenta:

Masa ciała podczas pierwszego pobrania (kg):

DIN:

COI ID:

Informacje dotyczące numeru serii oraz numeru identyfikacyjnego worka znajdują się w tabeli w punkcie 3 powyżej.

10. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1493/001

B. ULOTKA DLA PACJENTA

**Ulotka dołączona do opakowania: Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
lub opiekuna**

**Libmeldy 2–10 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
atidarsagen autotemcel**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły u dziecka po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego leczenie dziecka lub pielęgniarki.
- Lekarz prowadzący leczenie dziecka lub pielęgniarka wyda kartę ostrzegawczą pacjenta. Należy uważnie zapoznać się z jej treścią i przestrzegać zawartych tam instrukcji.
- Kartę ostrzegawczą pacjenta należy zawsze okazywać lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyt lekarskich dziecka lub w momencie przyjęcia dziecka do szpitala.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu leczenie dziecka lub pielęgniarce. Dotyczy to również wszelkich objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Libmeldy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem u dziecka leku Libmeldy
3. Jak podawany jest lek Libmeldy
4. Możliwe działania niepożądane
 - Działania niepożądane leku stosowanego do kondycjonowania
 - Działania niepożądane leku Libmeldy
5. Jak przechowywać lek Libmeldy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Libmeldy i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Libmeldy

Lek Libmeldy należy do grupy leków nazywanych **terapią genową**. Został on wytworzony specjalnie dla konkretnego dziecka, z jego własnego krwinek.

W jakim celu stosuje się lek Libmeldy

Lek Libmeldy jest stosowany w leczeniu ciężkiej choroby o nazwie leukodystrofia metachromatyczna (MLD):

- u dzieci z „późnymi niemowlęcymi” albo „wczesnymi młodzieńczymi” postaciami choroby, u których nie rozwinęły się jeszcze objawy przedmiotowe i podmiotowe;
- u dzieci z „wczesnymi młodzieńczymi” postaciami choroby, u których zaczęły pojawiać się objawy, ale nie ulegają one jeszcze gwałtownemu nasileniu.

U osób chorych na MLD występuje błąd w genie wytwarzającym enzym o nazwie arylosulfataza A (ARSA). Prowadzi to do nagromadzenia w mózgu i układzie nerwowym substancji nazywanych *sulfatydami*, powodujących uszkodzenie układu nerwowego i postępującą utratę sprawności fizycznej, a następnie umysłowej, co w końcu prowadzi do zgonu.

Jak działa lek Libmeldy?

Z krwi dziecka pobierane są komórki nazywane *komórkami macierzystymi*. Następnie są one modyfikowane w laboratorium, aby umieścić w nich działający gen odpowiedzialny za powstawanie ARSA. Po podaniu dziecku leku Libmeldy wytworzonego z takich zmodyfikowanych komórek, komórki zaczynają wytwarzać enzym ARSA rozkładający sulfatydy w komórkach nerwowych i innych komórkach w organizmie dziecka. Oczekuje się, że spowolni to progresję choroby i przyniesie poprawę jakości życia dziecka.

Lek Libmeldy podawany jest do żyły (*dożylnie*) za pomocą kroplówki (*we wlewie*). Dodatkowe informacje o tym, co dzieje się przed leczeniem i w jego trakcie — patrz punkt 3, *Jak podawany jest lek Libmeldy*.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku Libmeldy lub przyczyn przepisania go dziecku należy zwrócić się do lekarza prowadzącego leczenie dziecka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem u dziecka leku Libmeldy

Kiedy nie stosować leku Libmeldy u dziecka:

- jeśli dziecko ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W przypadku podejrzenia uczulenia u dziecka należy zwrócić się do lekarza po poradę.
- jeśli dziecko wcześniej otrzymało terapię genową opracowaną z jego komórek macierzystych z krwi.
- jeśli dziecko ma uczulenie na którykolwiek ze składników leków, które otrzyma przed leczeniem lekiem Libmeldy (patrz punkt 3) albo jeśli lekarz uważa, że u dziecka mogą wystąpić nieakceptowalne działania niepożądane związane z takimi składnikami.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Libmeldy należy omówić to z lekarzem.

