

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver a secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Libmeldy $2-10 \times 10^6$ células/ml dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) é uma população autóloga, geneticamente modificada, enriquecida com células CD34⁺, que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral expressando o gene da arilsulfatase A (ARSA) humana.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada saco de perfusão específico do doente de Libmeldy contém atidarsagene autotemcel numa concentração dependente do lote de população enriquecida com células CD34⁺ autólogas geneticamente modificadas. O medicamento está acondicionado num ou mais sacos de perfusão contendo globalmente uma dispersão de $2-10 \times 10^6$ células/ml de população enriquecida em células CD34⁺ viáveis suspensas numa solução criopreservante.

Cada saco de perfusão contém 10 a 20 ml de Libmeldy.

A informação quantitativa do medicamento, incluindo o número de sacos de perfusão (ver secção 6) a administrar, é apresentada na ficha informativa do lote (LIS) localizado no interior da tampa do recipiente criogénico utilizado para o transporte.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 3,5 mg de sódio por ml e 55 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Uma dispersão transparente a ligeiramente turva, incolor a amarela ou rosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Libmeldy é indicado para o tratamento da leucodistrofia metacromática (LDM) caracterizada por mutações bialélicas no gene arilsulfatase A (ARSA) que levam a uma redução da atividade enzimática da ARSA:

- em crianças com a forma pré-sintomática infantil tardia (PSIT) ou pré-sintomática juvenil precoce (PSJP),

- em crianças com a forma sintomática precoce juvenil precoce (SPJP), que ainda têm a capacidade de andar de forma autónoma e antes do início do declínio cognitivo (ver a secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Libmeldy só pode ser administrado num centro de tratamento qualificado por um médico com experiência em Transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) e formação para a administração e gestão de doentes tratados com o medicamento.

Posologia

Libmeldy destina-se a utilização autóloga (ver secção 4.4) e só deve ser administrado uma vez.

A dose de Libmeldy tem de ser determinada com base no peso corporal do doente no momento da perfusão.

O tratamento consiste numa dose única contendo uma dispersão de células CD34⁺ viáveis num ou mais sacos para perfusão.

A dose mínima recomendada de Libmeldy é de 3×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal. Em estudos clínicos, foram administradas doses até 30×10^6 células CD34⁺/kg.

Para informações adicionais sobre a dose, consulte a ficha informativa do lote (LIS) que acompanha o medicamento.

Mobilização de sangue periférico e aférese

As células CD34⁺ autólogas são isoladas a partir do sangue periférico mobilizado (SPm). Isto é conseguido através do(s) procedimento(s) de após a mobilização do sangue periférico.

O doente deve ser capaz de doar um mínimo de 8×10^6 células CD34⁺/kg.

A quantidade mínima de células CD34⁺ pode ser obtida utilizando um ou mais dias de aférese.

Se, após o fabrico do medicamento, a dose mínima de Libmeldy de 3×10^6 células CD34⁺/kg não for atingida, o doente pode ter de se submeter a um novo protocolo de mobilização com um ou mais ciclos de aférese, a fim de obter mais células para fabrico adicional (ver *Mobilização e aférese* na secção 5.1).

Também é necessária uma colheita de recurso de HSPC contendo pelo menos 2×10^6 células CD34⁺/kg para utilizar como tratamento de resgate caso a qualidade de Libmeldy seja comprometida após o início do condicionamento mieloablutivo e antes da perfusão de Libmeldy, a falha do enxerto primário ou uma aplasia medular prolongada após o tratamento com Libmeldy (ver a secção 4.4). Estas células devem ser colhidas do doente e devem ser criopreservadas antes do condicionamento mieloablutivo, de acordo com os procedimentos institucionais. As células de recurso podem ser colhidas quer através de aférese SPm quer através de colheita de medula óssea.

Mobilização de sangue periférico

Os doentes têm que se submeter à mobilização de HSPC com o fator de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF) com ou sem plerixafor, seguida pela aférese para obter células estaminais CD34⁺ para o fabrico do medicamento (ver a secção 5.1 para uma descrição do regime de mobilização utilizado nos estudos clínicos).

Pré-tratamento (condicionamento)

O médico responsável deve confirmar que a administração da terapia genética de HSPC autólogas é clinicamente apropriada para o doente antes do início do condicionamento mieloablutivo (ver a secção 4.4).

Um condicionamento mieloablativo é necessário antes da perfusão de Libmeldy para promover o enxerto eficiente das células autólogas CD34⁺ geneticamente modificadas (ver a secção 5.1 para uma descrição do regime mieloablativo usado nos estudos clínicos).

O bussulfano é o medicamento de condicionamento recomendado.

O condicionamento mieloablativo não deve começar antes de ter sido recebido e armazenado no centro de tratamento qualificado o conjunto completo de sacos de perfusão que constitui a dose de Libmeldy e de a disponibilidade da colheita de recurso ter sido confirmada.

Concomitantemente com o regime de condicionamento, e antes do tratamento com Libmeldy, recomenda-se que os doentes recebam profilaxia para a doença veno-oclusiva (DVO) e as complicações relacionadas com a lesão endotelial associada, ou seja, a microangiopatia trombótica associada ao transplante (MAT-AT) ou a síndrome hemolítica urémica atípica (SHUA), em conformidade com as normas orientadoras locais.

Dependendo do regime de condicionamento mieloablativo administrado, a profilaxia para convulsões também deve ser considerada. A fenitoína não é recomendada, uma vez que pode aumentar a depuração do bussulfano.

Deve ser ponderada a utilização profilática e empírica de anti-infeciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para a prevenção e o controlo de infeções, especialmente durante o período neutropénico após o condicionamento. Recomenda-se a monitorização de rotina dos vírus mais comuns sujeitos a reativação, de acordo com as normas orientadoras locais. As medidas de combate às infeções e os procedimentos de isolamento devem ser aplicados durante a hospitalização, de acordo com as normas locais.

Pré-medicação

Para minimizar a possibilidade de uma reação à perfusão, recomenda-se que a pré-medicação com clorfeniramina intravenosa (0,25 mg/kg, dose máx. 10 mg), ou medicamentos equivalentes, seja administrada 15-30 minutos antes da perfusão de Libmeldy.

Populações especiais

Idosos

Libmeldy não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos.

Compromisso renal

Libmeldy não foi estudado em doentes com compromisso renal. Os doentes devem ser avaliados para deteção de compromisso renal para assegurar que a administração de terapia genética de HSPC autólogas é apropriada. Não é necessário qualquer ajuste da dose.

Compromisso hepático

Libmeldy não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Os doentes devem ser avaliados para deteção de compromisso hepático para assegurar que a administração de terapia genética de HSPC autólogas é apropriada. Não é necessário qualquer ajuste da dose.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Libmeldy não foram ainda estabelecidas em crianças com a forma juvenil tardia da doença (ou seja, com um início típico após os 7 anos de idade). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Libmeldy destina-se apenas a perfusão intravenosa.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém células humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde devem, por conseguinte, tomar as devidas precauções (usar luvas e óculos) para evitar a possível transmissão de doenças infeciosas ao manusear o produto.

Preparação para perfusão

Antes da administração, deve confirmar se a identidade do doente corresponde ao identificador único do doente que consta no(s) saco(s) de perfusão de Libmeldy e na documentação que o acompanha. O número total de sacos de perfusão a administrar deve também ser confirmado com a informação específica do doente na ficha informativa do lote (LIS) (ver secção 4.4).

A data e a hora da descongelação e a data e a hora da perfusão de Libmeldy devem ser coordenados. A hora de início da perfusão deve ser confirmada com antecedência e a descongelação ajustada para que Libmeldy esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto. Para manter a viabilidade do produto, assim que a descongelação estiver concluída, recomenda-se que Libmeldy seja administrado imediatamente. A administração deve ser concluída no prazo de 2 horas após a descongelação.

Administração

O medicamento deve ser administrado como perfusão intravenosa utilizando um cateter venoso central. Quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve ser perfundido apenas um saco de medicamento por hora. Cada saco deve ser perfundido durante aproximadamente 30 minutos a uma taxa de perfusão que não deve exceder os 5 ml/kg/h. O conjunto de administração recomendado consiste num conjunto de transfusão de sangue equipado com um filtro de 200 µm (ver a secção 6.6).

Para instruções detalhadas sobre a preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição accidental e eliminação de Libmeldy, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tratamento anterior com terapia genética de células estaminais hematopoiéticas.

Devem ser consideradas as contraindicações relativamente à mobilização e aos medicamentos mieloablativos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Devem ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado devem ser conservados por um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Utilização autóloga

Libmeldy destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Libmeldy não pode ser administrado se a informação nos rótulos do medicamento e a ficha de informação do lote (LIS) não corresponderem à identidade do doente.

Fase de progressão rápida da doença

O tratamento com Libmeldy deve ser realizado antes de a doença entrar na fase de progressão rápida. A elegibilidade para o tratamento com Libmeldy deve ser inicialmente avaliada pelo médico responsável mediante um exame neurológico completo, a avaliação da função motora e a avaliação neurocognitiva, conforme for adequado à idade do doente.

Antes do início da colheita celular e antes do início do condicionamento, o médico responsável deve assegurar-se de que a administração de terapia genética de HSPC autólogas continua a ser clinicamente apropriada para o doente e que o tratamento com Libmeldy continua a ser indicado.

Mobilização e medicamentos para condicionamento mieloablutivo

As advertências e precauções dos medicamentos de mobilização e condicionamento mieloablutivo devem ser consideradas.

Complicações do cateter venoso central (CVC), incluindo infecções e trombose venosas

Infecções associadas ao uso de CVC foram notificadas em estudos clínicos e existe o risco de trombose associada ao CVC. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de possíveis infecções e de acontecimentos relacionados com o cateter.

Transmissão de um agente infecioso

Embora Libmeldy seja testado quanto à esterilidade e ao micoplasma, existe um risco de transmissão de agentes infeciosos. Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Libmeldy têm de monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infecções após o tratamento e tratá-los adequadamente, se necessário.

Interferência com os testes virológicos

Devido à existência de pequenas e limitadas extensões de informação genética entre o vetor lentiviral utilizado para fabricar o Libmeldy e o VIH, alguns testes de ácidos nucleicos (TAN) para VIH podem dar um resultado falso positivo. Os doentes tratados com Libmeldy não devem ser testados quanto a infecção por VIH com um teste baseado em PCR.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Libmeldy não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante. Estas informações constam do cartão de alerta do doente, que deve ser entregue ao doente após o tratamento.

Reações de hipersensibilidade e reações relacionadas com a perfusão

As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se ao dimetilsulfoxido (DMSO) presente em Libmeldy.

Os doentes não expostos anteriormente ao DMSO devem ser cuidadosamente observados. Os sinais vitais (tensão arterial, ritmo cardíaco e saturação de oxigénio) e a ocorrência de quaisquer sintomas devem ser monitorizados antes do início da perfusão, durante a perfusão e após a perfusão de cada saco de Libmeldy, conforme as diretrizes da instituição.

Quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve ser perfundido apenas um saco de medicamento por hora e deve-se confirmar a ausência de qualquer reação de hipersensibilidade imediata antes de iniciar a perfusão do saco subsequente.

Falha de enxerto

Em estudos clínicos, nenhum doente teve insucesso no enxerto de medula óssea, medido pela contagem de neutrófilos no sangue periférico. O insucesso do enxerto de neutrófilos é um risco a curto prazo mas potencialmente importante, definido como a falha em alcançar uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) > 500 células/ μl associado à ausência de evidência de recuperação da medula óssea (ou seja, medula hipocelular) até ao dia 60 após a perfusão de Libmeldy. Em caso de insucesso do

enxerto, as células estaminais de recurso não transduzidas devem ser perfundidas de acordo com as normas locais (ver a secção 4.2).

Citopenia prolongada

Os doentes podem apresentar citopenias graves, incluindo neutropenia grave [definida como Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) < 500 células/ μ l] e trombocitopenia prolongada, durante várias semanas após o condicionamento mieloablutivo e a perfusão de Libmeldy. Em estudos clínicos, o número mediano de dias com aplasia absoluta foi 6 (intervalo de 2 a 29 dias, ou seja, até 4 semanas) e o número mediano de dias do tratamento com Libmeldy para o enxerto de neutrófilos foi 38 (intervalo de 18 a 50 dias, ou seja, até 7 semanas). Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de citopenia durante, pelo menos 7 semanas após a perfusão.

Os glóbulos vermelhos devem ser monitorizados de acordo com o critério médico até que o enxerto dessas células e a recuperação sejam alcançados. Deve ser dado suporte hematológico, como a transfusão de glóbulos vermelhos e plaquetas, de acordo com o critério médico e a prática institucional. O hemograma e outras avaliações apropriadas devem ser imediatamente considerados sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de anemia.

Se a citopenia persistir para além de sete a oito semanas, apesar da utilização de medicamentos para a mobilização de granulócitos, as células estaminais de recurso não transduzidas devem ser perfundidas. Caso a citopenia persista apesar da perfusão de células estaminais de recurso não transduzidas, devem ser considerados tratamentos alternativos.

Enxerto de plaquetas retardado

O enxerto de plaquetas é definido como o primeiro de 3 dias consecutivos com valores de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ após a perfusão de Libmeldy, sem transfusão de plaquetas administrada durante os 7 dias imediatamente anteriores e durante o período de avaliação (até 60 dias pós-terapia genética).

