

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Libmeldy 2–10 x 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvätska, dispersion

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### 2.1 Allmän beskrivning

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) är en genetiskt modifierad autolog CD34<sup>+</sup>-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för den humana arylsulfatas A-genen (ARSA).

### 2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik infusionspåse av Libmeldy innehåller atidarsagene autotemcel bestående av en tillverkningsprocessberoende koncentration av en cellpopulation berikad med genetiskt modifierade autologa CD34<sup>+</sup>-celler.

Läkemedlet är förpackat i en eller flera infusionspåsar som sammanlagt innehåller en dispersion av 2-10 x 10<sup>6</sup> celler/ml av en viabel CD34<sup>+</sup>-berikad cellpopulation suspenderad i en kryokonserverande lösning.

Varje infusionspåse innehåller 10–20 ml Libmeldy.

Den kvantitativa informationen om läkemedlet, inklusive antalet infusionspåsar (se avsnitt 6) som ska administreras visas i informationsbladet om tillverkningsprocessen placerat inuti locket till kryobehållaren som används för transport.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml och 55 mg dimetylsulfoxid (DMSO) per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, dispersion

En klar till lätt grumlig, färglös till gul eller rosa dispersion.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutisk indikation

Libmeldy är avsett för behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kännetecknas av bialleliska mutationer i arylsulfatas A-genen (ARSA), med sänkt ARSA-enzymaktivitet som följd:

- hos barn med presymtomatisk seninfantil (PSSI) eller presymtomatisk tidig juvenil (PSTJ) form

- hos barn med tidig symtomatisk tidig juvenil (TSTJ) form, som fortfarande förmår gå utan stöd och innan kognitionen börjar påverkas (se avsnitt 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringssätt

Libmeldy måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik av en läkare som har erfarenhet av hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) och är utbildad för administrering och hantering av patienter som behandlas med läkemedlet.

### Dosering

Libmeldy är avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4) och bör endast administreras en enda gång.

Dosen av Libmeldy måste fastställas utifrån patientens kroppsvikt vid infusionstillfället.

Behandlingen består av en dos för infusion som innehåller en dispersion av viabla CD34<sup>+</sup>-celler i en eller flera infusionspåsar.

Den lägsta rekommenderade dosen av Libmeldy är  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg kroppsvikt. I kliniska studier har doser på upp till  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg administrerats.

Se det medföljande informationsbladet om tillverkningssatsen för ytterligare information avseende dosen.

### *Mobilisering av perifert blod och aferes*

De autologa CD34<sup>+</sup>-cellerna är isolerade från mobiliserat perifert blod (mPB). Detta uppnås genom aferes(er) efter mobilisering av perifert blod.

För tillverkning av Libmeldy måste patienten kunna donera ett minimum av  $8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg, med hänsyn till att det optimala intervallet är  $20\text{--}30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg. Minimummängden av CD34<sup>+</sup>-celler kan nås med en eller flera dagar av aferes.

Om den lägsta dosen Libmeldy på  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg inte uppnås efter läkemedlets framställning kan patienten genomgå ytterligare ett protokoll för mobilisering av perifert blod med en eller flera aferescykler, för att utvinna fler celler för ytterligare framställning (se *Mobilisering och aferes* i avsnitt 5.1).

En reservuppsättning ("reservceller") av HSPC bestående av minst  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg behövs också som rescue-behandling om kvaliteten på Libmeldy skulle bli nedsatt efter påbörjad myeloablative konditionering och före infusion med Libmeldy, utebliven primär implantation, eller långvarig benmärgsaplasi efter behandling med Libmeldy (se avsnitt 4.4).

Dessa celler måste samlas in från patienten och frysas ned i enlighet med gällande riktlinjer före myeloablative konditionering. Reservceller kan utvinnas genom antingen mPB-aferes eller benmärgsskörd.

### *Mobilisering av perifert blod*

Patienterna måste genomgå HSPC-mobilisering med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) med eller utan plerixafor följt av aferes för att utvinna CD34<sup>+</sup>-stamceller för läkemedlets framställning (se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den mobiliseringsregim som användes i de kliniska studierna).

### Förbehandling (konditionering)

Den behandlande läkaren ska bekräfta att administrering av autolog HSPC-genterapi är kliniskt lämpligt för patienten innan myeloablative konditionering sätts in (se avsnitt 4.4).

Myeloablativ konditionering är nödvändig inför infusion med Libmeldy för att främja en effektiv implantation av de genetiskt modifierade autologa CD34<sup>+</sup>-cellerna (se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den myeloablativa regim som användes i de kliniska studierna).

Busulfan är det rekommenderade konditioneringsläkemedlet.

Myeloablativ konditionering ska inte inledas förrän infusionspåsen/samtliga infusionspåsar som utgör Libmeldy-dosen har tagits emot och finns tillgängliga på specialistkliniken, och det bekräftats att ”reservcellerna” finns tillgängliga.

Samtidigt med konditioneringsregimen, och före behandling med Libmeldy, rekommenderas det att patienterna får profylax mot venocklusiv sjukdom (VOD) och tillhörande komplikationer i form av endotelelskador, dvs. transplantatassocierad trombotisk mikroangiopati (TA-TMA) eller atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), enligt lokala riktlinjer.

Allt efter den administrerade myeloablativa konditioneringsregimen bör även profylax mot epileptiska anfall övervägas. Användning av fenytoin avråds eftersom det kan öka clearance av busulfan.

Profylaktisk och empirisk användning av antimikrobiella medel (mot bakterier, svamp, virus) bör övervägas för att förebygga och hantera infektioner, särskilt under den neutropena perioden efter konditionering. Rutinövervakning av de vanligaste virusen som genomgår reaktivering rekommenderas i enlighet med lokala riktlinjer. Åtgärder för infektionskontroll och isolering bör utföras under sjukhusinläggningen i enlighet med lokal vårdstandard.