- Informacje o lekach na bazie komórek, takich jak lek Libmeldy, muszą być przechowywane w szpitalu przez 30 lat. Informacje na temat dziecka będą zawierały jego imię, nazwisko oraz numer serii podanego leku Libmeldy.
- Lek Libmeldy wytwarzany jest z własnych komórek macierzystych dziecka i może być podany tylko konkretnemu dziecku.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Libmeldy

- Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu leku Libmeldy, dziecko zostanie poddane ocenie dokonanej przez lekarza prowadzącego w celu potwierdzenia choroby MLD i oceny objawów oraz skutków choroby. W momencie początkowej oceny u dziecka mogą nie występować żadne objawy fizyczne choroby.
Jeśli przed rozpoczęciem leczenia doszło do progresji MLD i pogorszenia się stanu dziecka, lekarz może stwierdzić, że choroba osiągnęła gwałtownie postępującą fazę. W takim przypadku dziecko może nie odnieść korzyści z leczenia, a lekarz może zdecydować o zrezygnowaniu z podania leku Libmeldy.
- Dziecko może otrzymać pewne leki, nazywane **lekiem mobilizującym** oraz **lekiem kondycjonującym** (dodatkowe informacje o tych lekach, w tym o możliwych działaniach niepożądanych, podano w punktach 3 i 4).

- Cewniki centralne mają postać cienkich, giętkich rurek, umieszczanych przez lekarza w dużej żyłę w celu uzyskania dostępu do krwioobiegu dziecka. Ryzyko związane z umieszczeniem takich cewników to zakażenia i powstawanie zakrzepów krwi. Lekarz i pielęgniarki będą monitorowali dziecko pod kątem powikłań po umieszczeniu cewnika centralnego.
- Przed podaniem dziecku lek Libmeldy jest badany pod kątem występowania w nim zakaźnych drobnoustrojów. Istnieje niewielkie ryzyko zakażenia. Lekarze prowadzący leczenie dziecka i pielęgniarki będą monitorowali je w trakcie podawania wlewu pod kątem objawów zakażeń i w razie konieczności zastosują odpowiednie leczenie.
- Lekarz sprawdzi tarczycę dziecka. Tarczycza znajduje się w szyi i wytwarza hormony niezbędne do prawidłowej pracy organizmu. Praca tarczycy będzie też monitorowana po zakończeniu leczenia, jeśli będzie to konieczne.