Em estudos clínicos, o número mediano de dias do tratamento com Libmeldy até ao enxerto de plaquetas foi 35 (intervalo de 11 a 109 dias). Foram notificados enxertos de plaquetas retardados em quatro dos 49 doentes (8 %) (mediana: 85,5 dias, intervalo de 67 a 109 dias), sem correlação com um aumento da incidência de hemorragia. No quadro do padrão de cuidados/profilaxia, todos os doentes (N = 49) receberam suporte hematológico com a transfusão de plaquetas. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada de acordo com o critério médico até que o enxerto dessas células e a recuperação sejam alcançados. Deve ser dado suporte hematológico com a transfusão de plaquetas de acordo com o critério médico e a prática institucional.

Acidose metabólica

Antes do tratamento com Libmeldy, a presença de acidose tubular renal deve ser avaliada juntamente com os riscos do medicamento de condicionamento e os riscos do procedimento de terapia genética, que podem contribuir para o desenvolvimento da acidose metabólica. O estado ácido-base deve ser monitorizado durante o condicionamento e até que o doente já não esteja sob *stress* metabólico. O médico responsável deve considerar a substituição do bicarbonato de sódio, bem como qualquer outro tratamento necessário, e deve visar a correção de quaisquer reações adversas concomitantes que possam contribuir para a acidose metabólica.

Monitorização da tiroide

Durante os estudos clínicos, foram observados em alguns doentes aumentos transitórios na hormona estimulante da tiroide (TSH), da T4 livre (FT4; tiroxina) e da T3 livre (FT3; tri-iodotironina). Considerando que os distúrbios da tiroide podem eventualmente ser mascarados por doenças críticas ou induzidos por medicação concomitante, os doentes devem ser avaliados quanto à função e estrutura da tiroide antes do tratamento com Libmeldy. A função e a estrutura da tiroide também devem ser monitorizadas a curto prazo após o tratamento e, posteriormente, conforme necessário.

Risco de oncogénese insercional

Existe um risco teórico de leucemia ou linfoma após o tratamento com Libmeldy. Em caso de deteção de leucemia ou linfoma num doente que tenha recebido Libmeldy, devem ser colhidas amostras de sangue para análise dos locais de integração.

Anticorpos anti-ARSA

Todos os doentes (N = 39) nos estudos clínicos foram testados para anticorpos anti-ARSA (AAA) e 15 % apresentaram um resultado positivo. Uma percentagem semelhante de doentes tratados no contexto do uso compassivo nominal ou no contexto comercial apresentou resultados positivos para AAA. Os títulos foram geralmente baixos e a maioria dos casos foi resolvida espontaneamente ou após tratamento com rituximab (ver a secção 4.8).

A monitorização de AAA é recomendada antes do tratamento, entre 1 e 2 meses após a terapia genética, e depois aos 6 meses, 1 ano, 3 anos, 5 anos, 7 anos, 9 anos, 12 anos e 15 anos após o tratamento.

Em caso de início da doença ou de progressão significativa da doença, recomenda-se uma monitorização adicional de AAA.

Teste serológico

Libmeldy não foi estudado em doentes com VIH-1, VIH-2, HTLV-1, HTLV-2, VHB, VHC ou infecção por micoplasma.

Todos os doentes devem ser testados para VIH-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC e micoplasma antes da mobilização para assegurar a aceitação do material de origem celular para o fabrico de Libmeldy.

Uso de antirretrovirais

Os doentes não devem tomar medicamentos antirretrovirais a partir de pelo menos um mês antes da mobilização até pelo menos 7 dias após a perfusão de Libmeldy (ver a secção 4.5). Se um doente necessitar de antirretrovirais após a exposição ao VIH/HTLV, o início do tratamento com Libmeldy deve ser adiado até que tenha sido feito o teste *Western blot* e a avaliação da carga viral de VIH/HTLV aos 6 meses após a exposição.

Após a administração de Libmeldy

Após a perfusão, devem ser seguidos os procedimentos padrão para o tratamento dos doentes pós-transplante de HSPC.

A imunoglobulina G deve ser mantida acima de 5 g/l para prevenir possíveis infecções tardias (que ocorrem mais de 100 dias após a terapia) associadas à hipogamaglobulinemia grave, resultante da aférese e do condicionamento.

Quaisquer produtos derivados do sangue necessários nos primeiros 3 meses após a perfusão de Libmeldy devem ser irradiados.

Seguimento a longo prazo

Espera-se que os doentes sejam inscritos num programa de seguimento a longo prazo a fim de compreender melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Libmeldy.

Teor de sódio

Este medicamento contém 35-560 mg de sódio por dose, o que equivale a 2 a 28 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Dada a natureza de Libmeldy, não são de esperar quaisquer interações farmacocinéticas com outros medicamentos.

Antirretrovirais

Os doentes não devem tomar medicamentos antirretrovirais a partir de pelo menos um mês antes da mobilização até pelo menos 7 dias após a perfusão de Libmeldy (ver a secção 4.4).

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Libmeldy não foi estudada. Como medida de precaução, a vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante, pelo menos, 6 semanas antes do início de regimes de condicionamento durante o tratamento com Libmeldy e até à recuperação hematológica após o tratamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Como Libmeldy não se destina a ser usado em adultos, não existem dados em seres humanos sobre a utilização durante a gravidez ou o aleitamento, nem estudos de reprodução em animais. Em relação à fertilidade, deve ser consultado o RCM do medicamento de condicionamento mieloablativo. Deve salientar-se que o médico responsável deve informar os pais/cuidadores do doente sobre as opções de criopreservação de células estaminais espermatogónias ou de tecido ovárico.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Libmeldy foi avaliada em 49 doentes com LDM.

A duração mediana do seguimento foi de 5,6 anos (intervalo: 0,5 a 13,2 anos). Três doentes morreram e um total de 46 doentes permaneceu na fase de seguimento.

Tendo em conta a reduzida população de doentes, as reações adversas na tabela abaixo não fornecem uma perspetiva completa sobre a natureza e a frequência destes acontecimentos.

O tratamento com Libmeldy é precedido de intervenções médicas, designadamente a colheita de células estaminais hematopoiéticas através da mobilização de sangue periférico com administração de G-CSF com ou sem plerixafor, seguida de aférese, e o condicionamento mieloablativo (preferencialmente com bussulfano), com os seus riscos próprios. Ao avaliar a segurança de um tratamento com Libmeldy, deve considerar-se o perfil de segurança e a informação dos medicamentos utilizados para a mobilização de sangue periférico e o condicionamento mieloablativo, para além dos riscos associados à terapia genética.

Tabela de reações adversas

As reações adversas encontram-se indicadas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e segundo a frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Tabela 1 Reações adversas atribuídas ao Libmeldy

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Teste de anticorpos positivo (anticorpos anti-ARSA)	

Tabela 2 Reações adversas possivelmente relacionadas com o condicionamento mieloablativo*

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Infeção por citomegalovírus, pneumonia, rinite, sepsia, infecção estafilocócica, infecção do trato urinário, infecção viral
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia	Anemia, leucopenia, trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Acidose metabólica, hipervolemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxe, dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Estomatite, vômito	Ascite, obstipação, diarreia, dispesia, hemorragia gastrointestinal, náusea
Afeções hepatobiliares	Hepatomegalia	Hipertransaminassemia, hipoalbuminemia, doença hepática veno-oclusiva
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Exfoliação cutânea, dermatite causada pela fralda, prurido, erupção cutânea
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, dor nas costas, dor nos ossos
Doenças renais e urinárias		Oligúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Insuficiência ovárica	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, inflamação da mucosa
Exames complementares de diagnóstico		Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, teste de <i>Aspergillus</i> positivo, enzima hepática aumentada, transaminases aumentadas

* Com base em 49 doentes submetidos ao condicionamento mieloablativo por bussulfano no conjunto de dados de segurança integrados.

Descrição de reações adversas selecionadas

Presença de anticorpos anti-ARSA

Todos os doentes (N = 39) nos estudos clínicos foram testados para anticorpos anti-ARSA (AAA) e 15 % apresentaram um resultado positivo. Uma percentagem semelhante de doentes tratados no contexto do uso compassivo nominal ou no contexto comercial apresentaram resultados positivos para AAA (ver secção 4.4).

Os títulos de anticorpos foram geralmente baixos e a maioria dos casos foi resolvida espontaneamente ou após tratamento com rituximab.

Os doentes tratados com Libmeldy devem ser monitorizados regularmente para AAA (ver a secção 4.4).

Mobilização de sangue periférico e aférese

A recolha de células estaminais hematopoiéticas foi efetuada, quer através de colheita de medula óssea quer através de mobilização de sangue periférico. Durante os estudos clínicos, o perfil de segurança da colheita de medula óssea e da mobilização/aférese foi consistente com a segurança e tolerabilidade conhecidas dos dois procedimentos e com o RCM dos agentes de mobilização (G-CSF e plerixafor).

Nenhum acontecimento adverso grave foi notificado como potencialmente atribuível à mobilização e à aférese e nenhum dos doentes submetidos à mobilização apresentou quaisquer acontecimentos adversos na fase de pré-tratamento que pudessem ter sido atribuídos aos agentes mobilizadores.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através ~~do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.~~

4.9 Sobredosagem

Não estão disponíveis dados de estudos clínicos relativos à sobredosagem com Libmeldy.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, código ATC: A16AB21.

Mecanismo de ação

Libmeldy é uma terapia genética com células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) CD34⁺ autólogas geneticamente modificadas *ex vivo*. As HSPC CD34⁺ autólogas são colhidas a partir de sangue periférico mobilizado (SPm) do doente e transduzidas com um vetor lentiviral (ARSA LVV), que insere uma ou mais cópias do ácido desoxirribonucleico complementar (ADNc) da ARSA humana no genoma da célula para que as células geneticamente modificadas se tornem capazes de expressar a enzima ARSA funcional. Quando administrado ao doente após a administração de um regime de condicionamento mieloablutivo, as células geneticamente modificadas formam um enxerto e são capazes de efetuar a repopulação do compartimento hematopoiético. Uma subpopulação das HSPC perfundidas e/ou a sua progénie mieloides é capaz de migrar para o cérebro através da barreira hematoencefálica e formar um enxerto como microglia residente do sistema nervoso central (SNC) e macrófagos perivasculares do SNC; as HSPC também deram origem a macrófagos endoneurais no sistema nervoso periférico (SNP). Estas células geneticamente modificadas podem produzir e segregar a enzima ARSA funcional, que pode ser absorvida pelas células circundantes, um processo conhecido como correção cruzada e usado para degradar, ou impedir a acumulação, de sulfatídeos nocivos. Após o enxerto bem-sucedido e estável no doente, espera-se que os efeitos do medicamento sejam persistentes.

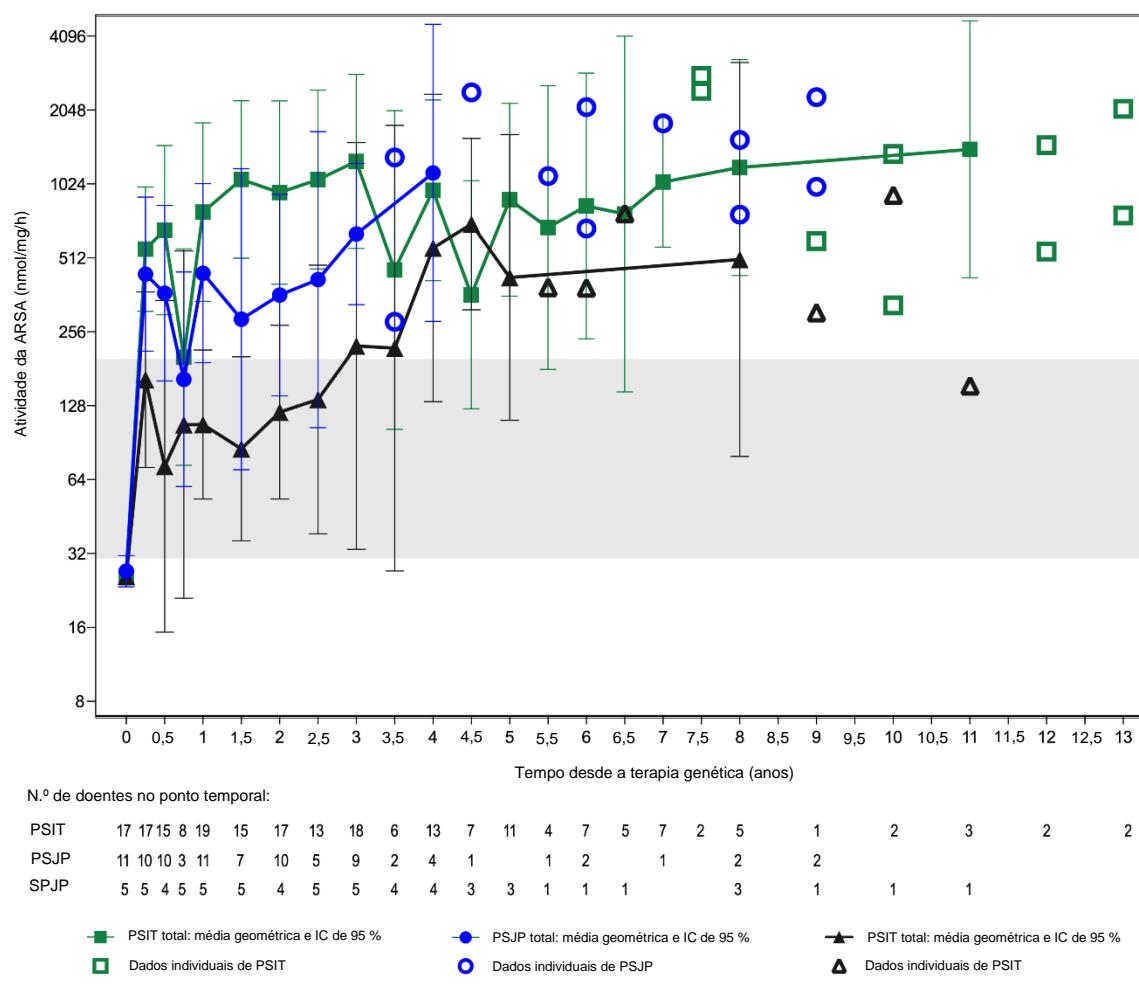
Efeitos farmacodinâmicos

O enxerto periférico durável e estável de células geneticamente modificadas, ou seja, o número de cópias do vetor (NCV) em células mononucleares do sangue periférico (CMSP) total, foi observado a partir de 1 mês após a administração de Libmeldy e continuou durante o seguimento. Um NCV persistente também foi observado em células CD34⁺ isoladas a partir da medula óssea durante o período de seguimento. Os resultados biológicos demonstram um enxerto multilinhagem sustentado de células corrigidas por genes, o que é essencial para apoiar a produção a longo prazo da ARSA e o consequente benefício clínico a longo prazo.

