

Medicamento já não autorizado

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 secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Skysona 2-30 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Skysona (elivaldogene autotemcel) consiste numa população autóloga geneticamente modificada, enriquecida com células CD34⁺, que contém células estaminais hematopoiéticas (*haematopoietic stem cells, HSC*) transduzidas *ex vivo* com vetor lentiviral (lentiviral vector, LVV) codificando o ácido desoxirribonucleico complementar (ADNc) *ABCD1* para proteína da adrenoleucodistrofia (adrenoleukodystrophy protein, ALDP) humana.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada saco de perfusão específico para cada doente de Skysona contém elivaldogene autotemcel numa concentração dependente do lote de uma população autóloga geneticamente modificada, enriquecida com células CD34⁺. O produto final é embalado em um ou mais sacos de perfusão que contém uma dispersão de 2-30 × 10⁶ células/ml de uma população enriquecida com células CD34⁺ suspensas em solução criopreservante. Cada saco de perfusão contém aproximadamente 20 ml de dispersão para perfusão.

A informação quantitativa do medicamento relativa à potência, células CD34⁺ e dose para um doente específico é fornecida no Folheto Informativo do Lote. O Folheto Informativo do Lote está incluído no interior da tampa do recipiente criogénico utilizado para transportar Skysona.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada dose contém 391-1564 mg de sódio (incluídos no Cryostor CS5).

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Uma dispersão de incolor a branco avermelhado, incluindo tons de branco ou cor-de-rosa, amarelo claro e laranja.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Skysona é indicado para o tratamento da adrenoleucodistrofia cerebral precoce em doentes com menos de 18 anos de idade, com uma mutação genética *ABCD1* e para os quais não esteja disponível

um dador de células estaminais hematopoiéticas (haematopoietic stem cell, HSC) com sistema antígeno leucocitário humano (human leukocyte antigen, HLA) compatível (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Skysona tem que ser administrado num centro de tratamento qualificado por médicos com experiência em transplante de HSC e no tratamento de doentes com perturbações neurológicas.

Posologia

O tratamento consiste numa única dose para perfusão que contém uma dispersão de células CD34⁺ em um ou mais sacos de perfusão.

A dose mínima recomendada de Skysona é de 5×10^6 células CD34⁺/kg. Em estudos clínicos foram administradas doses até $38,2 \times 10^6$ células CD34⁺/kg.

Mobilização e aférese

Os doentes terão que ser submetidos a mobilização de HSC, seguida de aférese para obtenção de células estaminais CD34⁺, as quais serão utilizadas para fabrico do medicamento (ver na secção 5.1 uma descrição do regime de mobilização utilizado em estudos clínicos).

O peso do doente no momento da primeira colheita de aférese tem que ser utilizado para calcular a dose final.

O número mínimo de células CD34⁺ a serem colhidas é de 12×10^6 células CD34⁺/kg. Se não for alcançada a dose mínima de Skysona de 5×10^6 células CD34⁺/kg depois do fabrico inicial do medicamento, o doente pode ser submetido a um ou mais ciclos adicionais de mobilização e aférese, separados por, pelo menos, 14 dias, de modo a obter mais células para fabrico adicional.

É necessária uma colheita de recurso de células estaminais $\geq 1,5 \times 10^6$ células CD34⁺/kg. Estas células terão que ser colhidas do doente e criopreservadas antes de se iniciar o condicionamento e a perfusão com Skysona. A colheita de recurso pode ser necessária para tratamento de resgate caso se verifique: 1) comprometimento do Skysona após o início do condicionamento e antes da perfusão de Skysona, 2) falha do enxerto primário ou 3) perda do enxerto após perfusão com Skysona (ver secção 4.4).

Pré-tratamento de condicionamento

O médico responsável tem que confirmar que a terapêutica com Skysona é adequada para o doente antes de ser iniciado o condicionamento (ver secção 4.4).

O condicionamento mieloablativo tem que ser administrado antes da perfusão de Skysona (ver na secção 5.1 uma descrição dos regimes de condicionamento utilizados em estudos clínicos).

O condicionamento não deve começar até ter sido recebido e armazenado o conjunto completo de saco(s) de perfusão que constitui a dose de Skysona no centro de administração e a disponibilidade da colheita de recurso ter sido confirmada.

Administração de Skysona

Consultar “Modo de administração” abaixo e a secção 6.6 para detalhes sobre a administração e o manuseamento de Skysona.

Após administração de Skysona

Quaisquer produtos de sangue necessários nos primeiros 3 meses após a perfusão de Skysona terão que ser irradiados.

Populações especiais

Experiência prévia de administração de terapêutica genética

Skysona não foi estudado em doentes previamente tratados com um medicamento de terapêutica genética. Não existe experiência no tratamento de um doente mais do que uma vez com Skysona.

Compromisso renal

Skysona não foi estudado em doentes com compromisso renal. Os doentes terão que ser avaliados para compromisso renal, de modo a garantir que a terapêutica com Skysona é adequada. Não é necessário ajuste posológico.

Compromisso hepático

Skysona não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Os doentes terão que ser avaliados para compromisso hepático, de modo a garantir que a terapêutica com Skysona é adequada. Não é necessário ajuste posológico.

Doentes do sexo feminino

A segurança e eficácia de Skysona em doentes do sexo feminino não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Skysona em crianças até aos 3 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes seropositivos para vírus da imunodeficiência humana (VIH)

Skysona não foi estudado em doentes com VIH-1, VIH-2, HTLV-1 e HTLV-2. É necessário um teste de serologia negativo para VIH, de modo a garantir a aceitação de material de aférese para fabrico de Skysona. O material de aférese de doentes seropositivos para o VIH não será aceite para fabrico de Skysona.

Modo de administração

Skysona destina-se apenas a utilização intravenosa.

Para instruções detalhadas acerca da preparação, administração, exposição acidental e eliminação de Skysona, ver secção 6.6.

Após a conclusão do condicionamento, têm de decorrer, no mínimo, 48 horas de eliminação antes da perfusão de Skysona.

Antes da perfusão, tem de ser confirmado que a identidade do doente corresponde à informação única do doente no(s) saco(s) de perfusão de Skysona. O número total de sacos de perfusão a ser administrado também tem que ser confirmado no Folheto Informativo do Lote (ver secção 4.4).

A perfusão de Skysona tem que ser realizada assim que possível e não mais do que 4 horas após o descongelamento. Cada saco de perfusão tem que ser administrado em menos de 60 minutos. Caso seja fornecido mais do que um saco de perfusão, todos os sacos de perfusão devem ser administrados consecutivamente. Deve ser perfundido o volume completo de cada saco de perfusão.

Após a perfusão de Skysona terão que ser seguidos procedimentos padrão para gestão de doentes em linha com transplante de HSC.

4.3 Contraindicações

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

Devem ser tidas em consideração as contra-indicações para os agentes de mobilização e agentes de condicionamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Têm de aplicar-se os requisitos de rastreabilidade relativos a terapêutica avançada baseada em células. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado terão que ser mantidos durante um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Utilização autóloga

Skysona destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não deve em circunstância alguma ser administrado a outros doentes. Skysona não pode ser perfundido se a informação específica do doente no rótulo do(s) saco(s) de perfusão, na Ficha Informativa do Lote e nas cassetes metálicas não corresponder ao doente indicado.

Medicamentos para mobilização e condicionamento mieloablativo

Devem ser tidas em consideração as advertências e precauções relativas aos agentes de mobilização e agentes de condicionamento.

Reações de hipersensibilidade

O dimetilsulfóxido (DMSO) presente em Skysona pode causar reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia.

Falha de enxerto conforme medido por enxerto de neutrófilos

O tratamento com Skysona envolve a perfusão e enxerto de HSC CD34⁺ que foram geneticamente modificadas *ex vivo* com um vetor lentiviral (LVV). O insucesso do enxerto de neutrófilos constitui um risco de curta duração mas potencialmente grave, definido como a falha em alcançar 3 contagens absolutas de neutrófilos (absolute neutrophil counts, ANC) consecutivas ≥ 500 células/ μ l obtidas em dias diferentes até ao dia Dia 43 após a perfusão de Skysona (ver secção 5.1). Os doentes com insucesso no enxerto de neutrófilos terão que receber tratamento de resgate com a colheita de recurso (ver secção 4.2).

Citopenias prolongadas

Os doentes podem apresentar citopenias durante vários meses após o condicionamento e perfusão de Skysona e têm sido relatados casos de pancitopenia. Em estudos clínicos com Skysona, ocorreram citopenias de Grau 3 ou superior após o Dia 60 a seguir à perfusão em 26% dos doentes e incluíram diminuição da contagem de plaquetas (13%), diminuição da contagem de neutrófilos (17%) e diminuição da hemoglobina (2%). Após 100 dias a seguir à perfusão, 16% dos doentes apresentavam algum tipo de citopenia de Grau 3 ou superior, incluindo diminuição da contagem de plaquetas (9%) e diminuição da contagem de neutrófilos (11%); nenhum doente apresentou diminuição da hemoglobina

(0%) de Grau 3 ou superior. O hemograma tem que ser monitorizado após a perfusão de Skysona e os doentes terão que ser avaliados quanto a sinais e sintomas de hemorragia e infeção.

Risco de oncogénese insercional

Não existem relatos de mutagénese insercional mediada por LVV resultando em oncogénese, incluindo mielodisplasia, leucemia ou linfoma, associada a Skysona. No entanto, existe um risco teórico após o tratamento com Skysona. Em alguns doentes tratados com Skysona foi detetada expansão clonal que resulta em predominância clonal sem evidências clínicas de malignidade.