Po zakończeniu leczenia lekiem Libmeldy

- Po zakończeniu leczenia dziecko może zostać poproszone o przystąpienie do **badania obserwacyjno-kontrolnego**, trwającego do 15 lat i pozwalającego lepiej poznać długotrwałe skutki zastosowania leku Libmeldy.
- Jeśli dziecko wymaga przetoczenia krwi w ciągu pierwszych 3 miesięcy po otrzymaniu leku Libmeldy, produkty krwiopochodne powinny zostać poddane napromienianiu. Oznacza to, że zredukowana zostanie w nich liczba krwinek białych nazywanych limfocytami, co zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji związanej z przetoczeniem. Lekarz będzie monitorował dziecko pod kątem reakcji związanych z przetoczeniem krwi.
- Przez pewien czas po zastosowaniu leczenia lekiem Libmeldy liczba krwinek u dziecka będzie mała. Dotyczy to też krwinek zwalczających zakażenia, nazywanych neutrofilami, które można oznaczyć w zwykłym badaniu krwi. Jeżeli liczba neutrofili u dziecka jest wciąż mała po upływie 60 dni, mogło dojść do nieprzyjęcia się przeszczepu. W takim przypadku lekarz prowadzący leczenie dziecka może zdecydować o podaniu dziecku uprzednio pobranych, rezerwowych komórek (patrz punkt 3). Rezerwowe komórki nie mają wprowadzonego działającego genu kodującego ARSA i nie będą wytwarzały tego enzymu.
- Po otrzymaniu leku kondycjonującego liczba płytek krwi u dziecka może być mała. Oznacza to, że krew dziecka może nie krzepnąć prawidłowo, a dziecko może być przez pewien czas po zastosowaniu leczenia podatne na krwawienie. Lekarz będzie monitorował liczbę płytek krwi u dziecka w rutynowych badaniach krwi i w razie konieczności zastosuje u dziecka leczenie. Może ono obejmować przetoczenie płytek krwi, które pomoże zwiększyć ich liczbę.
- Może dojść do wystąpienia kwasicy metabolicznej. Jest to stan, w trakcie którego dochodzi do podwyższenia stężenia kwasu we krwi. Istnieje wiele przyczyn wystąpienia tego stanu, ale jest on częstszy u pacjentów z MLD. Objawy kwasicy metabolicznej obejmują uczucie duszności, szybkie oddychanie, nudności (mdłości) i wymioty. Lekarz będzie monitorował dziecko pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy metabolicznej.
- Wprowadzenie nowego genu do komórek macierzystych może w teorii powodować nowotwory krwi (białaczkę i chłoniaka). Po zakończeniu leczenia lekarz będzie monitorował dziecko pod kątem występowania jakichkolwiek objawów białaczki lub chłoniaka.
- W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów powstawały przeciwciała przeciwko enzymowi ARSA, nazywane przeciwciałami anty-ARSA (patrz działania niepożądane leku Libmeldy podane w punkcie 4). Zanikały one samoistnie lub po zastosowaniu odpowiednich leków. Lekarz będzie monitorował występowanie przeciwciał anty-ARSA we krwi dziecka i w razie konieczności zastosuje leczenie.

- Po otrzymaniu leku Libmeldy dziecko będzie monitorowane za pomocą regularnych badań krwi. Obejmą one oznaczanie przeciwciał — nazywanych immunoglobulinami — we krwi dziecka. Jeśli ich stężenie będzie niskie, dziecko może wymagać zastępczej terapii immunoglobulinami. W razie konieczności zostanie to omówione przez lekarza prowadzącego leczenie dziecka.
- Lek Libmeldy przygotowywany jest z użyciem fragmentów ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), które zostały zmodyfikowane tak, że nie mogą wywołać zakażenia. Zmieniony wirus służy do wprowadzania genu ARSA do komórek macierzystych dziecka. Choć lek nie wywoła zakażenia HIV u dziecka, to obecność leku Libmeldy we krwi może dawać fałszywie dodatni wynik badania na obecność wirusa HIV, wykonywanego z użyciem niektórych testów komercyjnych (tzw. testów opierających się na metodzie PCR), które rozpoznają fragment wirusa HIV wykorzystany do wytworzenia leku Libmeldy. W przypadku uzyskania u dziecka dodatniego wyniku na obecność wirusa HIV po zastosowaniu leku Libmeldy należy skontaktować się z prowadzącym dziecko lekarzem lub pielęgniarką.
- Po leczeniu lekiem Libmeldy dziecko nie będzie mogło być dawcą krwi, narządów, tkanek ani komórek. Wynika to z faktu, że lek Libmeldy jest lekiem terapii genowej.

Przed podaniem dziecku leku Libmeldy lekarz sprawdzi:

- pracę płuc, serca, nerek, wątroby dziecka oraz jego ciśnienie krwi.
- występowanie objawów zakażeń — wszystkie zakażenia będą leczone, zanim dziecku podany zostanie produkt Libmeldy.
- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, wirusem ludzkiej białaczki z komórek T (HTLV), wirusem HIV lub mykoplazmą.
- czy dziecku w ciągu ostatnich 6 tygodni podano szczepienie lub czy podanie szczepienia jest zaplanowane na okres następnych kilku miesięcy.