No ano 1 pós-tratamento, a proporção média geométrica de colónias obtidas de MO que continham o genoma LVV (% LV⁺) em doentes PSIT, PSJP e SPJP tratados nos estudos clínicos foi de 56,9 % (IC de 95 %: 47,6 a 68,0 %, [n = 33]). A proporção média geométrica de colónias obtidas de MO que continham o genoma LVV (% LV⁺) no ano 5 foi de 59,8 % (IC de 95 %: 45,6% a 78,5%, [n = 15]), indicativo de enxerto estável ao longo do tempo na população tratada.

A reconstituição da atividade da ARSA no sistema hematopoiético foi observada em todos os doentes PSIT, PSJP e SPJP com LDM tratados nos estudos clínicos, com reconstituição progressiva dos níveis de ARSA nas CMSP que atingiram valores médios geométricos dentro do intervalo de referência normal aos 3 meses pós-tratamento e se mantiveram estáveis dentro ou acima do intervalo normal ao longo da duração do seguimento (ver Figura 1).

Figura 1 Atividade da ARSA nas CMSP ao longo do tempo (média geométrica e IC 95 %) em doentes PSIT, PSJP e SPJP (N = 35)



Nota: Valores <LIQ são imputados ao LIQ. O LIQ é de 25,79 nmol/mg/h. As médias geométricas e os IC de 95 % são apresentados onde há pelo menos 3 doentes sem dados em falta.

ARSA: arilsulfatase A; IC: intervalo de confiança; LIQ: limite inferior de quantificação; CMSP: células mononucleares de sangue periférico; PSIT: pré-sintomático infantil tardio; PSJP: pré-sintomático juvenil precoce; SPJP: sintomático precoce juvenil precoce.

A atividade da ARSA também foi medida no fluido cefalorraquidiano (FCR) enquanto compartimento substituto de correção metabólica no cérebro. Os valores médios geométricos da atividade da ARSA no FCR aumentaram de indetectáveis no início do estudo para valores dentro do intervalo de referência nos 6 meses de pós-tratamento e mantiveram-se próximos ou dentro do intervalo de referência durante o seguimento.

Eficácia clínica

A eficácia clínica foi avaliada no conjunto de dados de eficácia integrados (N = 45), incluindo doentes PSIT, PSJP e SPJP com LDM tratados com Libmeldy. Isto incluiu doentes tratados no estudo para registo (Estudo 201222), doentes tratados num estudo com a formulação (criopreservada) comercial (Estudo 205756), doentes tratados no contexto de 3 programas de acesso alargado e doentes inscritos num estudo observacional de seguimento de longo prazo e tratados no contexto do uso compassivo nominal ou no contexto comercial.

A duração mediana de seguimento pós-tratamento foi de 6,1 anos em doentes PSIT (intervalo: 2,0 a 13,2 anos), 3,3 anos em doentes PSJP (intervalo: 0,6 a 11,0 anos) e 9,2 anos em doentes SPJP (intervalo: 0,5 a 10,9 anos).

O espectro da LDM pode apresentar-se numa variedade de formas clínicas, principalmente com base na idade no início dos primeiros sintomas da doença. Os doentes PSIT, PSJP e SPJP com LDM, com mutações bialélicas no gene ARSA que levam a uma redução da atividade enzimática da ARSA foram incluídos nos estudos clínicos de Libmeldy. «Mutações bialélicas que levam a uma redução da atividade enzimática da ARSA» referem-se a mutações que levam à interrupção parcial ou total da atividade enzimática da ARSA e resultam na acumulação de sulfatídeos. Estas mutações bialélicas excluem as mutações neutras comuns descritas em associação com os alelos com pseudodeficiência de ARSA.

Doentes e características da doença

Os subtipos de LDM foram definidos pela presença dos seguintes critérios durante o desenvolvimento clínico:

- Infantil tardia (IT): idade no início dos sintomas no(s) irmão(s) mais velho(s) de ≤ 30 meses e/ou 2 alelos mutantes da ARSA nulos (0) e/ou neuropatia periférica no estudo eletroneurográfico (ENG).
- Juvenil precoce (JP): idade no início dos sintomas (no doente ou no irmão mais velho) entre 30 meses e antes dos 7 anos, e/ou 1 alelo mutante da ARSA nulo (0) e 1 alelo mutante da ARSA residual (R) e/ou neuropatia periférica no estudo ENG.

Na definição acima, os alelos nulos (0) ou residuais (R) referem-se quer a mutações conhecidas, quer a novas.

O estado sintomático dos doentes foi definido da seguinte forma:

- Pré-sintomático: no momento da inclusão nos estudos clínicos, os doentes IT ou JP não tinham compromisso neurológico (sintomas relacionados com a doença), tinham ou não sinais da doença revelados por avaliações instrumentais, ou seja, estudo eletroneurográfico (ENG) e ressonância magnética (RM) crânioencefálica.

A partir de uma análise das características iniciais dos doentes pré-sintomáticos IT e JP tratados durante o programa de desenvolvimento clínico, a definição de estado pré-sintomático foi ainda mais refinada para maximizar o benefício do tratamento.

Tendo em conta os resultados desta análise, o tratamento com Libmeldy de um doente pré-sintomático deve ser considerado:

- Para um doente com a forma IT da doença, na ausência de um atraso em conseguir permanecer de pé de forma autónoma, ou de um atraso em conseguir andar de forma autónoma, associado a sinais anormais na avaliação neurológica.
 - Para um doente com a forma JP da doença, na ausência de sinais ou sintomas neurológicos da doença que resultem em compromisso ou regressão funcional cognitiva, motora ou comportamental (comprovada por exame neurológico, avaliação da motricidade grossa e/ou testes neuropsicológicos adequados à idade).
- Sintomático precoce: no momento da inclusão nos estudos clínicos, os doentes JP sintomáticos precoces reuniam os seguintes 2 critérios: quociente de inteligência (QI) ≥ 70 e a capacidade de andar de forma autónoma durante ≥ 10 passos.

Com base na análise dos benefícios clinicamente relevantes nas funções motoras e cognitivas, a eficácia só foi demonstrada em doentes tratados antes do início da deterioração cognitiva, numa altura em que ainda eram capazes de andar de forma autónoma.

Tendo em consideração estes resultados, o tratamento com Libmeldy de um doente sintomático precoce com uma forma JP da doença deve ser considerado:

- Se este doente for capaz de andar de forma autónoma, o que significa que a pontuação GMFC-MLD (classificação da função motora grossa para leucodistrofia metacromática) do doente é ≤ 1 , e

- Se a função cognitiva do doente não estiver a diminuir rapidamente e o QI do doente for ≥ 85 .

Dos 45 doentes com LDM no conjunto de dados de eficácia integrados, 24 eram PSIT, 14 eram PSJP e 7 eram SPJP (ver Tabela 3). Todos os doentes pré-sintomáticos foram identificados após um(a) irmã(o) mais velho(a) ter desenvolvido sintomas e sido diagnosticado com LDM, levando a testar os outros membros da família.

Tabela 3 Resumo das características demográficas dos doentes PSIT, PSJP e SPJP na altura da terapia genética (conjunto de dados integrados de eficácia [N = 45])

	PSIT (n = 24)	PSJP (n = 14)	SPJP (n = 7)
Sexo, n.º (%)			
Feminino	9 (38)	3 (21)	3 (43)
Masculino	15 (63)	11 (79)	4 (57)
Idade na TG, em anos			
Mediana	0,9	3,1	7,8
Min.	0,6	0,8	3,2
Máx.	1,5	6,3	11,6

Mobilização e aférese

Durante os estudos clínicos, e antes do procedimento de aférese, foi administrado G-CSF (intervalo de 7,9-13,6 mcg/kg/dia) para mobilizar células CD34⁺ a 17 doentes com dados disponíveis em relação aos quais foi tomada a decisão de utilizar SPm como material de origem e de não proceder a uma colheita de medula óssea. A partir do dia 3 da administração de G-CSF, um agente de mobilização adicional, plerixafor, foi administrado uma vez por dia (intervalo de 0,22-0,37 mg/kg, por via subcutânea), no caso de ser clinicamente indicado, em função das contagens dos glóbulos brancos e das células CD34⁺ no sangue periférico do doente. A aférese foi realizada assim que a contagem de células CD34⁺ atingiu um nível adequado, de acordo com os procedimentos padrão.

Quando o número-alvo de células CD34⁺ colhidas para fabricar Libmeldy e fornecer o transplante de recurso não foi atingido com uma única aférese, realizou-se um segundo procedimento. Para todos os doentes, foi colhido o número mínimo de células CD34⁺ para o fabrico de Libmeldy (8×10^6 células CD34⁺/kg) com 1 ciclo de mobilização e 1 ou 2 dias de aféreses.

Condicionamento pré-tratamento

A exposição ao condicionamento pré-tratamento foi avaliada no conjunto de dados de segurança integrados (n = 49).

Todos os 49 doentes receberam condicionamento sistémico com bussulfano antes do tratamento com Libmeldy. A mediana da área sob a curva (AUC) cumulativa foi de 79 964 mcg*h/l no conjunto de segurança integrado (intervalo de 63 420 a 88 310 mcg*h/l [N = 49]). A mediana da AUC cumulativa foi de 79 948 mcg*h/l nos doentes PSIT (intervalo de 63 420 a 87 741 mcg*h/l [n = 24]), 79 995 nos doentes PSJP (intervalo de 72 000 a 84 995 mcg*h/l [n = 14]) e 79 299 mcg*h/l nos doentes SPJP (intervalo de 70 843 a 85 000 mcg*h/l [n = 7]).

Nos doentes do conjunto de dados de segurança integrados que foram tratados em estudos de desenvolvimento clínico ou no EAP (n = 39), treze doentes (33,3 %) foram tratados com um regime de condicionamento submieloablativo (SMAC), definido como uma AUC cumulativa de 67 200 mcg*h/l. Vinte e seis doentes (66,7 %) foram tratados com um regime de condicionamento mieloablativo (MAC), definido como uma AUC cumulativa de 85 000 mcg*h/l.

Para o regime de condicionamento SMAC, os doentes receberam um total de 14 doses de bussulfano (de acordo com o peso do doente), como uma perfusão intravenosa de 2 horas administrada a cada 6 horas do dia -4 ao dia -1. Os níveis de plasma de bussulfano foram monitorizados por amostragem

farmacocinética serial e ajustados tendo por objetivo uma dose de AUC de 4800 mcg*h/l (intervalo: 4200 a 5600 mcg*h/l), o que corresponde a uma AUC acumulada esperada de 67 200 mcg*h/l (intervalo de 58 800 a 78 400 mcg*h/l). A AUC acumulada média em doentes que receberam um regime SMAC foi superior ao esperado, mas permaneceu dentro do intervalo-alvo (mediana de 70 843 mcg*h/l; intervalo de 63 420 a 84 305 mcg*h/l).

Para o regime de condicionamento MAC, os doentes receberam uma dose de bussulfano com base na superfície corporal de acordo com as respetivas idades (80 mg/m²/dose se ≤1 ano; 120 mg/m²/dose se >1 ano) para um total de 4 doses, administradas como perfusão intravenosa de 3 horas a cada 20 a 24 horas do dia –4 ao dia –1. Os níveis de plasma de bussulfano foram monitorizados por amostragem farmacocinética serial e ajustados tendo como objetivo uma AUC cumulativa de 85 000 mcg*h/l (intervalo: 76 500 a 93 500 mcg*h/l). A média de AUC cumulativa em doentes que receberam um regime MAC permaneceu dentro do intervalo previsto (mediana de 80 036 mcg*h/l; intervalo de 78 000 a 88 310 mcg*h/l).