Os doentes terão que ser monitorizados, pelo menos, anualmente, quanto a mielodisplasia, leucemia ou linfoma (incluindo um hemograma completo) durante 15 anos após o tratamento com Skysona. Se for detetada mielodisplasia, leucemia ou linfoma num doente que tenha recebido Skysona, terão que ser colhidas amostras de sangue para análise do local de integração.

Testes serológicos

Todos os doentes terão que ser testados para deteção de VIH-1/VIH-2 antes da mobilização e aférese, de modo a garantir a aceitação do material de aférese para fabrico de Skysona (ver secção 4.2).

Utilização de antirretrovirais

Os doentes não devem tomar medicamentos antirretrovirais a partir de, pelo menos, um mês antes da mobilização (ver secção 4.5). Se um doente necessitar de antirretrovirais para profilaxia do VIH, o tratamento com Skysona, incluindo a mobilização e aférese de células CD34⁺ através de perfusão de Skysona, tem que ser adiado até a possibilidade de infeção pelo VIH poder ser devidamente descartada de acordo com orientações locais relativas a testes do VIH.

Interferência com testes serológicos

É importante destacar que é provável que os doentes que receberam Skysona testem positivo nos ensaios de reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction, PCR) para deteção do VIH devido a inserção de provírus LVV, resultando num teste falso positivo para o VIH. Por conseguinte, os doentes que receberam Skysona não devem ser submetidos a rastreio de infeção pelo VIH utilizando um ensaio baseado em PCR.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Skysona não devem doar sangue, órgãos, tecidos ou células para transplante em circunstância alguma no futuro. Esta informação é fornecida no folheto informativo e também no Cartão de Alerta do Doente que têm de ser entregues ao doente.

Após a administração de Skysona

Não existem dados que revelem um efeito do tratamento com Skysona na insuficiência suprarrenal relacionada com ALD. A terapia de substituição deve ser prosseguida.

Espera-se que os doentes sejam recrutados para um estudo à base de registo e serão seguidos no registo, de modo a se compreender melhor a eficácia e a segurança a longo prazo de Skysona.

Teor de sódio

Este medicamento contém 391-1564 mg de sódio por dose, equivalente a 20-78% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os doentes não devem tomar medicamentos antirretrovirais a partir de, pelo menos, um mês antes da mobilização e até a aférese ficar concluída (ver secção 4.4).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Não é esperado que Skysona interaja com a família de enzimas do citocromo P-450 hepático ou com transportadores de medicamento.

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Skysona não foi estudada. A vacinação com vacinas virais vivas não é recomendada durante as 6 semanas anteriores ao início do condicionamento mieloablativo e até à recuperação hematológica após o tratamento com Skysona.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Os dados sobre a exposição são insuficientes para permitir uma recomendação precisa sobre a duração da contraceção após o tratamento com Skysona. As mulheres com potencial para engravidar e os homens com capacidade para conceber um filho e as suas parceiras terão que utilizar um método de contraceção eficaz (dispositivo intrauterino ou uma combinação de contraceção hormonal e métodos de barreira) desde o início da mobilização até, no mínimo, 6 meses após a administração de Skysona. O RCM dos agentes de condicionamento deve ser consultado para informações sobre a necessidade de contraceção eficaz em doentes que sejam submetidos a condicionamento.

Um teste de gravidez sérico negativo em mulheres com potencial para engravidar tem de ser confirmado antes de se iniciar a mobilização e novamente confirmado antes dos procedimentos de condicionamento e antes da administração do medicamento.

Gravidez

Não estão disponíveis dados clínicos sobre gravidez exposta ao medicamento.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento com Skysona. Skysona não pode ser utilizado durante a gravidez por causa do condicionamento (ver secção 4.3).

Desconhece-se se as células transduzidas de Skysona têm o potencial para serem transferidas *in utero* para os fetos. A gravidez após o tratamento com Skysona deve ser discutida com o médico assistente.

Não há a possibilidade de transmissão do LVV que codifica um ADNc *ABCD1* para ALDP humana após tratamento com Skysona, portanto a probabilidade de um descendente vir a ter expressão somática geral do vetor lentiviral que codifica um ADNc *ABCD1* para ALDP humana é considerada insignificante.

Amamentação

Desconhece-se se Skysona é excretado no leite humano. Os efeitos nos lactentes da administração de Skysona às respetivas mães a amamentar não foram estudados.

Skysona não pode ser administrado a mulheres a amamentar.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de Skysona na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos animais.

Estão disponíveis dados sobre o risco de infertilidade com condicionamento. É, portanto, aconselhada a criopreservação de sêmen e óvulos antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Skysona sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos.

O efeito dos agentes de mobilização e dos agentes de condicionamento sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas ou de efetuar atividades como andar de bicicleta ou de skate terão que ser tidos em consideração.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Skysona foi avaliada em 51 doentes com adrenoleucodistrofia cerebral (cerebral adrenoleukodystrophy, CALD) nos estudos ALD-102, ALD-104 e LTF-304 (ver secção 5.1). A reação adversa mais grave atribuída a Skysona foi pancitopenia (3,9%). Dada a pequena população de doentes e tamanho de coortes, as reações adversas na tabela abaixo não fornecem uma perspetiva completa sobre a natureza e frequência destes eventos. Na secção 5.1 é fornecida informação relacionada com os parâmetros de avaliação da segurança utilizados nos estudos.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas são enumeradas abaixo segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

As Tabelas 1, 2 e 3 são listas de reações adversas atribuídas à mobilização/aférese, condicionamento e Skysona, respetivamente, sentidas por doentes com CALD em estudos clínicos com Skysona.

Tabela 1 Reações adversas atribuídas à mobilização/aférese

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia	Hipomagnesemia
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia
Vasculopatias		Hipertensão
Doenças gastrointestinais		Vómitos, náuseas, parestesia oral
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor óssea, dor nas extremidades
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição dos níveis de hemoglobina

Tabela 2 Reações adversas atribuídas ao condicionamento

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Bacteremia por Pseudomonas, bacteremia, bacteremia estreptocócica, pneumonia, infecção bacteriana, infecção relacionada com o dispositivo, enterocolite infecciosa, gastroenterite viral, candidíase oral, otite média, faringite estreptocócica, infecção por vírus sincicial respiratório, infecção por rinovírus, sinusite, infecção cutânea, infecção bacteriana do trato respiratório superior, infecção viral do trato respiratório superior, foliculite, candidíase anal
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia	Dor nos gânglios linfáticos
Doenças endócrinas		Insuficiência suprarrenal, secreção inapropriada de hormona antidiurética
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia, hipomagnesemia, diminuição do apetite, hipofosfatemia	Hipoglicemia, retenção de líquidos, hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico		Aversão, insónia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Perda sensorial, tremor, hiporreflexia
Afeções oculares		Hemorragia conjuntival
Cardiopatias		Bradycardia, taquicardia sinusal, taquicardia
Vasculopatias	Hipertensão	Petéquias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe	Hipoxia, taquipneia, tosse, dor orofaríngea, rinorreia
Doenças gastrointestinais	Estomatite, vômitos, diarreia, dor abdominal, obstipação, náuseas	Gastrite, inflamação gastrointestinal, fissura anal, proctite, prurido anal, dispepsia, dor oral, proctalgia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia, hiperpigmentação da pele	Erupção cutânea pustulosa, esfoliação da pele, dermatite da fralda, erupção por medicamento, pele seca, hiper-hidroze, prurido, erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular
Doenças renais e urinárias		Hematúria, incontinência, incontinência urinária, disúria, dor do trato urinário

Doenças dos órgãos genitais e da mama		Dor peniana, úlcera no escroto
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Edema facial, inflamação das mucosas, fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos níveis de alanina aminotransferase, aumento dos níveis de aspartato aminotransferase	Resultado positivo para presença oculta de sangue, teste de adenovírus positivo, aumento do rácio normalizado internacional, aumento da fosfatase alcalina no sangue, diminuição da imunoglobulina G no sangue, aumento da lactato desidrogenase no sangue, aumento da proteína C reativa, diminuição de peso, aumento de peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação alérgica a perfusão

Tabela 3 Reações adversas atribuídas a Skysona

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Cistite viral
Doenças do sangue e do sistema linfático		Pancitopenia
Doenças gastrointestinais		Vómitos

Descrição de reações adversas selecionadas

Reconstituição hematopoiética

Duas reações graves de pancitopenia ocorreram em dois doentes, com início após o enxerto de neutrófilos. Ambos os doentes revelaram reconstituição hematopoiética tardia exigindo suporte prolongado com transfusões de sangue e plaquetas, bem como fatores de crescimento (G-CSF e eltrombopag). Um doente teve parvovírus intercorrente. Ambos os acontecimentos continuavam em curso, pelo menos 18 meses após a perfusão de Skysona.

Reações relacionadas com a perfusão

Ocorreram vômitos em dois doentes no dia da perfusão, potencialmente relacionados com o agente de criopreservação. Poderá ser utilizada pré-medicação, segundo o critério do médico.

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 relacionados com a sobredosagem de Skysona.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o sistema nervoso, código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

Skysona adiciona cópias funcionais do ADNc *ABCD1* às HSC dos doentes, através da transdução de células autólogas CD34⁺ com LVV Lenti-D. Após a perfusão de Skysona, as HSC CD34⁺ transduzidas enxertam-se na medula óssea e diferenciam-se em vários tipos de células, incluindo monócitos (CD14⁺) que migram para o cérebro, onde se crê que se diferenciam ainda mais em macrófagos e microglíocitos cerebrais que podem produzir ALDP funcional. A ALDP funcional pode, então permitir a degradação local de ácidos gordos de cadeia muito longa (very long chain fatty acids, VLCFA) no cérebro, o que, por sua vez, pode estabilizar a doença ao prevenir mais inflamação e desmielinização. Contudo, não é de esperar que o tratamento com Skysona vá afetar outras manifestações de ALD, incluindo insuficiência suprarrenal. O impacto do tratamento com Skysona na adrenomielopatia não foi estudado. Prevê-se que, após o enxerto bem-sucedido com células geneticamente modificadas, a expressão de ALDP seja vitalícia.