Jeśli leczenie lekiem Libmeldy nie może zostać zakończone

Przed podaniem leku Libmeldy dziecko otrzyma lek kondycjonujący, usuwający komórki ze szpiku kostnego.

Jeśli po podaniu dziecku leku kondycjonującego lek Libmeldy nie może być podany albo jeśli zmodyfikowane komórki macierzyste nie utrzymują się (*nie przyjęły się*) w organizmie dziecka, lekarz może zdecydować o podaniu dziecku we wlewie uprzednio pozyskanych komórek rezerwowych (patrz też punkt 3, *Jak podawany jest lek Libmeldy*). Rezerwowe komórki nie mają wprowadzonego działającego genu kodującego ARSA i nie będą wytwarzały tego enzymu. Dalszych informacji udzieli lekarz prowadzący dziecko.

Lek Libmeldy a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które dziecko ma planowo przyjmować.

- Dziecko nie powinno przyjmować żadnych **leków na zakażenie wirusem HIV** w okresie od co najmniej miesiąca przed podaniem leków mobilizujących do upływu co najmniej 7 dni od podania we wlewie leku Libmeldy (patrz też punkt 3, *Jak wytwarzany i podawany jest lek Libmeldy*).
- Dziecko nie może przyjmować szczepień **żywymi szczepionkami** przez 6 tygodni przed podaniem leków kondycjonujących w celu przygotowania do podania leku Libmeldy ani po zastosowaniu leczenia, kiedy praca układu odpornościowego dziecka (który chroni jego organizm) wraca do normy.

Lek Libmeldy zawiera sól i sulfotlenek dimetylu (DMSO)

Lek zawiera 35–560 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej/stołowej) w każdej dawce. Odpowiada to 2 do 28 % zalecanego maksymalnego dobowego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

Jeśli dziecko nie miało wcześniej styczności z DMSO (substancją służącą do konserwacji mrożonych komórek), lekarz lub pielęgniarka powinni ściśle je obserwować pod kątem jakichkolwiek reakcji podczas podawania wlewu i co godzinę, przez 3 godziny po podaniu wlewu.

3. Jak podawany jest lek Libmeldy

Ponieważ lek Libmeldy jest wytwarzany z własnych komórek macierzystych dziecka, w celu jego przygotowania, na około 2 miesiące przed podaniem leczenia, pobrana zostanie krew dziecka.

- dziecko otrzyma najpierw lek mobilizujący, powodujący przeniknięcie komórek macierzystych ze szpiku kostnego dziecka do krwiobiegu.
- następnie komórki macierzyste mogą zostać pobrane za pomocą urządzenia rozdzielającego składniki krwi (*urządzenia do aferezy*). Pobranie komórek w liczbie wystarczającej do wytworzenia leku Libmeldy może potrwać dłużej niż jeden dzień.

Komórki macierzyste pobrane z krwi zostaną podzielone na:

- **próbkę terapeutyczną**, która zostanie przekazana w celu wytworzenia leku Libmeldy przez wprowadzenie prawidłowej kopii genu ARSA do komórek macierzystych w próbce.
- **próbkę zapasową**, która zostanie zamrożona i zachowana, aby móc ją podać dziecku jako zastępcze komórki macierzyste w przypadku, gdy lek Libmeldy nie może zostać podany albo nie działa (patrz *Jeśli leczenie lekiem Libmeldy nie może zostać zakończone* w punkcie 2). Należy zauważyć, że komórki zapasowe mogą alternatywnie zostać pobrane ze szpiku kostnego dziecka. W takim przypadku przed zabiegiem dziecku zostaną podane leki uspokajające i przeciwbólowe lub znieczulenie ogólne. Lekarz pobierze szpik kostny dziecka za pomocą specjalnej strzykawki.