As análises de subgrupos por regime de condicionamento, ou seja, a comparação dos subgrupos dos doentes que receberam o regime MAC vs. o SMAC, não apresentaram diferenças percutíveis no nível de enxerto celular transduzido nem na atividade enzimática da ARSA (no total de CMSP e nas células mononucleares obtidas da MO). Além disso, os perfis de segurança de ambos os regimes mostraram-se comparáveis.

A decisão de utilizar o regime MAC ou SMAC para condicionamento pré-tratamento fica ao critério do médico responsável, tendo em consideração as características clínicas do doente, tais como a idade, a função hepática, a prematuridade e a trombofilia, mas não se limitando a estas. Recomenda-se um regime de bussulfano totalmente mieloablativo (ver secção 4.2).

Durante o desenvolvimento clínico, de acordo com a prática institucional, foi necessário recorrer à profilaxia para a doença veno-oclusiva (DVO) e para as complicações relacionadas com a lesão endotelial com ácido ursodesoxicólico ou defibrotida.

Administração de Libmeldy

O medicamento foi administrado como perfusão intravenosa a todos os doentes (N = 49), com uma dose celular mediana (min., máx.) de $14,3 \times 10^6$ (4,2, 37,2) de células CD34⁺/kg.

Resultados de eficácia integrados em doentes PSIT, PSJP e SPJP com LDM (N = 45)

Atividade de GMFM e ARSA em CMSP

No estudo para registo de Libmeldy (Estudo 201222), os parâmetros de avaliação primários de eficácia foram:

- Gross Motor Function Measure (GMFM) [Teste de Medida das Funções Motoras]: Uma melhoria > 10 % na pontuação GMFM total em doentes tratados em comparação com as pontuações GMFM na população de controlo histórico com LDM não tratada da mesma faixa etária (ou seja, TIGET natural history [NHx] Study), avaliada no ano 2 após o tratamento (ver Tabela 4), e
- Atividade da ARSA: Um aumento significativo (≥ 2 DP) na atividade residual da ARSA em relação aos valores pré-tratamento, medido em células mononucleares de sangue periférico (CMSP) no ano 2 após o tratamento (ver Efeitos farmacodinâmicos, Figura 1 e Tabela 5).

Os dados são apresentados para estes parâmetros de avaliação aos 2, 3 e 5 anos após o tratamento para a população de eficácia integrada (n = 45) para doentes PSIT, PSJP e SPJO. Os doentes com LDM de início precoce tratados antes do início da manifestação dos sintomas mostraram desenvolvimento motor normal, estabilização ou desaceleração na taxa de progressão da disfunção motora medida pela pontuação GMFM total (%) (ver Tabela 4).

Utilizando um modelo ANCOVA ajustado à idade na avaliação e tratamento da GMFM, a diferença média entre doentes PSIT tratados e doentes IT não tratados da mesma faixa etária do estudo NHx foi de 70,5 % no ano 2, 82,5 % no ano 3 e 81,7 % no ano 5. A diferença média entre doentes PSJP tratados e doentes JP não tratados da mesma faixa etária foi de 45,4 % no ano 2 e 49,9 % no ano 3. No ano 5, os dados disponíveis para doentes PSJP eram limitados. A diferença média entre doentes SPJP tratados e doentes EJ não tratados da mesma faixa etária foi de 41,3 % no ano 2 e 43,8 % no ano 3. Estas diferenças no tratamento foram todas estatisticamente significativas a favor de Libmeldy. Embora não fosse estatisticamente significativa, observou-se uma clara diferença na pontuação GMFM total entre doentes SPJP tratados e doentes JP não tratados da mesma faixa etária no ano 5 (31,4 %, $p = 0,176$).

Tabela 4 Pontuação GMFM total (%) no ano 2, no ano 3 e no ano 5 após o tratamento em doentes PSIT, PSJP e SPJP em comparação com dados de doentes da mesma faixa etária e subtipo de doença com história natural (conjunto de dados integrados de eficácia).

Anos após o tratamento	Pontuação GMFM total média ajustada		Diferença média do tratamento na pontuação GMFM total entre doentes tratados e a doentes não tratados da mesma faixa etária com história natural
	Doentes tratados	Doentes NHx não tratados	
PSIT			
Ano 2^a	80,1 % (n = 17)	9,6 % (n = 12)	70,5 % (IC 95 %: 62,7-78,2); $p < 0,001$
Ano 3	86,4 % (n = 19)	4,0 % (n = 9)	82,5 % (IC 95 %: 75,1-89,8); $p < 0,001$
Ano 5	83,3 % (n = 10)	1,6 % (n = 9)	81,7 % (IC 95 %: 62,9-100,0); $p < 0,001$
PSJP			
Ano 2^a	95,2 % (n = 10)	49,9 % (n = 10)	45,4 % (IC 95 %: 21,9-68,8); $p = 0,002$
Ano 3	95,4 % (n = 10)	45,5 % (n = 11)	49,9 % (IC 95 %: 26,9-72,8); $p < 0,001$
Ano 5	NC (n = 1)	NC (n = 1)	NC
SPJP			
Ano 2^a	75,9 % (n = 5)	34,6 % (n = 11)	41,3 % (IC 95 %: 2,0-80,6); $p = 0,041$
Ano 3	69,6 % (n = 5)	25,8 % (n = 10)	43,8 % (IC 95 %: 4,1-83,5); $p = 0,034$
Ano 5	44,9 % (n = 3)	13,6 % (n = 7)	31,4 % (IC 95 %: -23,6-86,3); $p = 0,176$

^a A Gross Motor Function Measure aos dois anos após o tratamento foi um parâmetro de avaliação primário do estudo clínico para registo. Nota: análise de covariância ajustada ao tratamento e à idade. Os valores- p são de um teste de hipóteses bilateral de 5 % com uma hipótese nula de 10 % de diferença.

IC: intervalo de confiança; GMFM: gross motor function measurement; NC: não calculado; NHx: história natural.

Observou-se um aumento estatisticamente significativo na atividade da ARSA em CMSP no pós-tratamento em comparação com os níveis de valor inicial pré-tratamento no ano 2 (aumento de 46,2 vezes; $p < 0,001$), ano 3 (aumento de 54,7 vezes; $p < 0,001$) e ano 5 (aumento de 43,1 vezes; $p < 0,001$) em doentes com PSIT. Em doentes com PSJP, observou-se um aumento estatisticamente significativo na atividade da ARSA em CMSP no ano 2 (aumento de 13,4 vezes; $p < 0,001$) e no ano 3 (aumento de 26,5 vezes; $p < 0,001$). Os dados disponíveis para doentes PSJP no ano 5 eram limitados. Em doentes com SPJP, observou-se um aumento estatisticamente significativo na atividade da ARSA

em CMSP no ano 2 (aumento de 4,7 vezes; $p = 0,033$), no ano 3 (aumento de 8,7 vezes; $p = 0,004$) e no ano 5 (aumento de 16,6 vezes; $p = 0,002$) (ver Tabela 5).

Tabela 5 Atividade da ARSA medida em CMSP (nmol/mg/h) no início do estudo, no ano 2, no ano 3 e no ano 5 após o tratamento em doentes PSIT, PSJP e SPJP (conjunto de dados integrados de eficácia).

	Média ajustada da Atividade da ARSA em CMSP				N.º de vezes de aumento desde o início do estudo até ao ano 2 ^a	N.º de vezes de aumento desde o início do estudo até ao ano 3	N.º de vezes de aumento desde o início do estudo até ao ano 5
	Início do estudo	Ano 2	Ano 3	Ano 5			
PSIT	25,9 (IC 95 %: 15,1, 44,3) (n = 21)	1195,7 (IC 95 %: 652,9, 2189,7) (n = 15)	1416,9 (IC 95 %: 782,8, 2564,3) (n = 17)	1116,5 (IC 95 %: 543,8, 2292,5) (n = 9)	46,2 (IC 95 %: 18,0, 118,5) $p < 0,001$	54,7 (IC 95 %: 26,9, 111,1) $p < 0,001$	43,1 (IC 95 %: 21,4, 86,7) $p < 0,001$
PSJP	27,5 (IC 95 %: 15,5, 48,9) (n = 11)	368,0 (IC 95 %: 200,7, 675,0) (n = 10)	730,6 (IC 95 %: 400,4, 1333,4) (n = 9)	NC (n = 0)	13,4 (IC 95 %: 5,8, 30,8) $p < 0,001$	26,5 (IC 95 %: 15,3, 46,1) $p < 0,001$	NC
SPJP	26,2 (IC 95 %: 10,9, 63,3) (n = 5)	122,1 (IC 95 %: 44,1, 338,0) (n = 4)	227,6 (IC 95 %: 94,3, 549,5) (n = 5)	435,1 (IC 95 %: 129,4, 1463,3) (n = 3)	4,7 (IC 95 %: 1,2, 18,6) $p = 0,033$	8,7 (IC 95 %: 2,4, 31,6) $p = 0,004$	16,6 (IC 95 %: 3,6, 76,6) $p = 0,002$

^a Rácio das médias ajustadas a partir de um modelo misto de medidas repetidas de dados na escala logarítmica, com ajuste para a consulta, início do estudo, início do estudo por interação da consulta, subtipo da doença e subtipo da doença por interação da consulta. IC: intervalo de confiança; NC: não calculado.

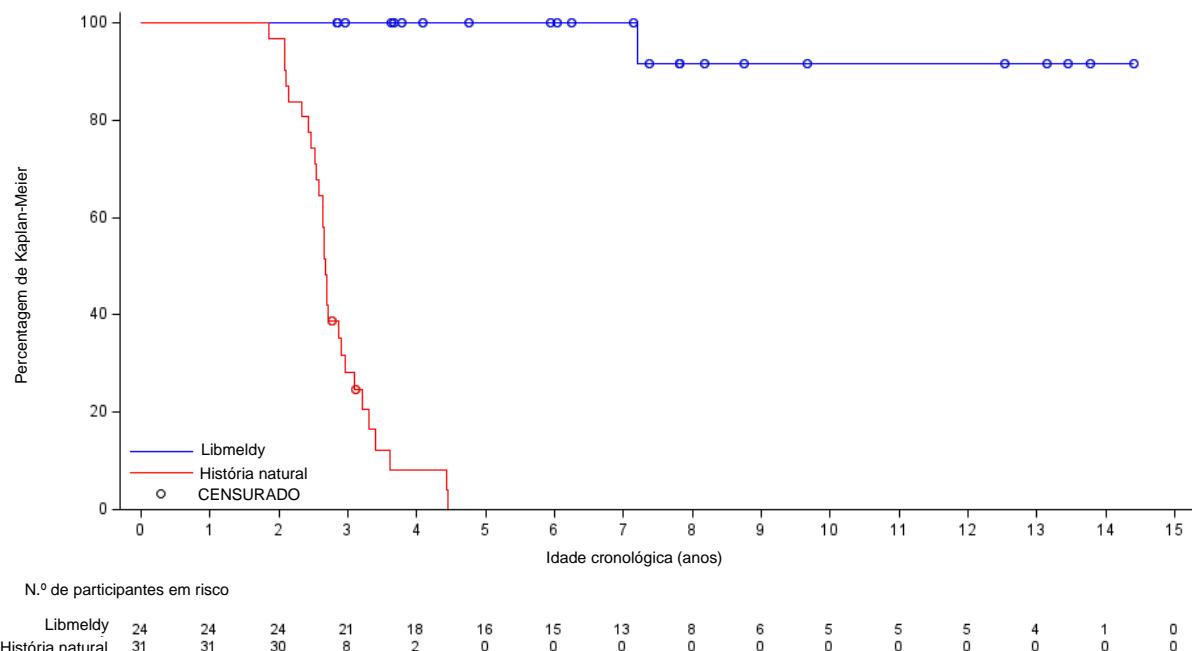
Sobrevida sem comprometimento motor grave

A deterioração da função motora grossa também foi avaliada usando o parâmetro de avaliação de sobrevida sem comprometimento motor grave (intervalo desde o nascimento até à primeira ocorrência de GMFC-MLD nível 5 ou superior ou morte) nos doentes PSIT, PSJP e SPJP no conjunto de dados de eficácia integrados ($N = 45$).