### Premedicinering

Det rekommenderas att premedicinering med intravenöst klorfeniramin (0,25 mg/kg, högsta dos 10 mg), eller motsvarande läkemedel, administreras 15–30 minuter före infusion av Libmeldy för att minska risken för en infusionsreaktion.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Libmeldy har inte studerats hos patienter över 65 år.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Libmeldy har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna bör bedömas avseende nedsatt njurfunktion för att säkerställa att administrering av autolog HSPC-genterapi är lämpligt. Ingen dosjustering krävs.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Libmeldy har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienterna bör bedömas avseende nedsatt leverfunktion för att säkerställa att administrering av autolog HSPC-genterapi är lämpligt. Ingen dosjustering krävs.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Libmeldy har ännu inte fastställts hos patienter med sjukdomens sent juvenila form (dvs. med en typisk debut efter 7 års ålder). Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Libmeldy är endast avsett för intravenös infusion.

### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana celler. Hälso- och sjukvårdspersonal ska därför vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (handskar och glasögon) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar vid hanteringen av läkemedlet.

### *Förberedelse för infusion*

Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på infusionspåsen/infusionspåsarerna med Libmeldy och medföljande dokumentation. Även det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste säkerställas med hjälp av den patientspecifika informationen på informationsbladet om tillverkningssatsen (se avsnitt 4.4).

Tidpunkten för upptining och infusion av Libmeldy bör samordnas. Startpunkten för infusion bör bekräftas i förväg och justeras för upptiningen så att Libmeldy är tillgängligt för infusion när patienten är redo. För att bibehålla läkemedlets viabilitet rekommenderas det att Libmeldy ges omedelbart, direkt efter genomförd upptining. Administreringen måste vara genomförd inom 2 timmar efter upptiningen.

### *Administrering*

Läkemedlet ska administreras i form av en intravenös infusion via en central venkateter. Om det behövs mer än en påse Libmeldy bör endast en påse läkemedel infunderas per timme. Varje påse ska ges som infusion med en hastighet på högst 5 ml/kg/h, inom cirka 30 minuter. Det rekommenderade administreringssetet består av ett blodtransfusionsset utrustat med ett filter på 200 mikrometer (se avsnitt 6.6).

För utförliga anvisningar om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Libmeldy, se avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare behandling med hematopoetisk stamcellsgenterapi.

Kontraindikationer för läkemedel som används vid stamcellsmobilisering och konditionering måste beaktas.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten ska läkemedlets namn, tillverkningssatsnummer och namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

### Autolog användning

Libmeldy är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Libmeldy får inte administreras om informationen på produktetiketterna och informationsbladet om tillverkningssatsen inte överensstämmer med patientens identitet.

### Snabb försämring av sjukdomen

Behandling med Libmeldy ska genomföras innan sjukdomen övergår i den fas där den snabbt försämras.

Den behandlande läkaren bör först bedöma patientens lämplighet för behandling med Libmeldy med hjälp av fullständig neurologisk undersökning, bedömning av motorisk funktion och neurokognitiv bedömning, i enlighet med patientens ålder.

Innan cellskörden inleds och före insättning av konditionering bör den behandlande läkaren säkerställa att administrering av autolog HSPC-genterapi förblir kliniskt lämpligt för patienten, och att behandling med Libmeldy fortsätter att vara indicerat.

#### Mobiliserings- och myeloablativa konditioneringsläkemedel

Varningar och försiktighet för mobiliserings- och de myeloablativa konditioneringsläkemedlen måste övervägas.

#### Komplikationer efter central venkateter (CVK) inklusive infektioner och trombos

Infektioner i samband med användningen av CVK har rapporterats i kliniska studier och det finns en risk för trombos förknippad med CVK. Patienterna ska noga övervakas avseende potentiella infektioner och kateterrelaterade händelser.

#### Överföring av ett smittämne

Även om Libmeldy har testats avseende sterilitet och mykoplasma finns det en risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Libmeldy måste därför övervaka patienterna avseende tecken och symtom på infektioner efter behandling och vid behov behandla dem på lämpligt sätt.

#### Interferens med virologiska tester

På grund av att vissa begränsade och korta sekvenser av genetisk information är identiska mellan den lentivirala vektor som används för att tillverka Libmeldy och hiv, kan vissa nukleinsyratester (NAT) för hiv ge ett falskt positivt resultat.

Patienter som fått Libmeldy bör därför inte screenas avseende hivinfektion med PCR-baserad analys.

#### Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Libmeldy får inte donera blod, organ, vävnad och celler för transplantation. Denna information står i patientkortet som måste överlämnas till patienten efter behandlingen.

#### Överkänslighet och infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, kan beror på dimetylsulfoxid (DMSO) i Libmeldy. Patienter som inte tidigare exponerats för DMSO ska observeras noga. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syremättnad) samt uppkomsten av eventuella symtom ska kontrolleras innan infusionen startar, under infusionen och efter infusionen av varje påse Libmeldy i enlighet med sjukvårdensriktlinjer.

Om det behövs mer än en påse Libmeldy bör endast en påse läkemedel infunderas per timme och frånvaro av omedelbara överkänslighetsreaktioner ska bekräftas innan infusionen av nästa påse påbörjas.

#### Utebliven implantation

I kliniska studier sågs ingen utebliven benmärgsimplantation hos någon patient, enligt mätning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod. Utebliven neutrofilimplantation är en kortvarig men potentiellt viktig risk som definieras som ett misslyckande att nå ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på > 500 celler/μl utan några tecken på benmärgsåterhämtning (dvs. hypocellulär märg) dag 60 efter infusionen med Libmeldy. Vid utebliven implantation ska de icke-transducerade reservstamcellerna infunderas i enlighet med lokal vårdstandard (se avsnitt 4.2).

### Långvarig cytopeni

Patienter kan uppvisa svåra cytopenier, inräknat svår neutropeni [definierat som absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) < 500 celler/ $\mu$ l] och långvarig trombocytopeni, under flera veckor efter myeloablative konditionering och infusion med Libmeldy. I kliniska studier var medianantalet dagar med absolut aplasi 6 (intervall 2 till 29 dagar, dvs. upp till 4 veckor) och mediantantalet dagar från behandling med Libmeldy till neutrofilimplantation var 38 (intervall 18 till 50 dagar, dvs. upp till 7 veckor). Patienterna ska därför övervakas avseende tecken och symtom på cytopeni under minst 7 veckor efter infusionen.