Jak podawany jest dziecku lek Libmeldy

- Lek Libmeldy będzie podany dziecku w wykwalifikowanej placówce leczniczej przez lekarzy przeszkolonych w zakresie stosowania tego typu leków.
- Lekarze sprawdzą, czy worki infuzyjne z lekiem Libmeldy oznaczono jako wytworzone z próbki pozyskanej od dziecka.
- Leczenie lekiem Libmeldy jest jednorazowe. Leku nie podaje się dziecku po raz kolejny.

Kiedy?	Co będzie się działo?	Dlaczego?
Około 2 miesiące przed podaniem leku Libmeldy we wlewie	Podany zostanie lek mobilizujący.	Ma to na celu spowodowanie przeniknięcia komórek macierzystych ze szpiku kostnego dziecka do krwiobiegu.
Około 2 miesiące przed podaniem leku Libmeldy we wlewie	Pobierana jest krew.	Ma to na celu wytworzenie leku Libmeldy oraz uzyskania zastępczych komórek na wypadek, gdyby ich użycie było konieczne.
5 dni przed podaniem leku Libmeldy we wlewie	Przez 3–4 dni pobytu w szpitalu podawany jest lek kondycjonujący.	Ma to na celu przygotowanie szpiku kostnego dziecka do przyjęcia leczenia przez zniszczenie występujących w szpiku komórek, by mogły one zostać zastąpione

Kiedy?	Co będzie się działo?	Dlaczego?
		zmodyfikowanymi komórkami w leku Libmeldy.
15 do 30 minut przed podaniem leku Libmeldy we wlewie	Może być podany lek przeciwhistaminowy.	Ma to na celu zapobieganie wystąpieniu reakcji alergicznej na wlew.
Rozpoczęcie leczenia produktem Libmeldy	Lek Libmeldy podawany jest do żyły za pomocą kroplówki (we wlewie). Odbędzie się to w szpitalu, a podanie każdego worka infuzyjnego potrwa około 30 minut. Liczba worków infuzyjnych jest różna dla każdego pacjenta.	Ma to na celu wprowadzenie komórek macierzystych z genem ARSA do szpiku kostnego dziecka.
Po leczeniu produktem Libmeldy	Dziecko pozostanie w szpitalu około 4–12 tygodni.	Ma to na celu powrót do zdrowia i umożliwienie monitorowania działania leczenia u dziecka oraz udzielenia pomocy w przypadku wystąpienia działań niepożądanych — dziecko zostanie wypisane ze szpitala w momencie, gdy lekarz uzna, że jest to dla dziecka bezpieczne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane są związane z lekiem kondycjonującym stosowanym do przygotowania szpiku kostnego dziecka do przyjęcia leku Libmeldy.

W przypadku pytań dotyczących działań niepożądanych leku kondycjonującego należy zwrócić się do lekarza prowadzącego leczenie dziecka. Można też zapoznać się z ulotką dla pacjenta, dołączoną do tego leku.

Działania niepożądane leku kondycjonującego

➔ **Natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli u dziecka po podaniu leku kondycjonującego wystąpią jakiegokolwiek wymienione poniżej działania niepożądane. Działania takie występują zwykle w okresie od kilku pierwszych dni do kilku tygodni po podaniu leku kondycjonującego, ale mogą też pojawić się znacznie później.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- mała liczba białych krwinek stwierdzana w badaniu krwi, bez gorączki lub z gorączką
- kwasica metaboliczna, stan, w którym zwiększone jest stężenie kwasu we krwi
- zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej i warg
- wymioty
- powiększona wątroba

- ból w prawej, górnej części brzucha, pod żebrami, zażółcenie białek oczu lub powłok skórnych, gwałtowny wzrost masy ciała, obrzęk rąk, nóg i brzucha oraz kłopoty z oddychaniem. Mogą być to objawy ciężkiej choroby wątroby, nazywanej *chorobą zatorową żył*
- utrata lub zaburzenie czynności jajników.