Efeitos farmacodinâmicos

Um mês após o tratamento com Skysona, todos os doentes avaliáveis do estudo ALD-102 (N = 25) produziram ALDP em células de sangue periférico CD14⁺ com uma mediana (mín., máx.) de CD14⁺ ALDP⁺ de 29,50% (8,20%, 49,65%), demonstrando a expressão precoce do transgene. No caso dos doentes com, pelo menos, 6 meses de seguimento, geralmente as células CD14⁺ ALDP⁺ diminuíram ligeiramente após a perfusão de Skysona e estabilizaram aproximadamente no Mês 6. Os doentes apresentaram uma mediana (mín., máx.) de CD14⁺ %ALDP⁺ no Mês 6 de 22,20% (2,00%, 71,40%) no estudo ALD-102 (N = 27).

A percentagem de células ALDP⁺ manteve-se geralmente estável em células de sangue periférico CD14⁺ até ao Mês 24, com uma mediana (mín., máx.) de 16,90% (5,80%, 44,60%) no estudo ALD-102 (N = 26). A percentagem de células CD14⁺ ALDP⁺ continuou a revelar-se estável no último seguimento até ao Mês 60, demonstrando expressão a longo prazo da ALDP transgênica na descendência de células estaminais hematopoiéticas.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de Skysona foram avaliadas num estudo em regime aberto, de braço único, em doentes com CALD (ALD-102; N = 32) e comparadas com a eficácia e a segurança de HSCT alogénico em doentes com CALD num estudo comparador contemporâneo (ALD-103; N = 59). Foi solicitado a todos os doentes que concluíram ou descontinuaram o estudo ALD-102 que participassem num estudo de seguimento de longo prazo, o LTF-304.

O recrutamento para o estudo ALD-102 está completo, com 32 doentes incluídos e tratados; 30 doentes são avaliáveis para o parâmetro de avaliação de eficácia primário do Mês 24.

Além disso, um segundo estudo em regime aberto, de braço único (ALD-104; N = 19) está a decorrer; nenhum dos doentes alcançou o ponto temporal de avaliação que é o Mês 24 e, por conseguinte, não foram incluídos em qualquer análise da eficácia.

Mobilização e aférese

Todos os doentes receberam uma dose mediana de 10 µg/kg de G-CSF durante um período mínimo de 4 dias para mobilizar células estaminais antes do procedimento de aférese.

No estudo ALD-102, os doentes foram avaliados na manhã seguinte à 4.^a dose de G-CSF. Se a contagem de CD34⁺ no sangue periférico nessa manhã fosse < 50 células/µl, era administrada uma 5.^a dose de G-CSF e era administrado plerixafor numa dose de 0,24 mg/kg de peso corporal cerca de 10 horas antes da colheita de aférese no dia seguinte. O plerixafor podia ser administrado diariamente até um máximo de 4 dias. Onze dos 32 doentes (34,4%) no estudo ALD-102 receberam plerixafor.

Para todos os doentes, foi suficiente 1 ciclo de mobilização e aférese para colher o número mínimo de células CD34⁺ para fabricar Skysona.

Pré-tratamento de condicionamento

No estudo ALD-102, 32 doentes receberam bussulfano doseado farmacocineticamente em conjunto com ciclofosfamida antes do tratamento com Skysona. O bussulfano foi administrado com uma AUC cumulativa recomendada de 17 000 a 21 000 µmol*min/l ao longo de quatro dias de condicionamento. Nos doentes com peso ≤ 12 kg, o bussulfano foi administrado na dose de 1,1 mg/kg/dose IV a cada 6 horas, e nos doentes com peso >12 kg o bussulfano foi administrado numa dose de 0,8 mg/kg/dose IV a cada 6 horas durante 4 dias. Foram efetuados ajustes posológicos do bussulfano conforme necessário, com base na monitorização da farmacocinética. Os doentes receberam profilaxia anticonvulsiva, antifúngica e antibiótica de acordo com as linhas de orientação institucionais. A dose recomendada de ciclofosfamida foi de 50 mg/kg/dia. A mediana (mín., máx.) da dose diária de bussulfano média foi de 3,5 (2,8, 4,2) mg/kg/dia (N = 31) e a mediana (mín., máx.) da AUC diária média estimada foi de 4729 (4039, 5041) µmol*min/l/dia (N = 31).

No estudo ALD-104, 19 doentes receberam bussulfano doseado farmacocineticamente em conjunto com fludarabina antes do tratamento com Skysona.

Administração de Skysona

Todos os doentes receberam Skysona sob a forma de perfusão intravenosa, com uma dose mediana (mín., máx.) de 11,78 (5,0, 38,2) × 10⁶ células CD34⁺/kg (N = 51).

Após administração de Skysona

No estudo ALD-102, os doentes receberam G-CSF a critério do investigador de acordo com as práticas institucionais após o tratamento com Skysona. Dos 32 doentes tratados, 24 receberam G-CSF após o tratamento com Skysona.

No estudo ALD-104, os doentes deviam receber G-CSF, com início no Dia 5, após o tratamento com Skysona.

Estudo ALD-102

O estudo ALD-102 foi um estudo de 24 meses, em regime aberto e com um único braço, que incluiu um total de 32 doentes com CALD tratados com Skysona. No estudo ALD-102, definiu-se CALD precoce como sendo uma pontuação Loes entre 0,5 e 9 (inclusive), imagens de RM de lesões desmielinizantes otimizadas por gadolínio e uma pontuação na escala de função neurológica (neurologic function score, NFS) ≤ 1, indicando alterações limitadas na função neurológica. Os doentes eram excluídos do estudo ALD-102 se tivessem disponível um irmão dador de HSC com HLA compatível. A idade mediana (mín., máx.) no momento da perfusão de Skysona era

de 6,0 (4, 14) anos, 100% dos doentes eram do sexo masculino e 46,9% eram de raça branca/caucasiana. A pontuação Loes mediana (mín., máx.) na situação basal era de 2,00 (1,0, 9,0). Dos 32 doentes, 31 tinham uma NFS de 0 e um tinha uma NFS de 1 na situação basal. Todos os doentes que concluíram o estudo ALD-102 foram incluídos para seguimento a longo prazo no estudo LTF-304. A duração mediana (mín., máx.) do seguimento foi de 38,59 (13,4; 82,7) meses.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a proporção de doentes que não tinham nenhuma das 6 principais incapacidades funcionais (Major Functional Disabilities, MFD), estavam vivos, não receberam um segundo HSCT alogénico ou administração de células de resgate, e não tinham abandonado o estudo ou sido perdidos para o seguimento no Mês 24 (ou seja, sobrevida livre de MFD no Mês 24). As 6 MFD são: perda de comunicação, cegueira cortical, sonda de alimentação, incontinência total, dependência de cadeira de rodas ou perda completa de movimento voluntário.

Foi realizada uma análise após 30 doentes serem avaliáveis no que respeita ao parâmetro de avaliação de eficácia primário, a sobrevida livre de MFD no Mês 24. Vinte e sete em 30 doentes (90%, IC de 95%: 73,5; 97,9) alcançaram sobrevida livre de MFD no Mês 24, com o limite inferior do IC de 95% acima do índice de referência clinicamente significativo (taxa de sobrevida livre de MFD no Mês 24 igual a 50%), indicando que o tratamento com Skysona proporciona benefícios clinicamente significativos ao preservar a função motora e a capacidade de comunicação, melhora a sobrevida quando comparado com doentes não tratados numa fase inicial de doença cerebral.

Foi realizado um estudo comparador contemporâneo em 59 doentes com CALD tratados com HSCT alogénico (população de segurança do estudo ALD-103). Um subconjunto de 27 doentes (população de eficácia do estudo ALD-103) foi emparelhado com a população do estudo ALD-102 em termos de pontuação Loes, presença de melhoria com contraste e pontuação NFS na situação basal. Esta população foi ainda dividida em doentes que receberam um HSCT alogénico de um irmão dador compatível (N = 10; população de eficácia com MSD do estudo ALD-103) e doentes que receberam um HSCT alogénico de uma fonte dadora alternativa, ou seja, uma pessoa que não um irmão dador compatível (N = 17; população de eficácia sem MSD do estudo ALD-103).

A sobrevida livre de MFD ao longo do tempo e a sobrevida global foram analisadas em 32 doentes no estudo ALD-102 e comparadas com as de 17 doentes tratados com HSCT alogénico na população de eficácia do estudo ALD-103 (sem MSD), sendo apresentadas na Tabela 4 e na Figura 1.

Skysona apresentou um efeito durável sobre a sobrevida livre de MFD, com quase todos os doentes (26/27, 96,3%) que foram inscritos no estudo LTF-304 a continuarem vivos e a manter o respetivo estado livre de MFD até ao seu último seguimento no estudo, incluindo 14 doentes com 5 ou mais anos de seguimento. Um doente recusou seguimento adicional.