Röda blodkroppar ska övervakas i enlighet med medicinsk bedömning fram till att dessa celler implanterats och återhämtning uppnåtts. Understödjande transfusion av röda blodkroppar och blodplättar ska ges i enlighet med medicinsk bedömning och institutionell praxis. Blodcellsräkning och andra lämpliga tester ska omedelbart övervägas närhelst kliniska symtom som tyder på anemi uppstår.

Om cytopeni består längre än sju till åtta veckor, trots användning av granulocytmobiliserande läkemedel, ska infusion ges med de icke-transducerade reservstamcellerna. Om cytopeni består trots infusion av icke-transducerade reservstamceller ska alternativa behandlingar övervägas.

### Fördröjd infästning av trombocytimplantat

Infästning av trombocytimplantat definieras som de tre första dagarna i följd med blodplättvärden  $\geq 20 \times 10^9/l$  efter infusion med Libmeldy utan administrering av transfusioner av blodplättar under 7 dagar omedelbart före och under utvärderingsperioden (upp till 60 dagar efter genterapin).

I kliniska studier var medianantalet dagar från behandling med Libmeldy till trombocytimplantation 35 (intervall 11 till 109 dagar). Fyra av 49 patienter (8 procent) rapporterade en fördröjd infästning av trombocytimplantat (medianvärde: 85,5 dagar, intervall 67 till 109 dagar), vilket inte stod i korrelation med någon ökad blödningsincidens. Som del av standardbehandling/profylax erhöll alla patienter (N = 49) transfusion av blodplättar. Trombocytantal ska övervakas i enlighet med medicinsk bedömning fram till att dessa celler implanterats och återhämtning uppnåtts. Understödjande transfusion av blodplättar ska ges i enlighet med medicinsk bedömning och institutionspraxis.

### Metabolisk acidosis

Inför behandling med Libmeldy ska förekomst av renal tubulär acidosis utvärderas parallellt med riskerna med konditioneringsläkemedlet och riskerna med genterapin, eftersom dessa kan bidra till att metabolisk acidosis utvecklas. Syra-basstatus ska övervakas under hela konditioneringen och tills patienten inte längre befinner sig i metabolisk stress. Den behandlande läkaren bör överväga substitutionsterapi med natriumvätekarbonat parallellt med all annan nödvändig behandling och bör försöka korrigera all(a) samtidigt uppstående biverkning(ar) som kan bidra till metabolisk acidosis.

### Sköldkörtelövervakning

Övergående ökning av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH), fritt T4 (FT4; tyroxin) och fritt T3 (FT3; tri-jodtyronin) sågs hos vissa patienter i kliniska studier. Eftersom sköldkörtelrubbingar skulle kunna maskeras av svår sjukdom eller induceras av samtidig medicinering, bör patienterna bedömas avseende sköldkörtelfunktion och -struktur före behandling med Libmeldy. Sköldkörtelfunktion och -struktur bör även övervakas kortvarigt efter behandling, samt därefter, om så behövs.

### Risk för insertionsonkogenes

Det finns en teoretisk risk för leukemi eller lymfom efter behandling med Libmeldy. Om leukemi eller lymfom upptäcks hos någon patient som får Libmeldy bör blodprov tas för integrationsanalys.

### Anti-ARSA-antikroppar

Alla patienter (N = 39) i de kliniska studierna testades för anti-ARSA-antikroppar (AAA) och 15 % hade ett positivt resultat. Positiva AAA-resultat rapporterades för en liknande procentandel patienter som behandlades antingen inom ramen för licensförskrivning eller vid standardförskrivning kommersiell. Titrationerna var i allmänhet låga och majoriteten av fallen försvann antingen spontant eller efter behandling med rituximab (se avsnitt 4.8).

Övervakning av AAA rekommenderas före behandlingen, mellan 1 och 2 månader efter genterapi, och därefter 6 månader, 1 år, 3 år, 5 år, 7 år, 9 år, 12 år samt 15 år efter behandlingen.

Vid insättande sjukdom eller signifikant sjukdomsprogress rekommenderas ytterligare AAA-övervakning.

### Serologisk testning

Libmeldy har inte studerats hos patienter infekterade med HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV eller mykoplasma.

Samtliga patienter ska testas avseende HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV och mykoplasma före mobilisering för att säkerställa att det cellulära källmaterialet accepteras för framställning av Libmeldy.

### Antiretroviral användning

Patienterna bör inte ta antiretrovirala läkemedel från minst en månad före mobiliseringen tills minst 7 dagar efter infusionen med Libmeldy (se avsnitt 4.5). Om en patient behöver antiretrovirala läkemedel efter att ha exponerats för hiv/HTLV bör insättning av behandling med Libmeldy fördröjas tills en Western Blot-analys för hiv/HTLV och virusbelastningsanalys har utförts 6 månader efter exponering.

### Efter administrering av Libmeldy

Efter infusionen ska standardbehandling efter HSPC-transplantation följas.

Immunoglobulin G bör bibehållas över 5 g/l för att förhindra eventuella sena infektioner (som uppstår senare än 100 dagar efter behandling) som är förknippade med svår hypogammaglobinemi orsakad av aferes och konditionering.

Eventuella blodprodukter som behövs under de tre första månaderna efter infusionen med Libmeldy ska bestrålas.

### Långtidsuppföljning

Patienterna förväntas delta i en långtidsuppföljning för bättre förståelse av den långsiktiga säkerheten och effekten av Libmeldy.

### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 35–560 mg natrium per dos, vilket motsvarar 2 till 28 procent av WHO:s rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Libmeldys egenskaper är sådana att inga farmakokinetiska interaktioner förväntas med andra läkemedel.

## Antiretrovirala läkemedel

Patienterna bör inte ta antiretrovirala läkemedel från minst en månad före mobiliseringen tills minst 7 dagar efter infusionen med Libmeldy (se avsnitt 4.4).

## Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med Libmeldy har inte studerats. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas ingen vaccination med levande vacciner i minst 6 veckor före start av konditioneringsregimer, under Libmeldy-behandling, och fram till hematologisk återhämtning efter behandling.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Libmeldy är inte avsett att ges till vuxna, och det finns därför inga humandata från användning under graviditet eller amning och inga djurreproduktionsstudier.

Vad gäller fertilitet hänvisas till produktresumén till det myeloablativa konditioneringsläkemedlet. Det bör noteras att den behandlande läkaren bör informera patientens föräldrar/vårdtagare om möjligheten att kryoförvara spermatogoniala stamceller eller äggstocksvävnad.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Libmeldy har utvärderats hos 49 patienter med MLD.