Często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- zaburzenia krwawienia lub powstawanie sińców — w tym na skutek małej liczby płytek krwi, powodujących zmniejszenie zdolności krwi do krzepnięcia
- zakażenia, mogące u dziecka wywoływać uczucie gorąca (gorączkę), dreszcze lub poty
- zakażenie w obrębie klatki piersiowej (*zapalenie płuc*)
- zakażenia narządów uczestniczących w wydalaniu moczu (np. pęcherza moczowego i dróg moczowych)
- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*)
- nadmiar płynu w organizmie
- gromadzenie się płynu w jamie brzusznej
- problemy ze snem
- ból głowy
- krwawienie z nosa
- ból w jamie ustnej i ból gardła
- biegunka
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- mdłości (*nudności*)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (transaminaz i aminotransferaz) obserwowane w badaniach krwi
- swędzenie skóry
- ból pleców
- ból kości
- zmniejszone wydalanie moczu
- gorączka
- dodatni wynik badania w kierunku aspergilozy (grzybiczej choroby płuc).

Działania niepożądane leku Libmeldy

W przypadku leku Libmeldy zgłaszano występowanie podanych poniżej działań niepożądanych.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwko ARSA. Przeciwciała to naturalny mechanizm obronny organizmu przed wszelkimi obcymi dla niego czynnikami.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu leczenie dziecka lub pielęgniarce. Dotyczy to również wszelkich objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Libmeldy

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy.

Ponieważ lek ten podawany będzie w szpitalu, szpital odpowiada za właściwy sposób przechowywania leku przed jego użyciem i w trakcie jego użycia, a także za prawidłowe usuwanie.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie worka infuzyjnego.

Nie stosować tego leku, jeśli zostanie zauważone uszkodzenie bądź nieszczelność worka infuzyjnego.

Przechowywać w temperaturze $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ przez maksymalnie 6 miesięcy. Nie rozmrażać produktu do momentu gotowości do jego użycia. Po rozmrożeniu przechowywać w temperaturze pokojowej ($20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$) i zużyć w ciągu 2 godzin. Nie zamrażać ponownie.

Lek ten zawiera modyfikowane genetycznie komórki ludzkie. Niezużyty lek i materiały odpadowe należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od człowieka.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Libmeldy

- Substancją czynną leku Libmeldy są własne komórki macierzyste dziecka, zawierające prawidłowe kopie genu ARSA. Stężenie na worek infuzyjny wynosi $2\text{--}10 \times 10^6$ komórek w jednym mililitrze.

- Pozostałe składniki to roztwór służący do ochrony zamrożonych komórek i sodu chlorek (patrz punkt 2, *Lek Libmeldy zawiera sól*).

Lek ten zawiera modyfikowane genetycznie ludzkie komórki.

Jak wygląda lek Libmeldy i co zawiera opakowanie

Lek Libmeldy to przezroczysta do lekko mętnej, bezbarwna do żółtej albo różowej dyspersja komórek, dostarczana w jednym lub większej liczbie worków infuzyjnych umieszczonych w torbie zamkniętej w szczelnym pojemniku metalowym.

Na każdym worku infuzyjnym i pojemniku metalowym zamieszczone są imię, nazwisko i data urodzenia dziecka, a także zakodowane dane identyfikujące dziecko jako pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58,
20132
Mediolan,

Włochy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przed podaniem produktu Libmeldy należy zapoznać się z opisem całej procedury.