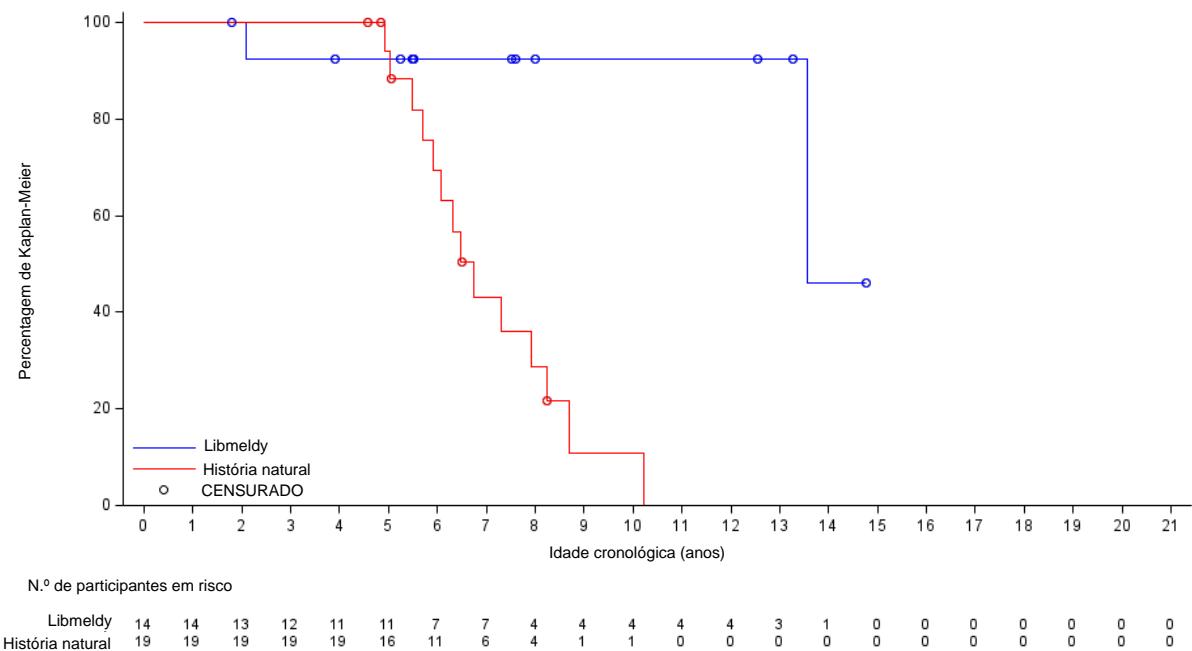
O risco de sofrer comprometimento motor grave (GMFC-MLD nível ≥ 5) ou morte foi significativamente reduzido nos doentes PSIT, PSJP e SPJP tratados em comparação com os doentes do NHx com subtipo de LDM correspondente (teste *Log-Rank* não estratificado $p < 0,001$ [PSIT], $p = 0,001$ [PSJP], $p < 0,001$ [SPJP]) (ver Figura 2).

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida sem comprometimento motor grave devido ao tratamento em doentes PSIT, PSJP e SPJP tratados

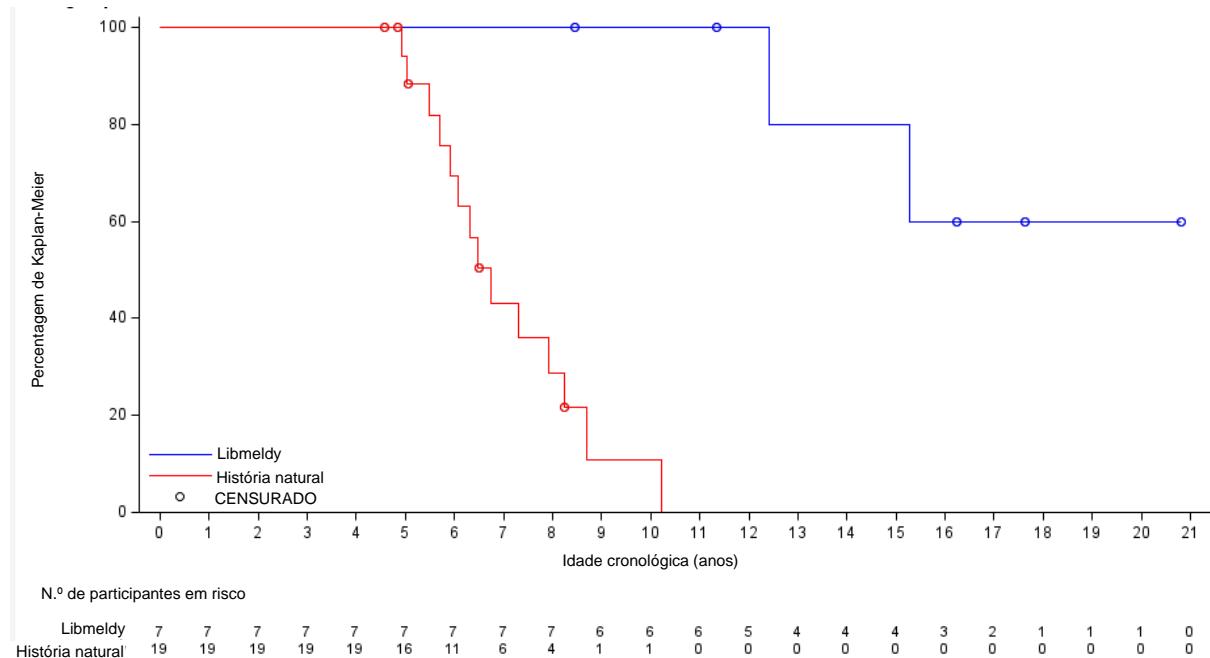
PSIT



PSJP



SPJP



A sobrevivência sem comprometimento motor grave é definida como o intervalo entre o nascimento e a perda precoce da locomoção e da capacidade de se sentar sem apoio (GMFC-MLD Nível 5 ou superior) ou a morte por qualquer causa, consoante o que ocorrer primeiro; caso contrário, o doente é examinado na última data de avaliação GMFC-MLD.

Cognição

A cognição foi avaliada no conjunto de dados de eficácia integrados ($N = 45$) em doentes PSIT, PSJP e SPJP.

A função cognitiva foi definida da seguinte forma: função cognitiva normal, pontuação de $QI \geq 85$; comprometimento cognitivo ligeiro, pontuação de $QI \geq 70$ e < 85 ; comprometimento cognitivo moderado, pontuação de $QI > 55$ e < 70 ; comprometimento cognitivo grave, pontuação de $QI \leq 55$. A função cognitiva foi avaliada regularmente pelo QI de desempenho (QID), bem como pelo QI verbal (QIV).

Para o grupo PSIT, estão disponíveis dados de 24 doentes durante um período mediano de 4,3 anos (intervalo de 0,9 a 13,2 anos) de pós-tratamento. No último seguimento disponível para o QID, um total de 17/24 obteve uma pontuação ≥ 85 , 5/24 doentes obtiveram uma pontuação ≥ 70 e < 85 , 1/24 obtiveram uma pontuação > 55 e < 70 e 1/24 obteve uma pontuação ≤ 55 . No último seguimento disponível para o QIV, 14/24 obtiveram uma pontuação ≥ 85 , 7/24 obtiveram uma pontuação ≥ 70 e < 85 e 3/24 obtiveram uma pontuação > 55 e < 70 , o que indica que a maioria dos doentes PSIT tratados apresentava função cognitiva normal ou ligeiramente comprometida. Os doentes IT não tratados apresentaram comprometimento cognitivo grave, com a maioria nos níveis mais baixos de cognição.

Para o grupo PSJP, estão disponíveis dados de 10 doentes durante um período mediano de 3,5 anos (intervalo de 1,9 a 9,2 anos) de pós-tratamento. No último seguimento disponível para o QID, 10 doentes obtiveram uma pontuação ≥ 85 . No último seguimento disponível para o QIV, 9/10 obtiveram uma pontuação ≥ 85 e 1/10 obteve uma pontuação ≥ 70 e < 85 , o que indica que a maioria dos doentes PSJP tratados apresentava função cognitiva normal ou ligeiramente comprometida. Para o grupo SPJP, estão disponíveis dados de 5 doentes durante um período mediano de 3,5 anos (intervalo de 1,9 a 9,2 anos) de pós-tratamento. No último seguimento disponível para o QID, 2/5 obtiveram uma pontuação ≥ 85 , 3/5 obtiveram uma pontuação ≥ 70 e < 85 . No último seguimento disponível para o QIV, 1/5 obteve uma pontuação ≥ 85 , 2/5 obtiveram uma pontuação ≥ 70 e < 85 e 2/5 obtiveram uma

pontuação > 55 e < 70, o que indica que a maioria dos doentes SPJP tratados apresentava função cognitiva normal ou ligeiramente comprometida. Os doentes JP não tratados apresentaram comprometimento cognitivo grave, com a maioria dos doentes nos níveis mais baixos de cognição.

Sobrevida geral

O risco de morte foi significativamente reduzido em doentes PSIT em comparação com doentes do NHx IT (teste *Log-Rank* não estratificado $p < 0,001$). Nenhum doente PSIT tratado morreu e 6 dos 24 doentes atingiram 10 anos de idade. Comparativamente, 20 dos 31 doentes do NHx IT (65 %) morreram e a mediana da idade real no momento da morte para os doentes do NHx IT foi de 5,9 anos (intervalo de 3,5 a 13,4 anos).

O risco de morte em doentes JP tratados (PSJP e SPJP) foi semelhante ao risco em doentes do NHx JP (teste *Log-Rank* não estratificado $p = 0,976$ [PSJP], $p = 0,153$ [SPJP]). Todos os doentes do NHx JP não tratados evoluíram para um estado gravemente debilitado (ver Figura 2), enquanto os doentes JP tratados com Libmeldy mantiveram as capacidades motoras e cognitivas.

Um em cada 14 (7 %) dos doentes PSJP morreu devido a enfarte isquémico cerebral, que não se considerou estar relacionado com Libmeldy.

De referir que houve mais 2 óbitos devido a progressão da doença entre os doentes JP do estudo para registo (Estudo 201222), que entraram na fase de rápida progressão da doença na altura do tratamento (ver secção seguinte). Também não se considerou estes dois óbitos como estando relacionados com o tratamento com Libmeldy.

Doentes com sintomas avançados tratados com Libmeldy durante o desenvolvimento clínico (n = 4)

Um doente IT e três doentes PJ tratados no âmbito dos estudos clínicos não foram incluídos na população de eficácia integrada, pois a sua doença estava demasiado avançada na altura do tratamento.

- O doente IT teve o início dos sintomas relacionados com doença entre o rastreio e a administração de Libmeldy e foi considerado sintomático na altura do tratamento. A progressão pós-tratamento deste doente foi comparável à dos doentes não tratados do NHx nas funções cognitiva e motora.
- Três doentes JP sintomáticos que tinham passado a fase sintomática precoce e entrado na fase de progressão rápida da doença na altura do tratamento com Libmeldy apresentaram deterioração, tanto nas funções motoras como nas cognitivas, comparável à observada em doentes não tratados do NHx, e a progressão da doença levou à morte de dois deles. Dois dos três doentes apresentaram deterioração entre o rastreio e as avaliações no início do estudo (início do regime de condicionamento) e um QI <85 (82 e 58) no início do estudo. O terceiro doente tinha comprometimento motor progressivo, fala comprometida e várias anomalias neurológicas na altura do tratamento.

População pediátrica

Libmeldy tem sido estudado em bebés e crianças na faixa etária entre os 0,6 e 11,6 anos na altura do tratamento.

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos realizados com Libmeldy no subconjunto juvenil tardia da população pediátrica com leucodistrofia metacromática (ou seja, doentes com LDM entre os 7 anos e menos de 17 na altura do início da doença) (ver secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Libmeldy é um medicamento de terapia genética que consiste em células autólogas que foram geneticamente modificadas *ex vivo*. Dada a natureza de Libmeldy, os estudos convencionais sobre farmacocinética, absorção, metabolismo e eliminação não são aplicáveis. No entanto, a biodistribuição

de Libmeldy e células progenitoras foi estudada e observou-se evidências de biodistribuição para os tecidos hematopoiéticos e órgãos-alvo da doença (incluindo o cérebro).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Devido à natureza de Libmeldy, a avaliação toxicológica padrão não era aplicável e não foram realizados os estudos convencionais de mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

A farmacologia, toxicologia e genotoxicidade de Libmeldy foram avaliadas *in vitro* e *in vivo*. A análise dos locais de integração das células de medula óssea Lin- de ratinhos e de células humanas CD34⁺ transduzidas com ARSA LVV foi realizada pré e pós-transplante em ratinhos e não revelou qualquer enriquecimento para inserção em genes relacionados com o cancro ou na sua proximidade, ou dominância clonal. Um protótipo de vetor lentiviral relacionado com ARSA LVV não induziu transformação e crescimento sustentado *in vitro* das células transduzidas de medula óssea Lin- de tipo selvagem dos ratinhos devido à transformação insercional. As células de medula óssea Lin- de ratinhos Cdkn2a-/-, uma estirpe propensa ao cancro desencadeado pela mutagénese insercional retroviral gama, transduzidas com o mesmo protótipo de vetor lentiviral não mostraram potencial genotóxico quando transplantadas em ratinhos do tipo selvagem.

Foram realizados estudos de toxicidade e oncogénesis (tumorigenicidade) no modelo de LDM de ratinhos. Não foram observadas evidências de toxicidade devido à sobre-expressão da ARSA nem de crescimento anormal ou maligno de células transplantadas ou de tumores hematopoiéticos relacionados com a integração da ARSA LVV. A sobre-expressão da ARSA em HSPC humanas e em ratinhos Tg ARSA não prejudicou a ativação de outras sulfatases dependentes do ativador de sulfatase SUMF-1, não afetou as capacidades de proliferação e diferenciação das células transduzidas e não induziu toxicidade ou compromisso funcional em ratinhos Tg ARSA.

Estudos adicionais com células humanas CD34⁺ transduzidas com ARSA LVV administradas a ratinhos mieloblastivos imunodeficientes não demonstraram qualquer toxicidade nem mobilização vetorial, nem transdução por proximidade das gónadas masculinas.

A monitorização molecular não detetou a replicação competente do lentivírus (RCL).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Dimetilsulfóxido

Cloreto de sódio

Albumina humana

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

6 meses.

Uma vez descongelado: máximo de 2 horas à temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Mantenha o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal.