Tabela 4: Parâmetros de avaliação de eficácia

	ALD-102 Tratados com Skysona^a (N=32)	População de eficácia do ALD-103^b c/ HSCT alogénico (N=27)	População de eficácia do ALD-103^c c/ HSCT alogénico sem MSD (N=17)	População de eficácia do ALD-103^d c/ HSCT alogénico com MSD (N=10)
Proporção de sobrevida livre de MFD^e no Mês 24				
Doentes avaliáveis ^f	30	18	9	9
n	27	14	6	8
%	90,0%	77,8%	66,7%	88,9%
[IC de 95%]	[73,5; 97,9]	[52,4, 93,6]	[29,9, 92,5]	[51,8, 99,7]
Número de doentes com acontecimentos no Mês 24^g				
n	3	8	6	2
%	9,4%	29,6%	35,3%	20,0%
Número de doentes sobreviventes no Mês 24^h				
n	31	22	14	8
%	96,6%	86,2%	86,3%	88,9%
[IC de 95%]	[77,9; 99,5]	[62,6; 95,4]	[54,7; 96,5]	[43,3; 98,4]

^a os critérios de entrada incluíram valores VLCFA elevados, uma pontuação Loes entre 0,5 e 9 (inclusive), imagens de RM de lesões desmielinizantes otimizadas por gadolínio, NFS ≤ 1 e sem irmão dador de HSC com HLA compatível disposto e disponível

^b emparelhada com a população do estudo ALD-102 em termos de pontuação Loes, presença de otimização por contraste e pontuação NFS na situação basal

^c emparelhada com a população do estudo ALD-102 em termos de pontuação Loes, presença de otimização por contraste e pontuação NFS na situação basal, e sem irmão dador de HSC com HLA compatível disposto e disponível

^d emparelhada com a população do estudo ALD-102 em termos de pontuação Loes, presença de otimização por contraste e pontuação NFS na situação basal, e tinham irmão dador de HSC com HLA compatível

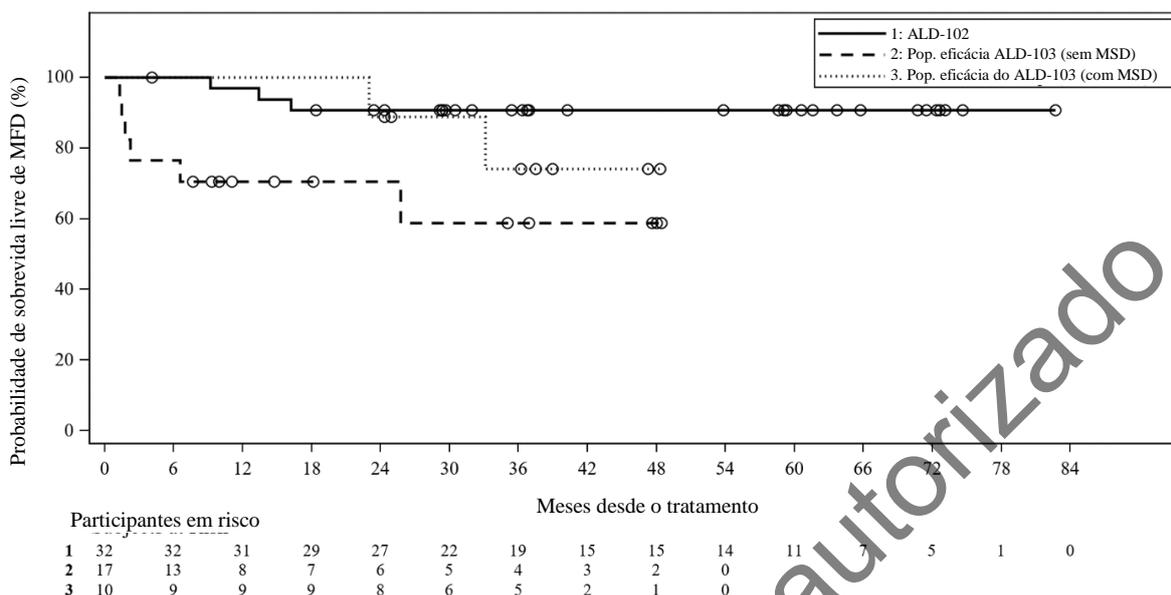
^e Parâmetro de avaliação de eficácia primária; proporção de doentes sem quaisquer acontecimentos até ao Mês 24; inclui morte, MFS, administração de células de resgate e HSCT alogénico subsequente.

^f Os participantes avaliáveis no Mês 24 no estudos ALD-102 e ALD-103 quanto a sobrevida livre de MFD foram definidos como sendo participantes tratados que foram seguidos durante 24 meses ou que concluíram a consulta do Mês 24 ou que tinham descontinuado os estudos (por qualquer motivo, incluindo morte) mas que teriam sido seguidos durante 24 meses se ainda estivessem no estudo, no momento do *cut-off* dos dados para estas análises

^g Análise de Kaplan-Meier do tempo até ao acontecimento; inclui morte, MFD, administração de células de resgate ou HSCT alogénico subsequente

^h Análise de Kaplan-Meier do tempo até ao acontecimento; inclui apenas a morte
MSD = irmão dador compatível (matched sibling donor).

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de MFD entre a população de eficácia do estudo ALD-102 (tratada com Skysona) e a população de eficácia do estudo ALD-103 (sem MSD e com MSD)



A pontuação na escala da função neurológica (neurologic function score, NFS) foi utilizada como um parâmetro de avaliação secundário para avaliar 15 domínios da função neurológica; tem uma pontuação total máxima de 25. Uma pontuação de 0 indica ausência de qualquer anormalidade nas áreas avaliadas da função neurológica. Na situação basal, os doentes tinham de ter uma NFS ≤ 1 . No estudo ALD-102, 26 de 28 doentes avaliáveis mantinha uma NFS inferior ou igual a 1 ao Mês 24 e 24 desses doentes não tiveram qualquer alteração na respetiva NFS, o que mostrou manutenção da função neurológica na maioria dos doentes. A maioria dos doentes no ALD-102 manteve a função cognitiva (IQ, incluindo as submedidas de desempenho IQ) dentro do intervalo normal (100 ± 15 pontos), com declínio mínimo e com estabilização no Mês 24. Um pequeno subgrupo de doentes com pontuações Loes superiores no início do estudo teve tendência para ter um resultado menos favorável.

O parâmetro de avaliação de segurança primário, a proporção de doentes avaliáveis que tinham doença de enxerto *versus* hospedeiro (graft *versus* host disease, GVHD) aguda (\geq Grau II) ou crónica no estudo ALD-102 *vs.* ALD-103 no Mês 24, foi de 0 *vs.* 52%.

A proporção de todos os doentes que tiveram GVHD aguda (\geq Grau II) ou crónica no ALD-102/ALD-104 *vs.* ALD-103 está resumida na Tabela 5.

Tabela 5: Doença de enxerto *versus* hospedeiro

	Tratados com Skysona		HSCT alogénico
	ALD-102 (N = 32)	ALD-102/104 (N = 51)	População de segurança do ALD-103 ^a (N = 59)
GVHD aguda (grau ≥ Grau II) ou crónica			
n	0	0	26
%	0%	0%	44,1%
[IC de 95%]	[0,0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[31,2; 57,6]
GVHD aguda (grau ≥ Grau II)			
n	0	0	15
%	0%	0%	25,4%
[IC de 95%]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[15,0; 83,4]
GVHD crónica			
n	0	0	14
%	0%	0%	23,7%
[IC de 95%]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[13,6; 36,6]

^a Para observações censuradas na população de segurança do ALD-103 pressupôs-se que não foi observado qualquer GVHD em todas as categorias

O enxerto de neutrófilos foi monitorizado como um parâmetro de avaliação secundário e foi definido como correspondendo a alcançar 3 contagens absolutas de neutrófilos (ANC) ≥ 500 células/ml obtidas em dias diferentes até ao Dia 43 após a perfusão de Skysona. Em estudos clínicos, ocorreu enxerto de neutrófilos, em mediana (mín., máx.), no Dia 13 (11, 41) após a perfusão de Skysona (ver secção 4.4) (N = 32, ALD-102; N = 17, ALD-104) comparativamente ao Dia 17 (12; 36) no ALD-103 (N = 53).

Não foram observados fracassos primários ou secundários do enxerto de neutrófilos em participantes avaliáveis no estudo ALD-102/ALD-104 (N = 51) comparativamente a 10/59 (16,9%) dos participantes avaliáveis no estudo ALD-103.

O enxerto de plaquetas foi monitorizado como um parâmetro de avaliação secundário e foi definido como correspondendo a alcançar 3 contagens plaquetárias não suportadas $\geq 20 \times 10^9$ células/l obtidas em dias diferentes após a perfusão de Skysona, sem transfusões de plaquetas administradas nos 7 dias imediatamente anteriores e durante o período de avaliação. Nos estudos clínicos, o enxerto de plaquetas ocorreu, em mediana (mín., máx.) no Dia 32 (14, 108) após a perfusão de Skysona (N = 32, ALD-102; N = 15, ALD-104) comparativamente ao Dia 26 (13, 67) no ALD-103 (N = 47).

No estudo ALD-102 e no estudo ALD-104 nenhum doente sofreu mortalidade relacionada com transplante (transplant-related mortality, TRM), um parâmetro de avaliação secundário, nos 100 dias ou 365 dias após o transplante. Em contraste, 2/59 (3,4%) doentes sofreram TRM nos 100 dias e 8/59 (13,6%) doentes sofreram TRM nos 365 dias após o transplante na população de segurança do estudo ALD-103.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Skysona é um medicamento de terapêutica genética autóloga que consiste em células autólogas que foram geneticamente modificadas *ex vivo*. A natureza de Skysona é tal que não são aplicáveis estudos convencionais de farmacocinética, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos convencionais de mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

A farmacologia, toxicologia e genotoxicidade do LVV Lenti-D usado para a transdução de Skysona foram avaliadas *in vitro* e *in vivo*. Num ensaio de imortalização *in vitro*, células da medula óssea de ratinho transduzidas com LVV Lenti-D revelaram um potencial mutagénico fortemente reduzido comparativamente com vetores de controlo positivo. A análise de locais de integração de HSC CD34⁺ humanas transduzidas com LVV Lenti-D demonstrou o perfil de integração de LVV autoinativante esperado, sem enriquecimento para inserção em, ou perto de, genes relacionados com cancro.