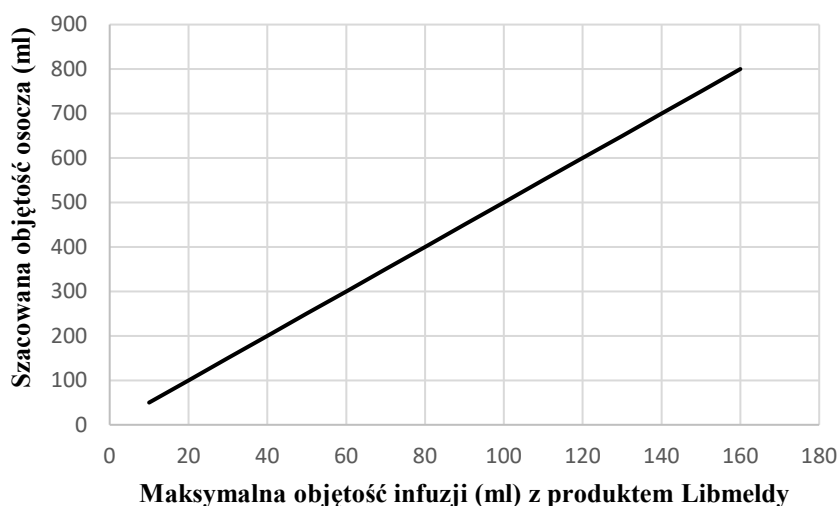
Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

- Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie krwinki. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt Libmeldy muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.
- Produkt Libmeldy należy stale przechowywać w temperaturze $< -130^{\circ}\text{C}$ do momentu rozmrożenia zawartości worka w celu podania w infuzji.

Określanie dawki do podania

- Dawkę do podania w infuzji i liczbę zużywanych worków infuzyjnych z produktem Libmeldy należy określić na podstawie całkowitej liczby dostarczonych komórek CD34⁺, podanej w dokumencie informacyjnym dla serii (tj. na podstawie dostarczonej dawki, wyliczonej względem masy ciała pacjenta w momencie pobierania komórek). Podawana dawka produktu Libmeldy powinna także uwzględniać masę ciała pacjenta w momencie zastosowania leczenia oraz fakt, że dowolny z używanych worków powinien być podany w całości.
- Należy dokładnie określić objętość infuzji, zgodnie z wiekiem i masą ciała pacjenta. Jeśli przeznaczona do podania dawka produktu Libmeldy obejmuje więcej niż jeden worek, należy przed rozpoczęciem infuzji upewnić się, że podawana objętość produktu leczniczego odpowiada zalecanemu limitowi ilości DMSO, tj. całkowita podana objętość DMSO powinna wynosić $< 1\%$ szacowanej objętości osocza pacjenta. W związku z tym maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wynosić $< 20\%$ szacowanej objętości osocza u pacjenta.
- Zamieszczony poniżej wykres pozwala określić maksymalną objętość produktu Libmeldy, jaką można podać pacjentowi w infuzji, w zależności od szacowanej objętości osocza.

Wytyczne dotyczące limitu bezpieczeństwa dla DMSO: maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wynosić $< 20\%$ szacowanej objętości osocza u pacjenta.



Przygotowanie przed podaniem

- Dla danego pacjenta może zostać przygotowanych kilka worków infuzyjnych. Każdy worek infuzyjny znajduje się w zewnętrznej torbie, umieszczonej w metalowej kasecie.
- Tak opakowane worki infuzyjne należy przechowywać w metalowych kasetach w fazie par ciekłego azotu ($< -130^{\circ}\text{C}$) do momentu gotowości do rozmrożenia i podania w infuzji.
- Należy przeliczyć wszystkie worki infuzyjne i potwierdzić, że dla żadnego nie upłynął termin ważności, posługując się załączonym dokumentem informacyjnym dla serii.
- Powinien być dostępny jałowy roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) do wstrzykiwań, służący do napełnienia linii infuzyjnej przed podaniem infuzji i do przepłukania worka infuzyjnego oraz linii po podaniu infuzji.