Libmeldy deve ser conservado na fase de vapor do azoto líquido (< -130 °C) e deve permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento, de modo a assegurar que as células viáveis

estão disponíveis para administração ao doente. O medicamento descongelado não deve voltar a ser congelado.

Condições de conservação do medicamento após descongelação, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saco(s) de perfusão de etileno-acetato de vinil de (EVA) de 50 ml, com dois espigões disponíveis, embalados num saco EVA colocado dentro de uma cassette de metal.

Libmeldy é enviado da unidade de produção para as instalações de armazenamento do centro de perfusão num recipiente criogénico, que pode conter várias cassetes de metal destinadas a um único doente. Cada cassette de metal contém um saco de perfusão com Libmeldy.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Libmeldy devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a potencial transmissão de doenças infeciosas.
- Libmeldy deve permanecer sempre a uma temperatura < -130 °C, até que o conteúdo da bolsa seja descongelado para perfusão.

Definição da dose a administrar

- Tendo em consideração as informações sobre a posologia fornecidas na secção 4.2, a dose a ser perfundida e o número de sacos de perfusão a serem utilizados devem ser definidos com base no número total de células CD34⁺ fornecidas indicadas na ficha informativa do lote (ou seja, a «dose fornecida», calculada com base no peso do doente no momento da colheita celular). A dose de Libmeldy a ser administrada também deve ter em conta o peso do doente no momento do tratamento, e o facto de que qualquer saco usado deve ser administrado na sua totalidade.

Preparação antes da administração

- Um doente pode ter vários sacos de perfusão. Cada saco de perfusão é fornecido dentro de uma embalagem no interior de uma cassette de metal.
- Os sacos de perfusão embalados devem ser mantidos dentro da cassette de metal na fase de vapor do nitrogénio líquido a uma temperatura < -130 °C até estarem prontos para descongelar e perfundir.
- Contabilize todos os sacos de perfusão e confirme que cada saco de perfusão está dentro do prazo de validade, utilizando a ficha informativa do lote que os acompanha.
- Deve estar disponível uma solução injetável de cloreto de sódio estéril a 9 mg/ml (0,9 %) para preparar o tubo antes de o utilizar para a perfusão e para enxaguar o saco e o tubo de perfusão quando esta terminar.

Verificação antes de descongelar

- Não remova a cassette de metal do armazenamento criogénico nem descongele Libmeldy enquanto o doente não estiver pronto para ser perfundido. O tempo da descongelação do(s) saco(s) de perfusão com Libmeldy e o tempo da perfusão devem ser coordenados. Confirme com antecedência o tempo da perfusão e ajuste o tempo de início da descongelação para que o tratamento esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto.
- Abra a cassette de metal e inspecione o saco da embalagem e o saco de perfusão para verificar se houve alguma violação de integridade antes da descongelação. Se um saco de perfusão estiver comprometido, siga as orientações locais para o manuseamento dos resíduos de materiais de origem humana e entre imediatamente em contacto com a Orchard Therapeutics.

- Antes de descongelar Libmeldy, deve verificar se a identidade do doente corresponde à informação única do doente que consta nos rótulos das embalagens e na ficha informativa do lote que os acompanha. Libmeldy destina-se exclusivamente a utilização autóloga. Não descongele nem perfunda Libmeldy se as informações no rótulo específico do doente no saco de perfusão não coincidirem com o doente em questão.

Descongelação

- Após a remoção cuidadosa da cassette de metal, descongele o saco de perfusão na respetiva embalagem selada a 37 °C num dispositivo de descongelação controlado até que não haja gelo visível no saco de perfusão.
- Assim que a descongelação estiver concluída, o saco deve ser removido imediatamente do dispositivo de descongelação.
- A embalagem deve ser cuidadosamente aberta para retirar o saco de perfusão que deve ser mantido à temperatura ambiente (20 °C-25 °C) até à perfusão.
- Massaje suavemente o saco de perfusão para ressuspender as células. O conteúdo do saco de perfusão deve ser inspecionado para verificar se restam quaisquer agregados celulares visíveis. Pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado. Não agitar o saco.
- O saco de perfusão não deve ser lavado, centrifugado, amostrado e/ou ressuspensos em novos meios antes da perfusão.
- Libmeldy não deve ser irradiado, pois a irradiação pode levar à inativação do produto.
- Se for fornecido mais de um saco de perfusão para a dose de tratamento do doente, o saco seguinte só deve ser descongelado depois de o conteúdo do saco anterior ter sido completamente perfundido.

Administração

- Libmeldy deve ser administrado como perfusão intravenosa através de um cateter venoso central, de acordo com os procedimentos padrão para os produtos de terapia celular do centro de administração.
- O conjunto de administração recomendado consiste num conjunto de transfusão de sangue equipado com um filtro de 200 µm.
- Cada saco deve ser perfundido por gravidade nas 2 horas posteriores à descongelação, incluindo qualquer interrupção durante a perfusão, para manter a viabilidade máxima do produto.
- A taxa máxima de perfusão é de 5 ml/kg/h, e o conteúdo de cada saco deve ser perfundido em aproximadamente 30 minutos.
- Quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve ser perfundido apenas um saco do produto por hora.
- Os doentes não expostos anteriormente ao DMSO devem ser cuidadosamente observados. Os sinais vitais (tensão arterial, ritmo cardíaco e saturação de oxigénio) e a ocorrência de quaisquer sintomas devem ser monitorizados antes do início da perfusão, durante a perfusão e após a perfusão de cada saco de Libmeldy, conforme as diretrizes da instituição.
- No final da perfusão, enxague com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) todo o Libmeldy que restar no saco de perfusão e os tubos associados para assegurar a perfusão do maior número possível de células no doente. Deve considerar-se cuidadosamente o volume de perfusão em relação à idade e ao peso do doente.

Medidas a tomar em caso de exposição accidental

- Em caso de exposição accidental, devem seguir-se as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Libmeldy devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

- O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Libmeldy (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infeciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1493/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de dezembro de 2020
Data da última renovação: 21 de novembro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Estão disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento no site Web da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Libmeldy em cada Estado-Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar com a Autoridade Nacional Competente, o conteúdo e o formato do programa educacional e de distribuição controlada.

O programa educacional e de distribuição controlada visa fornecer informações sobre a utilização segura de Libmeldy.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Libmeldy é comercializado, todos os profissionais de saúde e os doentes/prestadores de cuidados que se prevê que prescrevam, dispensem e/ou utilizem Libmeldy tenham acesso ao/recebam o seguinte pacote educacional:

- Material educacional destinado ao médico
- Pacote de informação para o doente.

O material educacional destinado ao médico deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- O Guia para profissionais de saúde
- O Guia de manuseamento e o modo de administração.

• **O Guia para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos-chave:

- Advertência de que existe uma possibilidade teórica de que o tratamento com Libmeldy possa estar associado ao risco de oncogénese insercional, levando potencialmente ao desenvolvimento da malignidade. Todos os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de transformação oncogénica, leucemia ou linfoma; e devem ser avisados sobre os sintomas e sinais de leucemia ou linfoma e procurar cuidados médicos imediatos caso desenvolvam algum desses sintomas.
- Advertência sobre o retardamento do enxerto plaquetário e orientações sobre a sua gestão.
- Advertência sobre o surgimento de anticorpos anti-ARSA e orientação sobre a sua gestão.
- Advertência sobre o potencial risco de insucesso do enxerto e a necessidade de monitorizar os doentes.
- Informação de que o tratamento com Libmeldy deve ser realizado antes de a doença entrar na fase de progressão rápida.
- Informações sobre o estudo LongTERM-MLD e o que ele irá envolver.
- Recomendação das considerações importantes a discutir com os doentes e/ou cuidadores sobre Libmeldy:
 - Potenciais riscos do tratamento com Libmeldy
 - Sinais de qualquer malignidade como a leucemia/linfoma e que medidas tomar
 - Conteúdo do guia do doente e dos pais/prestadores de cuidados
 - A necessidade de se fazer sempre acompanhar do cartão de alerta do doente e de o mostrar a todos os profissionais de saúde
 - A importância da monitorização regular e do seguimento a longo prazo
- Fornecimento dos dados de contacto para notificar todas as reações adversas suspeitas e incluir o número do lote do medicamento individual, que pode ser encontrado no cartão de alerta do doente.

• **O Guia de manuseamento e modo de administração para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos-chave:

- Orientação de que Libmeldy tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado com experiência em Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH).
- Instruções sobre as precauções a serem tomadas antes de manusear ou administrar Libmeldy.
- Instruções para receber e armazenar Libmeldy.
- Instruções para verificar Libmeldy antes da administração.

- Instruções para a descongelação de Libmeldy.
- Fornecimento dos dados de contacto para notificar todas as reações adversas suspeitas e incluir o número do lote do medicamento individual, que pode ser encontrado no cartão de alerta do doente.

O pacote informativo para o doente deve conter:

- O Folheto informativo
- O Guia do doente e dos pais/prestadores de cuidados
- O Cartão de alerta do doente.
- **O guia do doente e dos pais/prestadores de cuidados** deve conter as seguintes mensagens-chave:
 - Advertência para monitorizar o doente relativamente a sintomas de leucemia ou linfoma e para entrar imediatamente em contacto com o médico especialista no caso de ocorrer algum dos sintomas, uma vez que existe um pequeno risco de que um doente possa desenvolver leucemia ou linfoma. O médico especialista deverá examinar o sangue do doente em relação a quaisquer sinais de leucemia ou de linfoma durante as avaliações anuais de rotina, que irão continuar após o tratamento.
 - Orientação sobre a necessidade de o doente ou os seus pais/prestadores de cuidados se fazerem sempre acompanhar do cartão de alerta do doente para informar qualquer profissional de saúde que a criança foi tratada com Libmeldy.
 - Orientações sobre a importância da monitorização regular e de notificar quaisquer sintomas ou preocupações ao médico especialista que trata a criança.
 - Informações sobre o estudo LongTERM-MLD e o objetivo do estudo.
 - Fornecimento de dados de contacto para notificar quaisquer efeitos indesejáveis ou sintomas do doente e o que significa um medicamento sujeito a monitorização adicional (▼).
- **O cartão de alerta do doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:
 - Declaração em como o doente foi tratado com Libmeldy, com o número do lote do medicamento e data do tratamento para garantir a rastreabilidade de acordo com a Orientação sobre o seguimento de segurança e eficácia e a gestão do risco dos medicamentos de terapia avançada (EMEA/149995/2008).
 - Dados de contacto do médico responsável.
 - Informações sobre a possibilidade de falsos positivos em determinados testes comerciais de VIH por causa de Libmeldy.
 - Declaração em como o doente foi tratado com terapia genética e não deve doar sangue, órgãos, tecidos ou células.
 - Informações sobre a notificação de reações adversas e de que Libmeldy está sujeito a monitorização adicional ▼.
 - Dados de contacto onde um profissional de saúde possa receber mais informações.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Libmeldy é comercializado, existe um sistema para controlar a sua distribuição além do nível de controlo garantido pelas medidas de minimização do risco de rotina. É necessário satisfazer os seguintes requisitos antes do medicamento ser prescrito, fabricado, dispensado e utilizado:

Libmeldy só estará disponível através de centros de tratamento qualificados pelo titular da AIM para assegurar a rastreabilidade das células do doente e do medicamento fabricado entre o hospital de tratamento e o local de fabrico. A seleção dos centros de tratamento será realizada em colaboração com as autoridades nacionais de saúde, conforme apropriado. Os profissionais de saúde receberão formação sobre os materiais educacionais médicos como parte do processo de qualificação do centro.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de caracterizar ainda mais a eficácia e a segurança a longo prazo de Libmeldy em crianças com formas infantis tardias ou juvenis precoces de LDM, o titular da AIM deve levar a cabo e submeter os resultados de um estudo prospetivo com base em dados de um registo, de acordo com um protocolo acordado.	Relatórios intercalares a serem submetidos de acordo com o PGR Relatório final do estudo: março de 2046

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E INTERMÉDIO

CASSETE DE METAL E SACO DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Libmeldy 2-10 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão
atidarsagene autotemcel (células CD34⁺)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

População autóloga enriquecida em células CD34⁺ que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral expressando o gene da arilsulfatase A (ARSA) humana. Este medicamento contém células de origem humana.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém dimetilsulfóxido, albumina humana e cloreto de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

10-20 ml por saco de perfusão

Consulte a ficha informativa do lote para saber o número de sacos de perfusão e de células CD34⁺ por saco para este doente.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Prazo de validade após descongelação: máximo de 2 horas à temperatura ambiente (20 °C-25 °C)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar e transportar congelado (< -130 °C). Manter o saco de perfusão na cassette de metal até estar pronto para descongelar e administrar. Não retirar o selo do saco da embalagem enquanto não terminar a descongelação. Uma vez descongelado, não congelar novamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1493/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Nome próprio:

Apelido:

Data de nascimento do doente:

DIN:

ID COI:

Lote:

ID do saco:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SACO DE PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Libmeldy $2-10 \times 10^6$ células/ml dispersão para perfusão
atidarsagene autotemcel (células CD34 $^{+}$)
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Nome próprio:

Apelido:

Data de nascimento do doente:

DIN:

ID COI:

Lote:

ID do saco:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10-20 ml de dispersão celular por saco.