Um estudo principal combinado de toxicidade, genotoxicidade e biodistribuição, de HSC CD34⁺ de sangue periférico mobilizadas e transduzidas com LVV Lenti-D, foi realizado de acordo com as BPL em ratinhos imunodeficientes sujeitos a mieloablação. Não se verificaram evidências de toxicidade, genotoxicidade (mutagénese insercional resultando em mutações oncogénicas) ou oncogénese (tumorigenicidade) relacionadas com a integração de LVV Lenti-D. A análise de locais de integração de células da medula óssea após o transplante demonstrou não haver integração preferida na proximidade de, ou em genes relacionados com o cancro. Um estudo adicional com LVV Lenti-D administradas a ratinhos imunodeficientes, sujeitos a mieloablação, demonstrou enxerto de células microgliais de origem humana dentro dos tecidos cerebrais sem nenhuma toxicidade ou tumorigenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cryostor CS5

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 4 horas à temperatura ambiente (20 °C - 25 °C)

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na fase de vapor de azoto líquido a temperatura ≤ -140 °C até estar pronto para descongelamento e administração.

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

Não voltar a congelar depois de descongelar.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Aproximadamente 20 ml em saco(s) de perfusão de fluoro-etilenopropileno, cada um embalado numa bolsa transparente dentro de uma cassette de metal.

Skysona é enviado da unidade de fabrico para o centro de armazenamento para 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 Skysona. Um lote de medicamento pode ser

distribuído por um ou dois sacos de 20 ml, dependendo do número total de células presentes. Podem ser administrados múltiplos lotes ao doente como uma dose única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A irradiação pode levar à inativação do produto.

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

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Skysona terão que tomar precauções adequadas (usando luvas, vestuário de proteção e proteção ocular) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.
- Manter o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal e armazenar na fase de vapor de azoto líquido a temperatura ≤ -140 °C até estar pronto para descongelamento e administração.

Preparação para a perfusão

- Retirar cada cassette de metal do armazenamento em azoto líquido e retirar cada saco de perfusão da cassette de metal.
- Confirmar se está impresso Skysona no(s) saco(s) de perfusão.
- Confirmar se a identidade do doente corresponde à informação de identificação de doente única localizada no(s) saco(s) de perfusão de Skysona e na Ficha Informativa do Lote. Skysona destina-se exclusivamente a utilização autóloga. Não proceder à perfusão de Skysona se a informação específica do doente no rótulo do saco de perfusão não corresponder ao doente indicado.
- Assegurar a disponibilidade do número correto de sacos de perfusão e confirmar se cada saco de perfusão está dentro do prazo de validade, utilizando a Folha Informativa do Lote que acompanha o medicamento.
- Cada saco de perfusão tem que ser inspecionado em relação a quaisquer violações de integridade antes do descongelamento e perfusão. Se um saco de perfusão estiver comprometido, seguir as linhas de orientação locais para o manuseamento de resíduos de origem humana e contactar de imediato a bluebird bio.

Descongelamento

- Se for fornecido mais do que um saco de perfusão, descongelar e administrar cada saco de perfusão completamente antes de prosseguir para o descongelamento do saco seguinte.
- Não retirar amostras do medicamento nem alterar, irradiar ou voltar a congelar o medicamento.
- Descongelar Skysona a 37 °C num banho de água ou banho seco. O descongelamento de cada saco de perfusão demora cerca de 2 a 4 minutos. Não descongelar demais o medicamento. Não deixar o medicamento sem vigilância e não mergulhar as portas de perfusão num banho de água.
- Depois de descongelar, misturar o medicamento esfregando suavemente o saco de perfusão até que todo o conteúdo esteja uniforme.

Administração

- Expor a porta estéril no saco de perfusão rasgando o invólucro de proteção que cobre a porta.
- Aceder ao saco de perfusão do medicamento e proceder à perfusão de acordo com os procedimentos normais do centro de administração para produtos de terapêutica celular. Não utilizar um filtro de sangue interno ou uma bomba de perfusão.
- Proceder à perfusão de Skysona assim que possível e conservar durante não mais do que 4 horas à temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) após o descongelamento.
- Administrar cada saco de perfusão de Skysona através de perfusão intravenosa ao longo de um período inferior a 60 minutos.

- Lavar todos os resíduos de Skysona no saco de perfusão e de qualquer tubagem associada com, pelo menos, 50 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para garantir que são perfundidas tantas células quanto possível no doente.

Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

Qualquer medicamento não utilizado e todos os materiais que tenham estado em contacto com Skysona (resíduos sólidos e líquidos) terão que ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais relativas ao manuseamento de material de origem humana.

Exposição acidental

No caso de exposição acidental, terão que ser seguidas as linhas de orientação locais sobre o manuseamento de materiais de origem humana, o que poderá incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção do vestuário contaminado. As superfícies e os materiais de trabalho que tenham estado potencialmente em contacto com Skysona têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/21/1563/001

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E 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(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ALEMANHA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ALEMANHA

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E 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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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 Skysona em cada Estado-Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e formato do material educacional e respetivo plano de implementação, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O material educacional destina-se a fornecer informações adicionais sobre a utilização de Skysona.

O titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde Skysona é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/pais/cuidadores que se espera que prescrevam, dispensem ou utilizem Skysona têm acesso/recebem o seguinte conteúdo educacional:

- Material educacional destinado a médicos
- Pacote informativo para doentes

O material educacional destinado aos médicos deve incluir:

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

- **O guia para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos principais:

- Devem ser tidas em consideração as advertências e precauções relativas aos agentes de mobilização e agentes de condicionamento.
- Em estudos clínicos, o tratamento com Skysona foi associado a citopenias/pancitopenia prolongadas. Não foi observada qualquer correlação entre citopenias/pancitopenia prolongadas e a incidência de acontecimentos adversos graves de hemorragia ou infeção. O hemograma tem que ser verificado após a perfusão de Skysona e os doentes terão que ser monitorizados quanto a acontecimentos hemorrágicos e infeções.
- O tratamento com Skysona está associado ao risco potencial de oncogénese insercional (p. ex., mielodisplasia, leucemia, linfoma). Todos os doentes terão que ser aconselhados sobre os sinais de mielodisplasia, leucemia ou linfoma e instruídos para procurar assistência médica de imediato se estes sinais estiverem presentes. Todos os doentes terão que efetuar, pelo menos anualmente, uma monitorização para mielodisplasia, leucemia ou linfoma com hemogramas completos.
- É necessário um teste de serologia negativo para VIH, de modo a garantir a aceitação de material de aférese para fabrico de Skysona.
- O potencial risco de falta ou perda de resposta à terapêutica genética pode levar ao ressurgimento de sinais e sintomas da doença.
- O tratamento com Skysona está associado a um risco potencial a curto prazo de fracasso do enxerto de neutrófilos, o qual deve ser gerido pela administração de células de resgate.
- O tratamento com Skysona está associado a um potencial risco de fracasso do enxerto de plaquetas, o que poderá necessitar de tratamento de suporte.
- A necessidade de explicar e de garantir que os doentes compreendem:
 - os potenciais riscos do tratamento com Skysona
 - sinais e sintomas de hemorragia e infeção e que ação deve ser tomada
 - os sinais de mielodisplasia, leucemia e linfoma e que ação deve ser tomada
 - a importância das consultas médicas anuais incluindo, pelo menos, um hemograma completo anual.
 - o conteúdo do guia para doentes/pais/cuidadores
 - a necessidade de transportar o cartão de alerta do doente e de o mostrar a todos os profissionais de saúde
 - a inclusão no Estudo de Registo REG-502.

- Âmbito do Estudo de Registo REG-502 e como recrutar doentes.
- **O guia sobre o manuseamento e método de administração para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos principais:
 - Informações sobre a receção e armazenamento de Skysona e como verificar Skysona antes da administração.
 - Informações sobre o descongelamento e administração de Skysona.
 - Informações sobre equipamento de proteção e o tratamento de derrames.

O pacote informativo para doentes deve conter:

- Folheto informativo
- Um guia para doentes/pais/cuidadores
- Um cartão de alerta do doente.
- **O guia para doentes/pais/cuidadores** deve conter as seguintes mensagens principais:
 - O tratamento com Skysona está associado ao risco de citopenias/pancitopenia prolongadas, o que pode resultar num aumento da probabilidade de infeção e/ou hemorragia. Sinais e sintomas de hemorragia e infeções e a necessidade de contactar o médico.
 - O tratamento com Skysona está associado a um possível risco de doenças malignas (p. ex., mielodisplasia, leucemia, linfoma). Sinais de mielodisplasia, leucemia ou linfoma e a necessidade de obter cuidados médicos urgentes se estes sinais estiverem presentes.
 - A importância das consultas médicas anuais e, pelo menos, um hemograma completo anual.
 - Cartão de alerta do doente e a necessidade de transportarem o mesmo e de informar todos os profissionais de saúde de que foram tratados com Skysona.
 - O tratamento com Skysona está associado a um possível risco de fracasso do enxerto de plaquetas, o que poderá necessitar de tratamento.
 - O potencial risco de falta ou perda de resposta à terapêutica genética pode levar ao ressurgimento de sinais e sintomas de adrenoleucodistrofia cerebral.
 - A inclusão no Estudo de Registo REG-502.
- **O cartão de alerta do doente** deve conter as seguintes mensagens principais:
 - Informação sobre o risco de citopenias/pancitopenia prolongadas e o potencial para acontecimentos hemorrágicos e/ou infeção.
 - Declaração de que o doente foi tratado com terapêutica genética e não deve doar sangue, órgãos, tecidos ou células.
 - Declaração de que o doente foi tratado com Skysona, incluindo o número do lote e a(s) data(s) de tratamento.
 - Detalhes sobre comunicação de acontecimentos adversos.
 - Informações sobre a possibilidade de falsos positivos em determinados testes comerciais do VIH devido ao Skysona.
 - Declaração sobre a importância das consultas médicas anuais e, pelo menos, um hemograma completo anual.
 - Informações de contacto através das quais o doente ou um profissional de saúde pode obter mais informações.