Mediandurationen av uppföljningen var 5,6 år (intervall: 0,5 till 13,2 år). Tre patienter avled och totalt 46 patienter förblev i uppföljningsfasen.

Med tanke på den lilla patientpopulationen ger inte biverkningarna i tabellen nedan någon fullständig bild av typen och frekvensen av dessa händelser.

Behandling med Libmeldy föregås av medicinska åtgärder, dvs. hematopoietisk stamcellsinsamling genom mobilisering av perifert blod med G-CSF, med eller utan plerixafor följt av aferes, samt myeloablativ konditionering (helst med busulfan), som medför sina egna risker. Vid bedömning av säkerheten för en behandling med Libmeldy ska säkerhetsprofilen och produktresumé för de läkemedel som används för mobilisering av perifert blod och myeloablativ konditionering beaktas, utöver de risker som är kopplade till genterapin.

#### Biverkningslista i tabellform

Biverkningar anges efter MedDRA organsystemklass och efter frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) och vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Tabell 1 Biverkningar som tillskrivs Libmeldy**

| Organsystemklass | Mycket vanliga                                   | Vanliga |
|------------------|--------------------------------------------------|---------|
| Immunsystemet    | Positivt antikroppstest<br>(Anti-ARSA-antikropp) |         |

**Tabell 2 Biverkningar som eventuellt tillskrivs myeloablative konditionering\***

| Organsystemklass                                            | Mycket vanliga                | Vanliga                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer                               |                               | Cytomegalovirusinfektion, pneumoni, rinit, sepsis, stafylokockinfektion, urinvägsinfektion, virusinfektion                           |
| Blodet och lymfsystemet                                     | Febril neutropeni, neutropeni | Anemi, leukopeni, trombocytopeni                                                                                                     |
| Metabolism och nutrition                                    |                               | Metabolisk acidosis, hypervolemi                                                                                                     |
| Psykiatriska tillstånd                                      |                               | Insomni                                                                                                                              |
| Centrala och perifera nervsystemet                          |                               | Huvudvärk                                                                                                                            |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     |                               | Epistaxis, orofaryngeal smärta                                                                                                       |
| Magtarmkanalen                                              | Stomatit, kräkningar          | Ascites, förstoppning, lös avföring/diarré, dyspesi, gastrointestinal blödning, illamående                                           |
| Lever och gallvägar                                         | Hepatomegali                  | Hypertransaminasemi, hypoalbuminemi, venocklusiv leversjukdom                                                                        |
| Hud och subkutan vävnad                                     |                               | Hudexfoliation, blöjdermatit, pruritus, hudutslag                                                                                    |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       |                               | Artralgi, ryggsmärta, skelettsmärta                                                                                                  |
| Njurar och urinvägar                                        |                               | Oliguri                                                                                                                              |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          | Äggstockssvikt                |                                                                                                                                      |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället |                               | Pyrexia, slemhinneinflammation                                                                                                       |
| Undersökningar och provtagningar                            |                               | Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, positivt aspergillusprov, förhöjt leverenzym, förhöjda transaminaser |

\*Baserat på 49 patienter som har genomgått myeloablative konditionering med busulfan i det integrerade säkerhetssetet.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Förekomst av anti-ARSA-antikroppar*

Alla patienter (N = 39) i de kliniska studierna testades för anti-ARSA-antikroppar (AAA) och 15 % hade ett positivt resultat. Positiva AAA-resultat rapporterades för en liknande procentandel patienter som behandlades antingen inom ramen för licensförskrivning eller vid standardförskrivning (se avsnitt 4.4).

Antikroppstitrar var i allmänhet låga och majoriteten av fallen försvann antingen spontant eller efter behandling med rituximab.

Patienter som behandlas med Libmeldy bör regelbundet övervakas avseende AAA (se avsnitt 4.4).

#### *Mobilisering av perifert blod och aferes*

Under de kliniska studierna samlades hematopoetiska stamceller in genom antingen benmärgsskörd eller mobilisering av perifert blod. Säkerhetsprofilen för benmärgsskörden och mobilisering/aferes var

förenlig med känd säkerhet och tolerabilitet för båda förfarandena och produktresumén för mobiliseringsmedlen (G-CSF och plerixafor).

Inga allvarliga biverkningar har rapporterats som eventuellt kan tillskrivas mobilisering och aferes och ingen av patienterna som genomgick mobilisering upplevde några biverkningar i förbehandlingsfasen som kunde ha tillskrivits mobiliseringsmedlen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Inga data finns tillgängliga från kliniska studier avseende överdosering av Libmeldy.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, ATC-kod: A16AB21.

#### Verkningsmekanism

Libmeldy är en genterapi bestående av *ex vivo* genetiskt modifierade autologa CD34<sup>+</sup> hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC). Autologa CD34<sup>+</sup> HSPC insamlas genom från mobiliserat perifert blod och transduceras med en lentiviral vektor (ARSA LVV), som för in en eller flera kopior av den humana ARSA-komplementära deoxyribonukleinsyran (cDNA) i cellens genom, vilket ger genetiskt modifierade celler förmåga att uttrycka det funktionella ARSA-enzymet. När patienten får de genetiskt modifierade cellerna efter administrering av en myeloablativ konditioneringsregim implanteras dessa och förmår bygga upp en ny population i det hematopoietiska kompartmentet. En underpopulation av de infunderade HSPC och/eller deras myeloida avkomma förmår passera blod-hjärnbarriären till hjärnan och implanteras som residenta mikrogliä och perivaskulära CNS-makrofager i centrala nervsystemet (CNS). HSPC ger också upphov till endoneurala makrofager i perifera nervsystemet (PNS). Dessa genetiskt modifierade celler kan producera och utsöndra det funktionella ARSA-enzymet, vilket kan tas upp av cellerna i omgivningen, en process som kallas korskorrigering och används för att bryta ner eller förhindra ansamling av skadliga sulfatider. Efter en framgångsrik och stabil implantation hos patienten förväntas produktens effekter vara bestående.