Sprawdzenie przed rozmrożeniem

- Nie wyjmować metalowej kasety z kriopojemnika i nie rozmrażać produktu Libmeldy do momentu przygotowania pacjenta do infuzji. Należy skoordynować moment rozmrożenia worków infuzyjnych z produktem Libmeldy i czas podania infuzji. Należy wcześniej potwierdzić czas rozpoczęcia infuzji i dostosować czas rozpoczęcia rozmrażania tak, by w momencie, gdy biorca jest przygotowany do infuzji, produkt Libmeldy był dostępny.
- Otworzyć metalową kasetę i przed rozmrożeniem sprawdzić zewnętrzny worek i worek infuzyjny pod kątem naruszenia ich integralności. Jeśli którykolwiek z worków infuzyjnych został uszkodzony, należy postępować zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka i bezzwłocznie skontaktować się z Orchard Therapeutics.
- Przed rozmrożeniem produktu Libmeldy należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na etykiecie na opakowaniu oraz na załączonym dokumencie informacyjnym dla serii. Produkt Libmeldy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Nie należy rozmrażać ani podawać produktu Libmeldy, jeśli informacje na etykiecie zawierającej dane pacjenta, umieszczonej na worku infuzyjnym, nie odpowiadają danym pacjenta, któremu produkt ma być podany.

Rozmrażanie

- Po ostrożnym wyjęciu z metalowej kasety rozmrażać worek infuzyjny w zewnętrznym worku, w temperaturze 37°C , w urządzeniu do kontrolowanego rozmrażania, do momentu gdy w worku infuzyjnym nie będzie widoczny lód.
- Po zakończeniu rozmrażania należy niezwłocznie wyjąć worek z urządzenia do rozmrażania.
- Należy ostrożnie otworzyć zewnętrzny worek, aby wyjąć z niego worek infuzyjny, który należy przechowywać w temperaturze pokojowej ($20\text{--}25^{\circ}\text{C}$) do momentu podania w infuzji.

- Delikatnie ugniatać worek infuzyjny, aby ponownie zawiesić komórki. Zawartość worka infuzyjnego należy sprawdzić pod kątem pozostałych, widocznych agregatów komórek. Niewielkie grudki materiału komórkowego powinny ulec dyspersji podczas delikatnego mieszania ręcznego. Nie wstrząsać worka.
- Przed podaniem infuzji worka infuzyjnego nie należy myć, odwracać, pobierać z niego próbek lub zawieszać w nowym ośrodku.
- Produkt Libmeldy nie powinien być napromieniany, ponieważ może doprowadzić to do inaktywacji produktu.
- Jeśli w ramach dawki leczniczej dla pacjenta dostarczono więcej niż jeden worek infuzyjny, to kolejny worek należy rozmrozić dopiero wtedy, gdy podano całą zawartość poprzedniego worka.

Podanie

- Produkt Libmeldy należy podawać jako infuzję dożylną przez cewnik centralny, zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej, stosowanymi w wykwalifikowanej placówce leczniczej.
- Zalecany zestaw do podawania to zestaw do przetaczania krwi wyposażony w filtr 200 μm .
- Zawartość każdego worka podawać w infuzji grawitacyjnej w ciągu 2 godzin od rozmrożenia, wliczywszy w to wszelkie przerwy w podawaniu, co pozwoli zachować maksymalną żywotność produktu.
- Maksymalna szybkość infuzji wynosi 5 ml/kg mc./h, a zawartość każdego z worków należy podać w czasie około 30 minut.
- Jeżeli konieczne jest podanie więcej niż jednego worka z produktem Libmeldy, nie należy przekraczać limitu jednego worka produktu podawanego w infuzji na godzinę.
- Należy dokładnie obserwować pacjentów wcześniej nieeksponowanych na DMSO. Przez czas do 3 godzin po podaniu infuzji należy dokonywać pomiaru parametrów życiowych (ciśnienia krwi, tętna i saturacji tlenu) oraz monitorować występowanie jakichkolwiek objawów.
- Po zakończeniu infuzji wypłukać produkt Libmeldy pozostający w worku infuzyjnym oraz przepłukać linię dożylną roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) do wstrzykiwań, co zapewni, że pacjent otrzyma maksymalną liczbę komórek. Należy dokładnie określić objętość infuzji, zgodnie z wiekiem i masą ciała pacjenta.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

- W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Libmeldy, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

- Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Libmeldy (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.