O titular da AIM deve assegurar que em cada Estado-Membro onde Skysona é comercializado, é implementado um sistema destinado a controlar a distribuição de Skysona como uma medida de rotina de minimização do risco. Os seguintes requisitos têm de ser cumpridos antes do produto ser prescrito, fabricado, dispensado e utilizado:

- Skysona apenas estará disponível através de centros de tratamento biologicamente qualificados (qualified treatment centres, QTC) pela bluebird que possuam procedimentos demonstráveis e

um acordo de qualidade para garantir a rastreabilidade das células do doente e do medicamento fabricado entre o hospital responsável pelo tratamento e o local de fabrico. O sistema de rastreabilidade, ou seja, o *Service Portal*, será iniciado antes da colheita de aférese das células do dador com um conjunto de números de identificação específicos para cada doente. Estes números serão documentados pelo QTC nos ficheiros do centro e nos ficheiros clínicos do doente. Todos os números de identificação serão documentados adicionalmente e rastreados pela bluebird bio e o fabricante do medicamento em ficheiros que acompanham as células autólogas e nos sistemas utilizados para seguir o fluxo de trabalho.

- O processo de qualificação do centro de tratamento inclui formação obrigatória dos profissionais de saúde do hospital, incluindo em matéria de encomenda, gestão e manuseamento de Skysona, bem como sobre o seu Resumo das Características do Medicamento (RCM). O processo de recrutamento de doentes para o tratamento com Skysona será suportado pelo *Service Portal* e inclui uma seleção da indicação em conformidade com o RCM ou “outra utilização”, que alertará em caso de intenção de utilização não contemplada na rotulagem. Caso se selecione “outra utilização” no sistema *Service Portal*, o processo de encomenda será interrompido e será iniciada uma consulta com a equipa de assuntos médicos da bluebird bio, desta forma, minimizando o risco de utilização não contemplada na rotulagem.
- **Obrigaç o de concretizar as medidas de p s-autoriza o**

O Titular da Autoriza o de Introdu o no Mercado dever  completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descri�o	Data limite
Estudo de segurança p�s-autoriza�o não intervencional (PASS): De modo a caracterizar e contextualizar mais aprofundadamente a segurança e eficácia a longo prazo de Skysona em doentes com adrenoleucodistrofia cerebral (CALD), o titular da AIM deve conduzir e enviar os resultados de um Estudo de Registo observacional prospetivo (REG-502) de doentes com CALD tratados com Skysona ou transplante alog�nico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT alog�nico), de acordo com um protocolo acordado (Stargazer).	Relatórios interinos a serem enviados de acordo com o PGR. Relatório final: 2042
Para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo de Skysona em doentes com adrenoleucodistrofia cerebral (CALD), o titular da AIM deve enviar os resultados finais do Estudo LTF-304.	Relatórios interinos a serem enviados de acordo com o PGR. Relatório final: 2037

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CASSETE DE METAL**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Skysona 2-30 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão
elivaldogene autotemcel (células CD34⁺ que codificam o gene *ABCD1*)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma população autóloga enriquecida com células CD34⁺, que contém células estaminais hematopoiéticas transduzidas com vetor lentiviral codificando o ácido desoxirribonucleico complementar *ABCD1* para proteína da adrenoleucodistrofia humana (ALDP).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém Cryostor CS5 (contém sódio).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

Aproximadamente 20 ml

Consultar o Folheto Informativo do Lote para informações sobre o número de sacos de perfusão e células CD34⁺ por kg para este doente.

5. MODO E VIA(S) 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:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na fase de vapor de azoto líquido a temperatura ≤ -140 °C até estar pronto para descongelamento e administração. Manter o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal. Uma vez descongelado, não voltar a congelar. Prazo de validade após descongelamento: máximo de 4 horas à temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).

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

Este medicamento contém células de sangue humano. O medicamento não utilizado ou resíduos terão que ser eliminados em conformidade com as orientações locais relativas ao manuseamento de resíduos de material de origem humana.

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Países Baixos
Tel.: +31 (0) 303 100 450
e-mail: medinfo@bluebirdbio.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/21/1563/001

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

Apelido:
Primeiro nome:
Data de nascimento:
Identificação do doente:
DIN:
Lote:
ID de COI:
ID de 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.

Medicamento já não autorizado

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

SACO DE PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Skysona 2-30 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão
elivaldogene autotemcel (células CD34⁺ que codificam o gene *ABCD1*)
Para utilização intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Prazo de validade após descongelamento: máximo de 4 horas à temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGOS DE DÁDIA E DO PRODUTO

Apelido

Primeiro nome:

Data de nascimento:

Identificação do doente:

DIN:

Lote:

ID de COI:

ID de saco:

5. CONTEÚDO POR PESO, VOLUME OU UNIDADE

Aproximadamente 20 ml de dispersão de células por saco.

Consultar o Folheto Informativo do Lote para informações sobre o número de sacos de perfusão e células CD34⁺ por kg para este doente.

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO FOLHETO DE INFORMAÇÃO DE LOTE INCLUÍDO COM CADA ENVIO PARA UM DOENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Skysona 2-30 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão
elivaldogene autotemcel (células CD34⁺ que codificam o gene *ABCD1*)
Via intravenosa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Skysona consiste numa população autóloga enriquecida com células CD34⁺, que contém células estaminais hematopoiéticas transduzidas com vetor lentiviral codificando o ácido desoxirribonucleico complementar *ABCD1* para proteína da adrenoleucodistrofia humana (ALDP).

3. CÓDIGOS DE DÁDIVA E DO PRODUTO

INFORMAÇÃO SOBRE DOENTE

Nome (Apelido, Primeiro nome):
Data de nascimento (DD/MM/AAAA):
Peso na primeira colheita (kg):
Identificação do doente:

4. NÚMERO DO LOTE, CONTEÚDO POR PESO, VOLUME OU UNIDADE, E PRAZO DE VALIDADE

INFORMAÇÃO SOBRE O(S) LOTE(S) FORNECIDO(S)

O(s) seguintes(s) lote(s) foi(foram) fabricado(s) e incluído(s) no envio:

Número de lote/ID COI*	DIN: (Lista de todas as colheitas)	Número de sacos de perfusão	ID do saco (Listar cada saco de perfusão)	Dosagem (× 10 ⁶ células/ml)	Células CD34+ (× 10 ⁶ células CD34+)	Prazo de validade (DD/MM/AAAA)

5. NOME DO MEDICAMENTO

Número total de sacos de perfusão: __

Dose: {N.N} × 10⁶ células CD34⁺/kg

A dose mínima recomendada de Skysona é de 5,0 × 10⁶ células CD34⁺/kg. Em estudos clínicos foram administradas doses até 38,2 × 10⁶ células CD34⁺/kg.

6. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CONSERVAR ESTE DOCUMENTO E MANTER O MESMO DISPONÍVEL NO MOMENTO DA PERFUSÃO DE SKYSONA.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização autóloga.

7. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

INSTRUÇÕES PARA ARMAZENAMENTO E UTILIZAÇÃO

Conservar na fase vapor de azoto líquido a temperatura ≤ -140 °C até estar pronto para descongelamento e administração. Manter o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal. Prazo de validade após descongelamento: máximo de 4 horas a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C). Uma vez descongelado, não voltar a congelar.

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

Este medicamento contém células de sangue humano. O medicamento não utilizado ou resíduos terão que ser eliminados em conformidade com as orientações locais relativas ao manuseamento de resíduos de material de origem humana.

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

TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

10. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/21/1563/001

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente ou cuidador

Skysona 2-30 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão
elivaldogene autotemcel (células CD34⁺ autólogas que codificam o gene *ABCD1*)

▼ 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 tenha ou que o seu filho tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de ser administrado este medicamento a si ou ao seu filho, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- O médico ou enfermeiro vai dar-lhe um Cartão de Alerta do Doente que contém informações importantes de segurança sobre o tratamento com Skysona. Leia-o cuidadosamente e siga as instruções contidas no mesmo.
- Faça-se sempre acompanhar do Cartão de Alerta do Doente e mostre-o sempre a qualquer médico ou enfermeiro quando os vais consultar ou quando vai ao hospital.

O que contém este folheto

1. O que é Skysona e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de ser administrado Skysona a si ou ao seu filho
3. Como é fabricado e administrado Skysona
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Skysona
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Skysona e para que é utilizado

Skysona é utilizado para tratar uma doença genética grave denominada adrenoleucodistrofia cerebral (CALD) em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

As pessoas com CALD têm uma alteração no gene que produz uma proteína denominada proteína da adrenoleucodistrofia (ALDP). As pessoas com CALD não conseguem produzir esta proteína ou têm uma proteína que não funciona bem. Isto resulta na acumulação de ácidos gordos de cadeia muito longa no organismo, especialmente no cérebro. Estes ácidos gordos provocam lesões graves em células cerebrais. Se não forem tratadas, estas lesões vão causar problemas de visão, de audição, da fala, da marcha e/ou do pensamento e provavelmente vão resultar em morte.

Skysona é um tipo de medicamento denominado terapêutica genética. É especificamente fabricado para cada doente, utilizando as células estaminais presentes no sangue do próprio doente.