#### Farmakodynamisk effekt

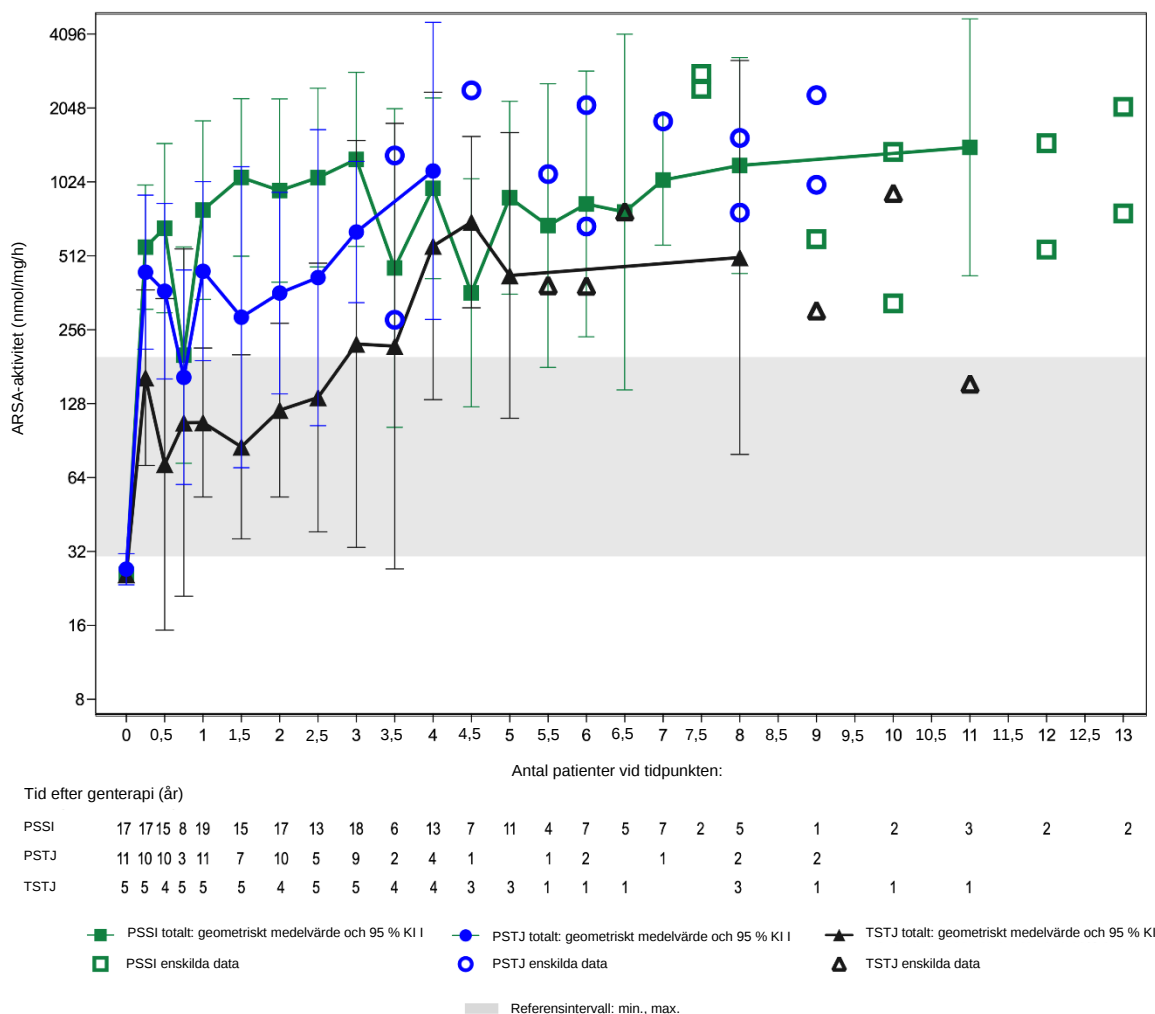
Varaktig och stabil perifer implantation av genetiskt modifierade celler, dvs. antal vektorkopior (VCN) i totalt antal mononukleära celler i perifert blod (PBMC) sågs från en månad efter administreringen av Libmeldy och kvarstod under hela uppföljningen. Ett bestående VCN sågs också i CD34<sup>+</sup>-celler som isolerats från benmärgen under hela uppföljningsperioden. Biologiska fynd visar på en bestående implantation av genkorrigerade celler av olika härstamning, vilket är avgörande för stödet av den långvariga produktionen av ARSA och den resulterande långvariga kliniska nyttan.

År 1 efter behandlingen låg det geometriska medelvärdet för andelen benmärgsderiverade kolonier som hyste LVV-genomet (%LV<sup>+</sup>) hos de behandlade patienterna med presymtomatisk seninfantil form PSSI-, presymtomatisk tidig juvenil form PSTJ- och tidig symtomatisk tidig juvenil form TSTJ-patienterna i de kliniska studierna på 56,9 procent (95 %KI: 47,6 procent till 68,0 procent, [N = 33]). Det geometriska medelvärdet för andelen benmärgsderiverade kolonier som hyste LVV-genomet

(%LV+) år 5 låg på 59,8 procent (95 % KI: 45,6 till 78,5 procent) [n = 15]); tecken på stabil implantation över tid i den behandlade populationen.

Rekonstitution av ARSA-aktiviteten i det hematopoetiska systemet sågs hos alla behandlade MLD-patienter med formerna PSSI, PSTJ och TSTJ i de kliniska studierna, med en progredierande rekonstitution av ARSA-nivåerna i PBMC som nådde geometriska medelvärden inom det normala referensintervallet 3 månader efter behandling och förblev stabila inom eller över normalintervallet under hela uppföljningsperioden (se figur 1).

**Figur 1** ARSA-aktivitet i PBMC över tid (geometriskt medelvärde och 95-procentiga KI) hos PSSI-, PSTJ- och TSTJ-patienter (N = 35)



Obs! Värdet < LLQ tillräknas LLQ. LLQ är 25,79 nmol/mg/h. Geometriska medelvärden och 95-procentiga KI anges när det finns minst 3 patienter med ej saknade data.

ARSA: arylsulfatas A; KI: konfidensintervall; LLQ: lägre kvantifieringsgräns; PBMC: perifera mononukleära blodkroppar; PSSI: presymtomatisk seninfantil; PSTJ: presymtomatisk tidig juvenil; TSTJ: tidig symtomatiskt tidig juvenil.