Consulte a ficha informativa do lote para saber o número de sacos de perfusão e de células CD34 $^{+}$ por saco para este doente.

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga.

INDICAÇÕES A INCLUIR NA FICHA INFORMATIVA DO LOTE (LIS) INCLUÍDA EM CADA ENVIO PARA UM DOENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Libmeldy $2-10 \times 10^6$ células/ml dispersão para perfusão

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

População autóloga enriquecida em células CD34⁺ que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral expressando o gene da arilsulfatase A (ARSA) humana.

3. CONTEÚDO EM PESO, EM VOLUME OU POR UNIDADE, E DOSE DO MEDICAMENTO

INFORMAÇÕES SOBRE LOTE(S) FORNECIDOS(S)

Os seguintes lotes (s) estão incluídos no envio:

Número total de sacos:

Número total de células CD34⁺ ($\times 10^6$)

A dose fornecida (calculada com base no peso do doente na altura da colheita celular) é:
 $\times 10^6$ células CD34 $^{+}$ /kg.

A dose mínima recomendada de Libmeldy a ser administrada é 3×10^6 células CD34 $^+$ /kg. Em estudos clínicos, foram administradas doses até 30×10^6 células CD34 $^+$ /kg.

A dose a ser perfundida deve ser definida pelo médico responsável com base no número total de células CD34⁺ fornecidas, o peso do doente na altura do tratamento e o facto de que qualquer saco utilizado deve ser administrado na sua totalidade.

4. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

5. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Guarde este documento e tenha-o disponível na preparação para a administração de Libmeldy.

Apenas para utilização autóloga.

6. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

INSTRUÇÕES PARA ARMAZENAMENTO E UTILIZAÇÃO

Guardar e transportar congelado (< -130 °C). Manter o saco de perfusão na cassette de metal até estar pronto para descongelar e administrar. Não retirar o selo do saco da embalagem enquanto não terminar a descongelação. Uma vez descongelado, não congelar novamente.

Prazo de validade: 6 meses a < -130 °C. Prazo de validade após a descongelação: máximo de 2 horas à temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

7. PRAZO DE VALIDADE E OUTRAS INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS SOBRE O LOTE

A informação encontra-se na tabela na secção 3 acima.

8. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas.. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

9. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

SEC:

Nome próprio:

Apelido:

Data de nascimento do doente:

Peso na primeira recolha (kg):

DIN:

COI ID:

A informação relacionada com o número de lote e com a ID do Saco encontra-se apresentada na secção 3 acima.

10. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.

Bargelaan 200,

2333 CW Leiden,

Países Baixos

11. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1493/001

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente ou prestador de cuidados

Libmeldy $2-10 \times 10^6$ células/ml dispersão para perfusão atidarsagene autotemcel (células CD34 $^+$)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que a sua criança possa ter. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a sua criança receber este medicamento, pois contém informações importantes para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou enfermeiro do seu filho.
- O médico ou enfermeiro do seu filho irá dar-lhe um Cartão de alerta do doente. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.
- Mostre sempre o Cartão de alerta do doente ao médico ou enfermeiro quando o seu filho os vir ou se o seu filho for ao hospital.
- Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Libmeldy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de o seu filho receber Libmeldy
3. Como é administrado Libmeldy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Libmeldy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Libmeldy e para que é utilizado

O que é Libmeldy

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) é um tipo de medicamento chamado *terapia genética*. É feito especialmente para o seu filho a partir de células do sangue do seu próprio filho.

Para que é utilizado Libmeldy

Libmeldy é utilizado para tratar uma doença grave chamada leucodistrofia metacromática (LDM):

- em crianças com as formas «infantil tardia» ou «juvenil precoce» da doença e que ainda não desenvolveram nenhum sinal ou sintoma,
- em crianças com a forma «juvenil precoce» da doença que começaram a desenvolver sintomas, mas estes ainda não estão a piorar rapidamente.

As pessoas com LDM têm um defeito no gene que produz uma enzima chamada arilsulfatase A (ARSA). Isso leva a uma acumulação de substâncias chamadas *sulfatídeos* no cérebro e no sistema nervoso, causando danos ao sistema nervoso e a perda progressiva de capacidades físicas e, mais tarde, da capacidade mental, acabando por levar à morte.

Como funciona Libmeldy?

São colhidas células chamadas *células estaminais* do sangue do seu filho. São depois modificadas em laboratório para inserir um gene funcional para produzir ARSA. Quando o seu filho receber Libmeldy, que é composto por essas células modificadas, as células começarão a produzir ARSA para degradar

os sulfatídeos nas células nervosas e noutras células do corpo do seu filho. Espera-se que isto desacelere a progressão da doença e melhore a qualidade de vida do seu filho.

Libmeldy é introduzido gota a gota (*perfusão*) numa veia (*intravenosamente*). Para obter mais informações sobre o que acontece antes e durante o tratamento, consulte a secção 3, *Como é administrado Libmeldy*.

Se tiver alguma dúvida sobre a forma como Libmeldy funciona ou por que razão este medicamento foi prescrito ao seu filho, pergunte ao médico dele.

2. O que precisa de saber antes de o seu filho receber Libmeldy

O seu filho não pode receber Libmeldy

- Se tiver alergia ao atidarsagene autotemcel ou a qualquer um dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6). Se lhe parece que o seu filho pode ser alérgico, aconselhe-se com o seu médico.
- Se o seu filho já fez terapia genética a partir das suas células estaminais do sangue.
- Se o seu filho é alérgico a — ou se o seu médico acha que o seu filho teria efeitos indesejáveis inaceitáveis de — qualquer um dos componentes dos medicamentos que o seu filho irá receber antes do tratamento com Libmeldy (ver secção 3).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de Libmeldy ser administrado ao seu filho.

- As informações sobre medicamentos à base de células, como Libmeldy, devem ser guardadas durante 30 anos no hospital. As informações guardadas sobre o seu filho serão o nome dele e o número do lote de Libmeldy que recebeu.
- Libmeldy é produzido a partir das células estaminais do seu próprio filho e só deve ser dado ao seu filho.

Antes do tratamento com Libmeldy

- A avaliação do seu filho pelo médico para confirmar que ele tem LDM e avaliar os sintomas e efeitos da sua doença terá lugar antes de tomar a decisão de utilizar Libmeldy. O seu filho pode não apresentar quaisquer sinais físicos da doença na altura da avaliação inicial. Se a LDM do seu filho progredir e piorar antes do início do tratamento, o seu médico pode determinar que a doença atingiu uma «fase de progressão rápida». Se isso acontecer, o seu filho pode já não ter benefício com o tratamento e o médico dele pode decidir não lhe dar Libmeldy.
- Cateteres venosos centrais são tubos finos e flexíveis que são inseridos por um médico numa veia grande para ter acesso à corrente sanguínea do seu filho. Os riscos da utilização desses tubos são infeções e a formação de coágulos sanguíneos. O médico e o pessoal de enfermagem vão monitorizar o seu filho relativamente a qualquer complicaçāo do cateter venoso central.
- Libmeldy é testado para a presença de micrōbios infeciosos antes de ser administrado ao seu filho. Existe um pequeno risco de infeção. Os médicos e enfermeiros do seu filho irão monitorizá-lo durante toda a perfusão à procura de sinais de infeção e providenciarão o tratamento no caso de ser necessário.
- O médico irá verificar a glāndula tiroide do seu filho. A glāndula tiroide encontra-se no pescoço e produz hormonas que são importantes para ajudar o corpo a funcionar normalmente. O seu filho também será monitorizado após o tratamento, se for necessário.

Após o tratamento com Libmeldy

- Após o tratamento, o seu filho pode vir a ser solicitado a participar num **estudo de seguimento** com uma duração até 15 anos para se compreender melhor os efeitos a longo prazo de Libmeldy.
- Se o seu filho precisar de uma transfusão de sangue nos primeiros 3 meses após receber Libmeldy, os produtos de sangue devem ser irradiados. Isto significa que os glóbulos brancos, chamados *linfócitos*, são reduzidos para minimizar o risco de uma reação à transfusão. O médico irá monitorizar o seu filho relativamente a qualquer reação à transfusão de sangue.
- As células do sangue do seu filho ficarão baixas durante um período de tempo após o tratamento com Libmeldy. Isto afeta as células do sangue chamadas *neutrófilos* que atacam as infecções e que podem ser medidas com uma simples análise ao sangue. Se os neutrófilos do seu filho ainda estiverem baixos após 60 dias, isso pode ser o que se chama *insucesso do enxerto*. Nesse caso, o médico do seu filho pode decidir devolver ao seu filho as células de resgate que foram colhidas anteriormente (ver secção 3). As células de resgate não têm o gene ARSA funcional adicionado e não produzirão a enzima ARSA.
- Depois de receber o medicamento de condicionamento, o seu filho pode ter um baixo número de plaquetas no sangue. Isto significa que o sangue do seu filho pode não ser capaz de coagular normalmente e o seu filho pode ficar mais suscetível a sangrar durante algum tempo após o tratamento. O médico irá monitorizar a contagem de plaquetas do seu filho com simples análises de sangue e providenciará tratamento ao seu filho, se for necessário. Isto pode incluir uma transfusão de plaquetas para ajudar a aumentar a contagem de plaquetas.
- Pode ocorrer acidose metabólica. É uma condição em que o nível de ácido no sangue sobe. Pode haver muitas razões diferentes para isso, e esta condição é mais comum em doentes com LDM. Os sintomas da acidose metabólica incluem sentir falta de ar, respiração rápida, náusea (sensação de enjoo) e vômitos. O médico irá monitorizar o seu filho à procura de sinais e sintomas de acidose metabólica.
- A inserção de um novo gene nas células estaminais pode, teoricamente, causar cancros no sangue (leucemia e linfoma). Após o tratamento, o seu médico irá monitorizar o seu filho relativamente a qualquer sinal de leucemia ou linfoma.
- Durante os estudos clínicos, alguns doentes desenvolveram anticorpos para a enzima ARSA, chamados anticorpos anti-ARSA (ver efeitos indesejáveis de Libmeldy na secção 4). Isto resolveu-se por si só ou após o tratamento com um medicamento adequado. O médico do seu filho irá monitorizar o sangue dele para anticorpos anti-ARSA e tratá-lo, se for necessário.
- Após o seu filho receber Libmeldy, será monitorizado através de análises ao sangue regulares. Isto incluirá a medição no sangue dele de anticorpos, conhecidos como imunoglobulinas. Se o nível de anticorpos estiver baixo, o seu filho pode precisar de terapêutica de substituição de imunoglobulina. O médico do seu filho discutirá isso consigo, se for necessário.
- Libmeldy é preparado com recurso a partes do vírus da imunodeficiência humana (VIH), que foram alteradas para que não possam causar infecção. O vírus alterado é usado para inserir o gene ARSA nas células estaminais do seu filho. Embora este medicamento não provoque infecção pelo VIH ao seu filho, ter Libmeldy no sangue pode causar um resultado falso positivo no teste do VIH nalguns testes comerciais (os chamados *testes baseados em PCR*) que reconhecem um vestígio do VIH usado para fazer Libmeldy. Se o seu filho testar positivo ao VIH após o tratamento com Libmeldy, entre em contacto com o médico ou enfermeiro do seu filho.
- Após o tratamento com Libmeldy, o seu filho não poderá doer sangue, órgãos, tecidos ou células. Isto acontece porque Libmeldy é um medicamento de terapia genética.

Antes do seu filho receber Libmeldy, o médico irá:

- Verificar os pulmões, o coração, os rins, o fígado, assim como a tensão arterial.
- Procurar sinais de infecção; qualquer infecção será tratada antes do seu filho receber Libmeldy.
- Verificar se tem infecção por hepatite B, hepatite C, vírus linfotrópico humano de células T (HTLV), VIH ou micoplasma.
- Verificar se o seu filho levou uma vacina nas últimas 6 semanas ou se está alguma planeada para os meses seguintes.

Quando o tratamento com Libmeldy não pode ser concluído

Antes de receber Libmeldy, o seu filho irá receber um medicamento de condicionamento para remover células da medula óssea dele.

Se Libmeldy não puder ser dado depois de o seu filho ter recebido o medicamento de condicionamento, ou se as células estaminais modificadas não tiverem efeito (*não formarem um enxerto*) no corpo do seu filho, o médico pode decidir devolver por perfusão as células de resgate colhidas anteriormente do seu filho (veja também a secção 3, *Como é que Libmeldy é feito e administrado*). As células de resgate não têm o gene ARSA funcional adicionado e não produzirão a enzima ARSA. Para mais informações, entre em contacto com o médico do seu filho.

Outros medicamentos e Libmeldy

Informe o seu médico se o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- O seu filho não deve tomar quaisquer **medicamentos para a infecção pelo VIH** a partir de pelo menos um mês antes de receber os medicamentos de mobilização, e até pelo menos 7 dias após a perfusão de Libmeldy (veja também a secção 3, *Como é que Libmeldy é feito e administrado*).
- O seu filho não deve levar vacinas chamadas **vacinas vivas** durante 6 semanas antes de receber o medicamento de condicionamento para se preparar para o tratamento com Libmeldy, nem após o tratamento enquanto o sistema imunitário dele (o sistema de defesa do corpo) estiver a recuperar.