São colhidas umas células, chamadas células estaminais, do sangue do doente. Em seguida, estas células são modificadas num laboratório para ser introduzido um gene funcional para produzir a ALDP. Quando você/o seu filho recebe Skysona, que é composto por estas células modificadas, as células vão começar a produzir ALDP, que vai decompor os ácidos gordos de cadeia muito longa. É de esperar que isto retarde a progressão da doença.

Skysona é administrado gota-a-gota (perfusão) numa veia (intravenosamente). Para obter mais informação sobre o que acontece antes e durante o tratamento, ver secção 3 “Como é fabricado e administrado Skysona”.

2. O que precisa de saber antes de ser administrado Skysona a si ou ao seu filho

Você ou o seu filho não podem receber Skysona se você ou o seu filho:

- tem alergia a qualquer um dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem alergia a qualquer um dos componentes dos medicamentos que o seu filho irá receber antes do tratamento com Skysona (ver secção 3).

Advertências e precauções

- As informações sobre medicamentos à base de células, como é o caso de Skysona, têm de ser mantidas durante 30 anos no hospital. As informações guardadas referentes a si ou ao seu filho serão o respetivo nome e o número de lote de Skysona que recebeu.
- Skysona é fabricado a partir das suas células estaminais ou das do seu filho e deve ser administrado apenas a si ou ao seu filho.
- Um dos componentes de Skysona chamado dimetilsulfóxido (DMSO) pode causar uma reação alérgica, e por isso o seu médico ou enfermeiro vai estar atento durante e após a perfusão quanto a sinais ou sintomas de uma reação.

Antes do tratamento com Skysona o médico vai

- verificar o estado dos rins e do fígado;
- verificar quanto à presença do vírus da imunodeficiência humana (VIH);
- conversar sobre os possíveis impactos do medicamento de condicionamento na fertilidade (ver a seguir na secção “Fertilidade em homens e mulheres”);
- fazer os preparativos para a colheita de células estaminais (mobilização) e, em seguida, retirar as células da medula óssea do seu filho para que Skysona seja administrado (condicionamento). Para mais informações sobre isto, incluindo possíveis efeitos indesejáveis dos medicamentos utilizados, ver secções 3 e 4.

Depois do tratamento com Skysona

- As células do sangue poderão ficar baixas durante mais de 2 meses após o condicionamento e o tratamento com Skysona. Durante esse tempo, poderá existir um risco de hemorragias e infeções. O médico vai monitorizar isto através de análises sanguíneas e vai dizer-lhe quando as células do sangue tiverem regressado a níveis seguros.
- Se necessitar de uma transfusão de sangue nos primeiros 3 meses após ter recebido Skysona, os derivados de sangue terão que ser irradiados. Isto vai reduzir os glóbulos brancos, chamados linfócitos, e minimizar o risco de uma reação à transfusão.
- Depois do tratamento com Skysona, não poderá doar sangue, órgãos, tecidos ou células. Isto porque Skysona é um medicamento de terapêutica genética.
- Adicionar um novo gene às células estaminais poderá, teoricamente, causar cancros do sangue (mielodisplasia, leucemia e linfoma). Após o tratamento o médico irá monitorizá-lo, pelo menos, todos os anos, o que vai incluir uma análise ao sangue durante, pelo menos, 15 anos, e o médico irá verificar se apresenta quaisquer sinais de cancro do sangue. Entre em contacto com o médico se tiver febre, se se sentir mais cansado do que é habitual, se está a perder peso sem fazer nada para isso ou se sangra do nariz, tem hemorragias ou faz nódoas negras com frequência.

- Skysona é preparado utilizando partes do VIH, que foram alteradas para que não possam causar infeção por VIH. O vírus é utilizado para introduzir um gene funcional nas células estaminais do seu filho.
- Embora este medicamento não transmita uma infeção por VIH, ter Skysona no sangue poderá causar um teste de VIH falsamente positivo em alguns testes comerciais que reconhecem uma parte do VIH usada para fabricar Skysona. Se o doente testar positivo para o VIH após o tratamento, contacte o médico ou enfermeiro.

Quando o tratamento com Skysona não pode ser concluído ou fracassa

Antes de receber ou do seu filho receber Skysona ser-lhe-á administrado um medicamento de condicionamento, de modo a remover células da medula óssea existente.

Se Skysona não puder ser administrado após ter recebido o medicamento de condicionamento ou se as células estaminais modificadas não se mantiverem (enxertarem) no organismo, o médico pode administrar-lhe uma perfusão das suas próprias células estaminais do sangue originais que foram colhidas e armazenadas antes de iniciar o tratamento (ver também a secção 3, “Como é fabricado e administrado Skysona”). Se receber ou o seu filho receber de novo as suas células originais, não terá quaisquer benefícios do tratamento.

Outros medicamentos e Skysona

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

O seu filho não deverá tomar quaisquer medicamentos para a infeção pelo VIH, no mínimo, um mês antes de receber os medicamentos de mobilização (ver também a secção 3, “Como é fabricado e administrado Skysona”). Se esses medicamentos forem necessários, o procedimento será adiado.

Não é recomendado administrar **vacinas vivas** durante as 6 semanas anteriores a receber o medicamento de condicionamento para o preparar para o tratamento com Skysona, nem depois do tratamento enquanto o sistema imunitário (o mecanismo de defesa do organismo) está a recuperar. Fale com o médico se precisar de receber alguma vacina.

Contraceção, gravidez, amamentação e fertilidade

Contraceção em homens e mulheres

As mulheres que podem engravidar e os homens capazes de conceber um filho têm de utilizar um método de contraceção fiável desde antes da colheita das células estaminais até, pelo menos, 6 meses depois de receberem Skysona. Os métodos de contraceção eficazes incluem dispositivo intrauterino ou uma combinação de contraceptivo oral (também conhecido por pílula) e preservativos. Leia igualmente o folheto informativo do medicamento de condicionamento para obter informações sobre contraceção.

Gravidez

Skysona não pode ser administrado durante a gravidez por causa do medicamento de condicionamento.

As mulheres que podem engravidar vão fazer um teste de gravidez antes do início da mobilização, antes de receberem qualquer medicamento de condicionamento e antes do tratamento com Skysona para confirmar que não estão grávidas. Se uma mulher engravidar depois do tratamento com Skysona, deve contactar o respetivo médico assistente.

O gene adicionado a partir de Skysona não será transmitido ao feto no caso de gravidez e o feto ainda está em risco de herdar o gene *ABCD1* original, o qual, quando está ausente ou não funciona, causa adrenoleucodistrofia.

Amamentação

Skysona não pode ser administrado quando está a amamentar. Desconhece-se se os componentes de Skysona conseguem passar para o leite materno.

Fertilidade em homens e mulheres

É possível que já não consiga engravidar ou conceber um filho depois de receber um medicamento de condicionamento. Se estiver preocupado, deverá conversar com o médico antes do tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Skysona sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos. No entanto, os medicamentos de mobilização e de condicionamento poderão provocar tonturas e cansaço. Você ou o seu filho terão que evitar atividades que impliquem equilíbrio (por exemplo, andar de bicicleta ou de skate) e conduzir ou utilizar máquinas caso sintam tonturas, cansaço ou mal-estar.

Skysona contém sódio

Este medicamento contém 391-1564 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/mesa) em cada dose. Isto é equivalente a 20-78% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é fabricado e administrado Skysona

Cerca de 2 meses antes do tratamento com Skysona, serão administrados a si ou ao seu filho medicamentos que irão mover as células estaminais da medula óssea para a corrente sanguínea (mobilização). As células estaminais do sangue podem, então, ser colhidas por uma máquina que separa os componentes do sangue (máquina de aférese). Poderá ser necessária mais do que 1 sessão para colher células estaminais do sangue suficientes tanto para fabricar Skysona como para armazenar células de substituição caso Skysona não possa ser administrado ou não atue.

Como Skysona é administrado a si ou ao seu filho

Skysona é administrado gota-a-gota (perfusão) numa veia, frequentemente através de um cateter venoso central. Apenas pode ser administrado num hospital especializado por médicos com experiência no tratamento de doentes com CALD, na realização de transplantes de medula óssea e na utilização de medicamentos de terapia genética. Skysona é um tratamento de utilização única. Não voltará a ser administrado. Se Skysona não funcionar, irá voltar ao centro de tratamento e vai receber uma transfusão das suas células estaminais originais de substituição. Estas células não contêm o medicamento e, por conseguinte, a sua CALD não será tratada.

Quando	O que é feito	Porquê
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Skysona	É administrado o medicamento de mobilização	Para mover as células estaminais do sangue da medula óssea do seu filho para a sua corrente sanguínea.
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Skysona	São colhidas células estaminais do sangue	Para fabricar Skysona e para serem armazenadas algumas células estaminais como células de substituição, se necessário.
Pelo menos 6 dias antes da perfusão de Skysona	É administrado o medicamento de condicionamento num hospital	Para preparar a medula óssea para o tratamento, através da destruição das células da medula óssea, para que estas possam ser substituídas pelas

		células modificadas de Skysona.
Início do tratamento com Skysona	Skysona é administrado de forma gota-a-gota (perfusão) numa veia. Isto terá lugar num hospital e demorará menos de 60 minutos para cada saco de perfusão. O número de sacos variará de doente para doente.	Para adicionar células estaminais do sangue contendo o gene da ALDP à medula óssea.
Após a perfusão de Skysona	Provavelmente, você ou o seu filho terá de permanecer no hospital cerca de 3-6 semanas	Para recuperar e ser monitorizado até que o médico tenha a certeza de que é seguro para sair do hospital.