ARSA-aktivitet uppmättes även i cerebrospinalvätska (CSF) som surrogatkompartiment för metabolisk korrigering i hjärnan. De geometriska medelvärdena för ARSA-aktiviteten i CSF ökade från ej spårbara vid baslinjen till inom referensintervallsnivåer 6 månader efter behandlingen och låg kvar nära eller inom referensintervallet under hela uppföljningen.

## Klinisk effekt

Klinisk effekt utvärderades i det integrerade effektsetet (N = 45), inklusive MLD-patienter med formerna PSSI, PSTJ och TSTJ som behandlats med Libmeldy. Detta omfattade behandlade patienter i registreringsstudien (studie 201222), behandlade patienter i en studie med den kommersiella (kryoförvarade) beredningen (studie 205756), patienter som behandlats inom ramen för 3 program för utökad tillgång och patienter som deltog i en observationsstudie för långtidsuppföljning och behandlades genom antingen licensförskrivning eller kommersiell användning.

Medianlängden på uppföljningen efter behandling var 6,1 år hos PSSI-patienter (intervall: 2,0 till 13,2 år), 3,3 år hos PSTJ-patienter (intervall: 0,6 till 11,0 år) och 9,2 år hos TSTJ-patienter (intervall: 0,5 till 10,9 år).

MLD:s sjukdomsspektrum kan visa sig i många olika kliniska former, främst baserat på åldern vid debuten av sjukdomens första symtom. MLD-patienter med formerna PSSI, PSTJ och TSTJ med bialleliska mutationer i ARSA-genen som leder till sänkt ARSA-enzymaktivitet inkluderades i de kliniska studierna av Libmeldy. Med ”bialleliska mutationer som leder till sänkt ARSA-enzymaktivitet” avses mutationer som leder till partiellt eller totalt avbrott av ARSA-enzymaktiviteten med ansamling av sulfatider som följd. Dessa bialleliska mutationer utesluter de vanliga neutrala mutationer som beskrivs i samband med ARSA-pseudobristalleler.

## Patient- och sjukdomsegenskaper

MLD-subtyperna definierades genom närvaron av följande kriterier under den kliniska utvecklingen:

- Sent infantilt (Late Infantile, seninfantil, SI): åldern vid symtomdebut hos äldre syskon  $\leq 30$  månader och/eller 2 noll (0) mutanta ARSA-alleler och/eller perifer neuropati vid elektroneurografisk (ENG) studie.
- Tidigt juvenilt (Early Juvenile, tidigt juvenil, TJ): åldern vid symtomdebut (hos patienten eller hos äldre syskon) mellan 30 månader och före 7 år, och/eller 1 noll (0) och 1 residual (R) mutant ARSA allel(er) och/eller perifer neuropati vid ENG-studie.

I ovanstående definition avser noll (0) eller residuala (R) alleler antingen kända eller nya mutationer.

Patientens symtomatiska status definierades som följer:

- Presymtomatisk: vid tiden för intagningen i de kliniska studierna hade SI- eller TJ-patienter ingen nedsatt neurologisk förmåga (sjukdomsrelaterade symtom), med eller utan sjukdomstecken som avslöjats genom instrumentunderstödda utvärderingar, dvs. elektroneurografisk studie (ENG) och magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan.
- Efter en analys av egenskaperna vid baslinjen hos presymtomatiska SI- och TJ-patienter som behandlades under det kliniska utvecklingsprogrammet förfinades definitionen av presymtomatisk status ytterligare för maximering av behandlingsnyttan.  
Med beaktande av resultaten av denna analys bör behandling med Libmeldy av en presymtomatisk patient övervägas:
  - För en patient med sjukdomens SI-form, som utan fördröjning kan stå utan stöd eller gå utan stöd, förknippad med onormala tecken vid en neurologisk utvärdering.
  - För en patient med sjukdomens TJ-form, vid avsaknad av neurologiska tecken eller sjukdomssymtom som leder till kognitiv, motorisk eller beteendemässig funktionell nedsättning eller regression (underbyggt genom neurologisk undersökning, utvärdering av grovmotorik och/eller neuropsykologiska tester lämpliga för åldern).
- Tidigt symtomatisk: vid tiden för intagningen i de kliniska studierna uppfyllde tidigt symtomatiska TJ-patienter följande 2 kriterier: intelligenskvot (IQ)  $\geq 70$  och förmåga att gå utan stöd  $\geq 10$  steg.

Baserat på analysen av kliniskt relevant nytta för de motoriska och kognitiva funktionerna påvisades bara effekt hos patienter som behandlats före debuten av försämring av kognitiv förmåga vid den tid då de fortfarande kunde gå utan stöd.

Med beaktande av dessa resultat bör behandling med Libmeldy av en patient med en tidigt symtomatisk TJ-form av sjukdomen övervägas:

- Om denna patient förmår gå utan stöd, vilket betyder att patientens GMFC-MLD-poäng (Gross Motor Function Classification for Metachromatic Leukodystrophy) är  $\leq 1$ , och
- om patientens kognitiva funktion inte försämras snabbt och patientens IQ är  $\geq 85$ .

Av de 45 -MLD-patienterna i det integrerade effektsetet var 24 PSSI, 14 var PSTJ och 7 var TSTJ (se tabell 3). Samtliga presymtomatiska patienter identifierades efter att ett äldre syskon hade utvecklat symtom och diagnostiserats med MLD, vilket ledde till att andra familjemedlemmar testades.