Libmeldy contém sódio e dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contém 35-560 mg de sódio (principal componente do sal de mesa/cozinha) em cada dose. Isto é equivalente a 2 a 28 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Se o seu filho não tiver entrado previamente em contacto com o DMSO (substância usada para preservar células congeladas), o médico ou o enfermeiro deve observar o seu filho atentamente por causa de qualquer reação durante e após a perfusão de cada saco.

3. Como é administrado Libmeldy

O Libmeldy será sempre administrado ao seu filho por um médico num centro de tratamento qualificado e será administrado apenas uma vez.

Quando	O que acontece	Porquê
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Libmeldy	O medicamento de mobilização é dado.	Para mover as células estaminais da medula óssea do seu filho para a corrente sanguínea.

Quando	O que acontece	Porquê
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Libmeldy	É colhido sangue.	Para fazer Libmeldy e servir como células de substituição, se for necessário.
5 dias antes da perfusão de Libmeldy	É dado um medicamento de condicionamento durante 3 a 4 dias num hospital.	Para preparar a medula óssea do seu filho para o tratamento ao destruir células na medula óssea para que possam ser substituídas pelas células modificadas que se encontram no Libmeldy.
15 a 30 minutos antes da perfusão de Libmeldy	Pode vir a ser dado um medicamento chamado <i>anti-histamínico</i> .	Para ajudar a prevenir uma reação alérgica à perfusão.
Início do tratamento com Libmeldy	Libmeldy é dado por perfusão (gota a gota) numa veia. Isto acontecerá num hospital e levará cerca de 30 minutos para cada saco de perfusão. O número de sacos irá variar de acordo com o doente.	Para adicionar células estaminais contendo o gene ARSA na medula óssea do seu filho.
Após o tratamento com Libmeldy	O seu filho ficará no hospital durante cerca de 4 a 12 semanas.	Para recuperar e ser monitorizado para verificar se o tratamento está a funcionar e poder assisti-lo se ele tiver algum efeito indesejável, e até que o médico esteja convencido de que é seguro para o seu filho ter alta do hospital.

Outros medicamentos que serão administrados ao seu filho antes do Libmeldy

O seu filho poderá receber medicamentos conhecidos como **medicamentos de mobilização** e **medicamentos de condicionamento** (consulte a secção 4 para obter mais informações sobre os possíveis efeitos indesejáveis destes medicamentos).

Uma vez que Libmeldy é feito a partir das células estaminais do seu filho, cerca de 2 meses antes do tratamento será colhido sangue do seu filho para preparar o medicamento.

- O seu filho receberá primeiro um medicamento de mobilização para mover as células estaminais da medula óssea para a corrente sanguínea.
- As células estaminais do sangue podem então ser colhidas por uma máquina que separa os componentes do sangue (*máquina de aférese*). Pode levar mais de 1 dia para colher células estaminais do sangue suficientes para fazer Libmeldy.

As células estaminais colhidas do sangue serão divididas em:

- **A amostra de tratamento**, que será enviada para fazer Libmeldy, inserindo uma cópia funcional do gene ARSA nas células estaminais da amostra.
- **A amostra de recurso**, que será congelada e guardada, para ser dada ao seu filho como células estaminais de substituição se Libmeldy não puder ser dado ou não funcionar (ver «*Quando o tratamento com Libmeldy não pode ser concluído*» na secção 2). Note que as células de recurso podem, em alternativa, ser colhidas a partir da medula óssea do seu filho. Nesse caso, serão dados medicamentos ao seu filho para relaxar e evitar as dores ou para ficar inconsciente antes do procedimento. O médico utilizará uma seringa especial para fazer a colheita da medula óssea do seu filho.

Como será dado Libmeldy ao seu filho

- Libmeldy será dado ao seu filho num centro de tratamento qualificado e por médicos com formação na utilização deste tipo de medicamento.
- Os médicos irão verificar se os sacos de perfusão de Libmeldy estão todos identificados como tendo sido feitos a partir da amostra do seu filho.
- Libmeldy é um tratamento de administração única. Não será dado ao seu filho novamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis estão relacionados com o medicamento de condicionamento usado para preparar a medula óssea do seu filho para o tratamento com Libmeldy.

Fale com o médico do seu filho sobre os efeitos indesejáveis do medicamento de condicionamento. Também pode ler os folhetos informativos deste medicamento.

Efeitos indesejáveis do medicamento de condicionamento

- ➔ **Avise imediatamente o médico ou enfermeiro** se o seu filho tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis após receber o medicamento de condicionamento. Geralmente acontecem entre os primeiros dias e algumas semanas após receber o medicamento de condicionamento, mas também podem ocorrer muito mais tarde.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- análises ao sangue que mostram um baixo nível de glóbulos brancos, com ou sem febre
- feridas na boca, inflamação da boca
- sensação de enjojo (*vómitos*)
- fígado aumentado
- perda ou diminuição da função dos ovários

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infecções virais e bacterianas
- infecção torácica (*pneumonia*)
- corrimento nasal
- reação extrema a uma infecção
- baixo nível de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- ou de glóbulos brancos
- hemorragia ou hematomas anormais — pode ser causado por um baixo nível de plaquetas, reduzindo a capacidade do sangue de coagular
- acidose metabólica, uma doença em que os níveis de acidez no sangue estão elevados
- excesso de fluidos no corpo
- dificuldade em dormir
- dor de cabeça
- infecção dos órgãos envolvidos na excreção da urina (como a bexiga e as vias urinárias)
- hemorragias nasais
- dor na boca e garganta
- acumulação de líquido no abdômen

- diarreia
- hemorragias do tubo digestivo
- sensação de enjojo (*náuseas*)
- obstipação
- indigestão
- aumento das enzimas hepáticas (transaminases e aminotransferases) observado nas análises ao sangue
- aumento da enzima hepática (albumina) observado nas análises ao sangue
- dor na parte superior do abdómen (barriga) sob as costelas, amarelecimento dos olhos ou da pele, aumento rápido de peso, inchaço dos braços, pernas e abdómen e dificuldade em respirar. Estes podem ser sinais de uma doença hepática grave denominada *doença veno-oclusiva*
- descamação da pele
- erupção cutânea na região das fraldas
- comichão na pele
- inflamação da pele
- dor nas costas
- dor óssea
- dor nas articulações
- diminuição da produção de urina
- febre
- inflamação do trato digestivo
- teste de *Aspergillus* positivo (fungo que pode causar doença pulmonar)

Efeitos indesejáveis de Libmeldy

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados com Libmeldy.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- teste positivo para anticorpos anti-ARSA. Os anticorpos são a defesa natural do corpo contra tudo que o corpo considere estranho.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou enfermeiro do seu filho. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Libmeldy

A informação que se segue é destinada apenas a médicos.

Como este medicamento será dado num hospital, o hospital é responsável pelo correto armazenamento do medicamento antes e durante o seu uso, assim como pela sua adequada eliminação.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulos dos sacos de perfusão.

Não utilize este medicamento se verificar que o saco de perfusão estiver danificado ou a vazar.

Armazenar a < -130 °C até 6 meses. Não descongele o produto enquanto não estiver pronto para o usar. Uma vez descongelado, mantenha à temperatura ambiente (20 °C-25 °C) e utilize-o no prazo de 2 horas. Não voltar a congelar.

O medicamento contém células humanas geneticamente modificadas. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Libmeldy

- A substância ativa consiste nas células estaminais do seu filho que contêm cópias funcionais do gene ARSA. A concentração por saco é de $2-10 \times 10^6$ células por mililitro.
- Os outros componentes são uma solução usada para preservar células congeladas e cloreto de sódio (ver secção 2, *Libmeldy contém sódio*).

Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas.

Qual o aspeto de Libmeldy e o conteúdo da embalagem

Libmeldy é uma dispersão de células transparente a ligeiramente turva, incolor a amarela ou rosa que é fornecida num ou mais sacos de perfusão transparentes, cada um embalado numa bolsa dentro de um recipiente de metal fechado.

O nome e a data de nascimento do seu filho, assim como as informações codificadas que o identificam como o doente, estão impressas em cada saco de perfusão e em cada recipiente de metal.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

É importante que leia todo o conteúdo deste procedimento antes de administrar a Libmeldy.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Libmeldy devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a potencial transmissão de doenças infeciosas.
- Libmeldy deve permanecer sempre a uma temperatura <−130 °C, até que o conteúdo da bolsa seja descongelado para perfusão.

Definição da dose a administrar

- A dose a ser perfundida e o número de sacos de perfusão de Libmeldy a serem utilizados devem ser definidos com base no número total de células CD34⁺ fornecidas indicadas na ficha informativa do lote (ou seja, a «dose fornecida», calculada com base no peso do doente no momento da colheita celular). A dose de Libmeldy a ser administrada também deve ter em conta o peso do doente no momento do tratamento, e o facto de que qualquer saco usado deve ser administrado na sua totalidade.

Preparação antes da administração

- Um doente pode ter vários sacos de perfusão. Cada saco de perfusão é fornecido dentro de uma embalagem no interior de uma cassette de metal.
- Os sacos de perfusão embalados devem ser mantidos dentro da cassette de metal na fase de vapor do nitrogénio líquido a uma temperatura <−130 °C até estarem prontos para descongelar e perfundir.
- Contabilize todos os sacos de perfusão e confirme que cada saco de perfusão está dentro do prazo de validade, utilizando a ficha informativa do lote que os acompanha.
- Deve estar disponível uma solução injetável de cloreto de sódio estéril a 9 mg/ml (0,9 %) para preparar o tubo antes de o utilizar para a perfusão e para enxaguar o saco e o tubo de perfusão quando esta terminar.

Verificação antes de descongelar

- Não remova a cassette de metal do armazenamento criogénico nem descongele Libmeldy enquanto o doente não estiver pronto para ser perfundido. O tempo da descongelação do(s) saco(s) de perfusão com Libmeldy e o tempo da perfusão devem ser coordenados. Confirme com antecedência o tempo da perfusão e ajuste o tempo de início da descongelação para que Libmeldy esteja disponível para perfusão quando o recetor estiver pronto.
- Abra a cassette de metal e inspecione o saco da embalagem e o saco de perfusão para verificar se houve alguma violação de integridade antes da descongelação. Se um saco de perfusão estiver comprometido, siga as orientações locais para o manuseamento dos resíduos de materiais de origem humana e entre imediatamente em contacto com a Orchard Therapeutics.
- Antes de descongelar Libmeldy, deve verificar se a identidade do doente corresponde à informação única do doente que consta nos rótulos das embalagens e na ficha informativa do lote que os acompanha. Libmeldy destina-se exclusivamente a utilização autóloga. Não descongele nem perfunda Libmeldy se as informações no rótulo específico do doente no saco de perfusão não coincidirem com o doente em questão.

Descongelação

- Após a remoção cuidadosa da cassette de metal, descongele o saco de perfusão na respetiva embalagem selada a 37 °C num dispositivo de descongelação controlado até que não haja gelo visível no saco de perfusão.
- Assim que a descongelação estiver concluída, o saco deve ser removido imediatamente do dispositivo de descongelação.
- A embalagem deve ser cuidadosamente aberta para retirar o saco de perfusão que deve ser mantido à temperatura ambiente (20 °C-25 °C) até à perfusão.
- Massaje suavemente o saco de perfusão para ressuspender as células. O conteúdo do saco de perfusão deve ser inspecionado para verificar se restam quaisquer agregados celulares visíveis. Pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado. Não agitar o saco.
- O saco de perfusão não deve ser lavado, centrifugado, amostrado e/ou ressuspenso em novos meios antes da perfusão.
- Libmeldy não deve ser irradiado, pois a irradiação pode levar à inativação do produto.
- Se for fornecido mais de um saco de perfusão para a dose de tratamento do doente, o saco seguinte só deve ser descongelado depois de o conteúdo do saco anterior ter sido completamente perfundido.

Administração

- Libmeldy deve ser administrado como perfusão intravenosa através de um cateter venoso central, de acordo com os procedimentos padrão para os produtos de terapia celular do centro de tratamento qualificado.
- O conjunto de administração recomendado consiste num conjunto de transfusão de sangue equipado com um filtro de 200 µm.
- Cada saco deve ser perfundido por gravidade nas 2 horas posteriores à descongelação, incluindo qualquer interrupção durante a perfusão, para manter a viabilidade máxima do produto.
- A taxa máxima de perfusão é de 5 ml/kg/h, e o conteúdo de cada saco deve ser perfundido em aproximadamente 30 minutos.
- Quando for necessário mais do que um saco de Libmeldy, deve ser perfundido apenas um saco do produto por hora.
- Os doentes não expostos anteriormente ao DMSO devem ser cuidadosamente observados. Os sinais vitais (tensão arterial, ritmo cardíaco e saturação de oxigénio) e a ocorrência de quaisquer sintomas devem ser monitorizados antes do início da perfusão, durante a perfusão e após a perfusão de cada saco de Libmeldy, conforme as diretrizes da instituição.
- No final da perfusão, enxague com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) todo o Libmeldy que restar no saco de perfusão e os tubos associados para assegurar a perfusão do maior número possível de células no doente. Deve considerar-se cuidadosamente o volume de perfusão em relação à idade e ao peso do doente.

Medidas a tomar em caso de exposição accidental

- Em caso de exposição accidental, têm de ser seguidas as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Libmeldy devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

- O medicamento não utilizado e todo os materiais que estiveram em contacto com Libmeldy (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infeciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de materiais de origem humana.