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 mobilização e a colheita de células estaminais do sangue ou com o medicamento de condicionamento utilizado para preparar a medula óssea para o tratamento com Skysona. Deverá falar sobre possíveis efeitos indesejáveis devidos aos medicamentos de mobilização e condicionamento com o médico. Também deverá ler os folhetos informativos incluídos nesses medicamentos.

Informe o médico ou enfermeiro imediatamente se tiver ou o seu filho tiver algum efeito indesejável após receber o tratamento. Os efeitos indesejáveis indicados a seguir manifestam-se, normalmente, nos primeiros dias e várias semanas após receber o tratamento, mas também podem desenvolver-se muito mais tarde.

Mobilização e colheita de células estaminais do sangue

Efeitos indesejáveis muito frequentes (poderão afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- nível baixo de potássio detetado numa análise ao sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)

- nível baixo de plaquetas no sangue, que pode resultar em hemorragia
- nível baixo de glóbulos vermelhos, que pode causar fadiga
- nível baixo de magnésio detetado numa análise ao sangue
- dor de cabeça
- tensão arterial elevada
- indisposição (náuseas), enjoos (vómitos)
- sensação de formigueiro na boca
- comichão na pele
- dor nos ossos, braços e pernas

Medicamento de condicionamento

Efeitos indesejáveis muito frequentes (poderão afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- nível baixo de glóbulos brancos, por vezes com febre, que pode resultar numa infeção
- nível baixo de glóbulos vermelhos, que pode causar fadiga

- nível baixo de plaquetas, que pode resultar em hemorragia
- febre
- inflamação da boca
- hemorragias nasais
- análises ao sangue que revelam diminuição dos níveis de magnésio, potássio ou fosfato, aumento das enzimas do fígado
- dor de cabeça
- diminuição do apetite
- dor de estômago, prisão de ventre, diarreia
- indisposição (náuseas), enjoos (vômitos)
- perda ou enfraquecimento de cabelo involuntar
- manchas escuras na pele
- tensão arterial elevada

Efeitos indesejáveis frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)

- vários tipos de infecção em diferentes partes do corpo que podem ser causadas por vírus, bactérias ou fungos. Estas podem incluir uma infecção na corrente sanguínea ou infecções no cateter venoso, infecção no sistema gastrointestinal, infecção nos ouvidos, sapinhos, infecção anal por leveduras, infecção respiratória. Estas podem causar sintomas tais como sensação de calor (febre), frio ou suor, tosse, diarreia e vômitos.
- compromisso da função das glândulas suprarrenais, o que pode resultar em tensão arterial perigosamente baixa
- níveis baixos de oxigénio no sangue, medidos por um aparelho de monitorização
- níveis altos de hormona antidiurética o que leva a retenção de líquidos no corpo
- inflamação do revestimento do trato digestivo (que liga a boca ao ânus), pequena fissura no tecido que reveste o ânus (fissura anal), inflamação ou comichão no ânus
- sangue nas fezes, manchas na pele por sangramento debaixo da pele, sangramento nos olhos, aumento no tempo para coagular o sangue
- irritação do estômago
- incontinência urinária, sangue na urina, desconforto ao urinar, dor no trato urinário
- garganta irritada, dor na boca, reto, pénis e nódulos linfáticos
- ritmo cardíaco rápido ou lento
- respiração rápida
- transpiração excessiva
- análise ao sangue que mostra uma diminuição dos anticorpos
- análises ao sangue que mostram uma diminuição do sódio, aumento da fosfatase alcalina e da desidrogenase láctica
- nível baixo de açúcar no sangue
- tosse
- corrimento nasal
- diminuição da sensação da pele nas pernas
- pele seca, com descamação ou com comichão
- erupção cutânea
- “assadura”, dor no escroto
- movimentos involuntários (tremor)
- diminuição dos reflexos
- reação alérgica à transfusão de plaquetas
- aversão a engolir medicamentos

- inchaço no rosto ou corpo (edema)
- cansaço, dificuldade em dormir
- aumento ou diminuição de peso

Skysona

Efeitos indesejáveis frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)

- níveis baixos de glóbulos brancos, o que pode resultar em infecção
- níveis baixos de glóbulos vermelhos, o que pode levar a cansaço
- níveis baixos de plaquetas, o que pode levar a hemorragias
- infecção viral da bexiga. Isto pode causar sintomas tais como sensação de calor (febre), frio ou suor, sangue na urina, dor na parte inferior do estômago, e em crianças pequenas também vômitos.
- vômitos

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver ou o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou enfermeiro. 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 Skysona

Estas informações destinam-se apenas aos profissionais de saúde. Estas informações são partilhadas apenas para alertar o doente.

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 no saco de perfusão.

Armazenar a uma temperatura igual ou inferior a -140 °C por um período máximo de seis meses.

Manter o(s) saco(s) de perfusão nas cassetes de metal.

Não voltar a congelar depois de descongelar.

Não descongelar o produto até o mesmo estar pronto para ser utilizado. Depois de descongelado, armazenar à temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) e utilizar no prazo de 4 horas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Skysona

- A substância ativa de Skysona consiste em células estaminais do sangue do seu filho que contêm cópias funcionais do gene da ALDP. A concentração por saco é de $2-30 \times 10^6$ células estaminais do sangue por mililitro.
- O outro componente é uma solução utilizada para preservar as células congeladas (ver secção 2, “Skysona contém sódio”).

Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas.

Qual o aspeto de Skysona e conteúdo da embalagem

Skysona consiste numa dispersão de células incolor a branco avermelhada, incluindo tons de branco ou cor-de-rosa, amarelo claro e laranja. O medicamento é fornecido em um ou mais sacos de perfusão transparentes, cada um embalado numa bolsa transparente no interior de um recipiente de metal fechado. Skysona pode ser distribuído por um ou mais sacos de 20 ml, dependendo do número total de células presentes. Pode ser administrado um ou mais sacos para se obter a dose total.

O nome e data de nascimento do doente, bem como informações codificadas que o identificam ou ao seu filho como o doente, são impressos em cada saco de perfusão e em cada recipiente de metal.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Países Baixos

medinfo@bluebirdbio.com

Fabricante

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

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

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.

Τηλ: +30 21 0300 5938

France

bluebird bio (France) SAS

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, España, Hrvatska,

Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva,

Luxembourg/Luxemburg, Magyarország,

Malta, Norge, United Kingdom (Northern

Ireland), Österreich, Polska, Portugal,

România, Slovenija, Slovenská republika,

Suomi/Finland, Sverige

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

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

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>.

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:

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

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Skysona terão que tomar precauções adequadas (usando luvas, vestuário de proteção e proteção ocular) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.
- Manter o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal e armazenar na fase de vapor de azoto líquido à temperatura ≤ -140 °C até estar pronto para descongelamento e administração.

Preparação para a perfusão

- Skysona é enviado da unidade de fabrico para o centro de armazenamento para 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 Skysona. Um doente pode ter vários sacos de perfusão.
- Retire cada cassette de metal do armazenamento de azoto líquido e retire cada saco de perfusão da cassette de metal.
- Confirme se está impresso Skysona no(s) saco(s) de perfusão.
- Confirme se a identidade do doente corresponde à informação de identificação de doente única localizada no(s) saco(s) de perfusão de Skysona e na Folha Informativa do Lote. Skysona destina-se exclusivamente a utilização autóloga. Não perfunda Skysona se as informações no rótulo específico do doente no saco de perfusão não corresponderem ao doente a que se destina.
- Certifique-se de que dispõe do número correto de sacos de perfusão e confirme se cada saco de perfusão está dentro do prazo de validade, utilizando a Folha Informativa do Lote que acompanha o medicamento.
- Cada saco de perfusão tem que ser inspecionado em relação a quaisquer violações de integridade antes do descongelamento e perfusão. Se um saco de perfusão estiver comprometido, siga as orientações locais para o manuseamento de resíduos de origem humana e contacte de imediato a bluebird bio.

Descongelamento

- Se for fornecido mais do que um saco de perfusão, descongele e administre cada saco de perfusão na totalidade antes de começar a descongelar o saco de perfusão seguinte.
- Não retire amostras do medicamento nem altere, irradie ou volte a congelar o medicamento.
- Descongele Skysona a 37 °C num banho de água ou em banho seco. Descongelar cada saco de perfusão demora aproximadamente 2 a 4 minutos. Não descongele o medicamento em demasia. Não deixe o medicamento sem vigilância e não submerja as portas de perfusão num banho de água.

- Depois de descongelar, misture o medicamento esfregando suavemente o saco de perfusão até que todo o conteúdo esteja uniforme.

Administração

- Exponha a porta estéril no saco de perfusão rasgando o invólucro de proteção que cobre a porta.
- Aceda ao saco de perfusão do medicamento e proceda à perfusão de acordo com os procedimentos normais do centro de administração para produtos de terapêutica celular. Não utilize um filtro de sangue interno ou uma bomba de perfusão.
- Proceda à perfusão de Skysona assim que possível e conserve durante não mais do que 4 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) após o descongelamento.
- Administre cada saco de perfusão de Skysona através de perfusão intravenosa ao longo de um período inferior a 60 minutos.
- Lave todos os resíduos de Skysona no saco de perfusão e qualquer tubagem associada com, pelo menos, 50 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para garantir que são perfundidas tantas células quanto possível no doente.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

Qualquer medicamento não utilizado e todos os materiais que tenham estado em contacto com Skysona (resíduos sólidos e líquidos) terão que ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais relativas ao manuseamento de material de origem humana.

Exposição acidental

No caso de exposição acidental a Skysona, terão que ser seguidas as linhas de orientação locais sobre o manuseamento de materiais de origem humana, o que poderá incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção do vestuário contaminado. As superfícies e materiais de trabalho que tenham estado potencialmente em contacto com Skysona têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.