**Tabell 3 Sammanfattning av demografiska karakteristika hos PSSI-, PSTJ- och TSTJ-patienterna vid tiden för genterapi och efter sjukdomssubtyp (integrerat effektset [N = 45])**

|                           | <b>PSSI<br/>(n = 24)</b> | <b>PSTJ<br/>(n = 14)</b> | <b>TSTJ<br/>(n = 7)</b> |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Kön, n (%)</b>         |                          |                          |                         |
| Flicka                    | 9 (38)                   | 3 (21)                   | 3 (43)                  |
| Pojke                     | 15 (63)                  | 11 (79)                  | 4 (57)                  |
| <b>Ålder vid GT, i år</b> |                          |                          |                         |
| Medianvärde               | 0,9                      | 3,1                      | 7,8                     |
| Min                       | 0,6                      | 0,8                      | 3,2                     |
| Max                       | 1,5                      | 6,3                      | 11,6                    |

#### Mobilisering och aferes

Sjutton patienter med tillgängliga data för vilka det beslutats att mobiliserat perifert blod skulle användas som källmaterial – och att ingen benmärgsskörd skulle utföras – administrerades G-CSF (intervall 7,9–13,6 mcg/kg/dag) under de kliniska studierna för att mobilisera CD34<sup>+</sup>-celler före aferesförfarandet. Med början från dag 3 av G-CSF-administreringen gavs ännu ett mobiliseringsmedel, plerixafor, en gång om dagen (intervall 0,22–0,37 mg/kg, subkutan), om kliniskt indicerat, beroende på de vita blodkropparna och antalet CD34<sup>+</sup>-celler i patientens perifera blod. Aferes utfördes så snart antalet CD34<sup>+</sup>-celler hade nått en lämplig nivå, i enlighet med standardförfaranden.

Ett andra förfarande utfördes om målet för antalet insamlade CD34<sup>+</sup>-celler för att framställa Libmeldy och tillhandahålla reservtransplantatet inte uppnåddes med en enda aferes. För samtliga patienter insamlades minsta möjliga antal CD34<sup>+</sup>-celler för att framställa Libmeldy ( $8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg) med 1 cykel av mobilisering och 1 eller 2 dagars aferes.

#### Förbehandlingskonditionering

Exponering för förbehandlingskonditionering utvärderades i det integrerade säkerhetssetet (n = 49).

Samtliga 49 patienter fick systemisk konditionering med busulfan före behandling med Libmeldy. Medianvärdet för den kumulativa arean under kurvan (AUC) var 79 964 mcg\*h/l i det integrerade säkerhetssetet (intervall 63 420 till 88 310 mcg\*h/l [N = 49]). Medianvärdet för kumulativ AUC var 79 948 mcg\*h/l hos PSSI-patienterna (intervall 63 420 till 87 741 mcg\*h/l [n = 24]), 79 995 hos PSTJ-

patienterna (intervall 72 000 till 84 995 mcg\*h/l [n = 14]) och 79 299 mcg\*h/l hos TSTJ-patienterna (intervall 70 843 till 85 000 mcg\*h/l [n = 7]).

Hos patienterna från det integrerade säkerhetssetet som behandlades i de kliniska utvecklingsstudierna eller EAP (n = 39) behandlades 13 patienter (33,3 procent) med en regim av submyeloablative konditionering (SMAC), definierat som kumulativ mål-AUC på 67 200 mcg\*h/l. Tjugosex patienter (66,7 procent) behandlades med en regim av myeloablative konditionering (MAC), definierat som kumulativ mål-AUC på 85 000 mcg\*h/l.

För regimen SMAC-konditionering fick patienterna totalt 14 doser av busulfan (enligt patientens vikt), i form av en 2-timmars intravenös infusion var 6:e timme från dag -4 till dag -1. Busulfans plasmanivåer övervakades genom serier av farmakokinetisk provtagning och justerades med en måldos-AUC på 4 800 mcg\*h/l (intervall: 4 200 till 5 600 mcg\*h/l), vilket motsvarar en förväntad kumulativ AUC på 67 200 mcg\*h/l (intervall 58 800 till 78 400 mcg\*h/l). Den genomsnittliga, kumulativa AUC hos patienter som fick en SMAC-regim var högre än förväntat men förblev inom målintervall (medianvärde 70 843 mcg\*h/l, intervall 63 420 till 84 305 mcg\*h/l).

För MAC-konditioneringsregimen fick patienterna doser av busulfan baserade på kroppsytans area i enlighet med patientålder (80 mg/m<sup>2</sup>/dos om ≤ 1 år; 120 mg/m<sup>2</sup>/dos om > 1 år) för totalt 4 doser, administrerade i form av en 3-timmars intravenös infusion var 20:e till 24:e timme från dag -4 till dag -1. Busulfans plasmanivåer övervakades genom serier av farmakokinetisk provtagning och justerades med en kumulativ mål-AUC på 85 000 mcg\*h/l (intervall: 76 500 till 93 500 mcg\*h/l). Den genomsnittliga, kumulativa AUC hos patienter som fick en MAC-regim förblev inom målintervall (medianvärde 80 036 mcg\*h/l, intervall 78 000 till 88 310 mcg\*h/l).

Vid undergruppsanalyser av konditioneringsregimen, dvs. jämförelse mellan undergrupperna av patienter som fick MAC och SMAC-regimen, framgick inga tydliga skillnader i nivån av transducerad cellimplantation eller i ARSA-enzymaktivitet (i totala PBMC och benmärgsderiverade mononukleära blodkroppar). Vidare visades de två regimernas säkerhetsprofiler vara jämförbara.

Beslutet att använda MAC- eller SMAC-regimen för konditionering före behandling fattas av den behandlande läkaren själv, efter beaktande av patientens kliniska kännetecken såsom, men inte enbart, ålder, leverfunktion, prematuritet och trombofili. En helt myeloablative busulfanregim rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Under den kliniska utvecklingen krävdes profylax mot både venocklusiv sjukdom (VOD) och tillhörande komplikationer i form av endotelskador i enlighet med institutionspraxis med ursodeoxicholsyra eller defibrotid.

#### Administrering av Libmeldy

Alla patienter (N = 49) fick läkemedlet vid en mediancelldos (min, max) på 14,3 x 10<sup>6</sup> (4,2, 37,2) CD34<sup>+</sup>-celler/kg i form av en intravenös infusion.

#### Integrerade effektresultat hos MLD-patienter med formerna PSSI, PSTJ och TSTJ (N = 45)

##### *GMFM och ARSA-aktivitet hos PBMC*

I registreringsstudien av Libmeldy (studie 201222) var de koprimära effektmått följande:

- Grovmotorikmått (GMFM, Gross Motor Function Measure): En > 10 procent förbättring av den totala GMFM-poängen hos behandlade patienter, jämfört med GMFM-poängen i den åldersmatchade, obehandlade historiska MLD-kontrollpopulationen (dvs. TIGET-studie av naturlig sjukdomshistoria [NHx]), utvärderad år 2 efter behandling (se tabell 4), och

- ARSA-aktivitet: En signifikant ( $\geq 2$  SD) ökning av ARSA-restaktivitet jämfört med värden före behandling, uppmätt i perifera mononukleära blodkroppar (PBMC) år 2 efter behandling (se Farmakodynamisk effekt, figur 1 och tabell 5).

Data presenteras för dessa effektmått 2, 3 och 5 år efter behandlingen för den integrerade effektpopulationen ( $n = 45$ ) för PSSI-, PSTJ- och TSTJ-patienter. Hos tidigt debuterande MLD-patienter som behandlades före debuten av uppenbara symtom sågs en normal motorisk utveckling, stabilisering eller långsammare progression av nedsatt motorisk funktion uppmätt genom GMFM-totalpoäng (%) (se tabell 4).

Med hjälp av en ANCOVA-modell justerad för ålder vid GMFM-bedömning och behandling låg medeldifferensen mellan behandlade PSSI-patienter och åldersmatchade obehandlade SI-patienter från NHx-studien på 70,5 procent år 2, 82,5 procent år 3 och 81,7 procent år 5. Medeldifferensen mellan behandlade PSTJ-patienter och åldersmatchade obehandlade TJ-patienter låg på 45,4 procent år 2 och 49,9 procent år 3. Begränsade data var tillgängliga år 5 för PSTJ-patienter. Medeldifferensen mellan behandlade TSTJ-patienter och åldersmatchade obehandlade TJ-patienter var 41,3 procent år 2 och 43,8 procent år 3. Alla dessa behandlingsskillnader var statistiskt signifikanta till fördel för Libmeldy. Även om den inte var statistiskt signifikant noterades även en tydlig skillnad i GMFM-totalpoängen mellan behandlade TSTJ-patienter och åldersmatchade obehandlade TJ-patienter år 5 (31,4 procent;  $p = 0,176$ ).

**Tabell 4** GMFM-totalpoäng (%) år 2, år 3 och år 5 efter behandlingen hos PSSI-, PSTJ- och TSTJ-patienter jämfört med ålders- och sjukdomssubtypsmatchade data över naturlig sjukdomshistoria (integrerat effektset).

| År efter<br>behandlingen | Justerade genomsnittliga<br>GMFM-totalpoäng |                                     | Genomsnittlig behandlingsskillnad i<br>GMFM-totalpoäng mellan behandlade<br>patienter och åldersmatchade<br>obehandlade patienter med naturlig<br>sjukdomshistoria |
|--------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | Behandlade<br>patienter                     | Obehandlade<br>patienter med<br>NHx |                                                                                                                                                                    |
| PSSI                     |                                             |                                     |                                                                                                                                                                    |
| År 2 <sup>a</sup>        | 80,1 %<br>(n = 17)                          | 9,6 %<br>(n = 12)                   | 70,5 % (95 % KI: 62,7–78,2); p < 0,001                                                                                                                             |
| År 3                     | 86,4 %<br>(n = 19)                          | 4,0 %<br>(n = 9)                    | 82,5 % (95 % KI: 75,1–89,8); p < 0,001                                                                                                                             |
| År 5                     | 83,3 %<br>(n = 10)                          | 1,6 %<br>(n = 9)                    | 81,7 % (95 % KI: 62,9–100,0); p < 0,001                                                                                                                            |
| PSTJ                     |                                             |                                     |                                                                                                                                                                    |
| År 2 <sup>a</sup>        | 95,2 %<br>(n = 10)                          | 49,9 %<br>(n = 10)                  | 45,4 % (95 % KI: 21,9–68,8); p = 0,002                                                                                                                             |
| År 3                     | 95,4 %<br>(n = 10)                          | 45,5 %<br>(n = 11)                  | 49,9 % (95 % KI: 26,9–72,8); p < 0,001                                                                                                                             |
| År 5                     | NC<br>(n = 1)                               | NC<br>(n = 1)                       | NC                                                                                                                                                                 |
| TSTJ                     |                                             |                                     |                                                                                                                                                                    |
| År 2 <sup>a</sup>        | 75,9 %<br>(n = 5)                           | 34,6 %<br>(n = 11)                  | 41,3 % (95 % KI: 2,0–80,6); p = 0,041                                                                                                                              |
| År 3                     | 69,6 %<br>(n = 5)                           | 25,8 %<br>(n = 10)                  | 43,8 % (95 % KI: 4,1–83,5); p = 0,034                                                                                                                              |
| År 5                     | 44,9 %<br>(n = 3)                           | 13,6 %<br>(n = 7)                   | 31,4 % (95 % KI: -23,6–86,3); p = 0,176                                                                                                                            |

<sup>a</sup> Grovmotorikmättet två år efter behandling var ett koprimärt effektmått i den kliniska registreringsstudien. Obs! Analys av kovariansjustering för behandling och ålder. P-värdena härrör från ett tvåsidigt 5-procentshypotestest med nollhypotes på 10 procents skillnad.

KI: konfidensintervall; GMFM: grovmotorikmätt; NC: ej beräknat; NHx: naturlig sjukdomshistoria.

En statistiskt signifikant ökning av ARSA-aktiviteten i PBMC sågs efter behandling jämfört med baslinjenivåerna före behandling år 2 (46,2-faldig ökning; p < 0,001), år 3 (54,7-faldig ökning; p < 0,001) och år 5 (43,1-faldig ökning; p < 0,001) hos PSSI-patienterna. Hos PSTJ-patienterna sågs en statistiskt signifikant ökning av ARSA-aktiviteten i PBMC år 2 (13,4-faldig ökning; p < 0,001) och år 3 (26,5-faldig ökning; p < 0,001). Begränsade data fanns tillgängliga år 5 hos PSTJ-patienter. Hos TSTJ-patienterna sågs en statistiskt signifikant ökning i ARSA-aktiviteten i PBMC år 2 (4,7-faldig ökning; p = 0,033), år 3 (8,7-faldig ökning; p = 0,004) och år 5 (16,6-faldig ökning; p = 0,002) (se tabell 5).

**Tabell 5 ARSA-aktivitet uppmätt i PBMC (nmol/mg/h) vid baslinjen, år 2, år 3 och år 5 efter behandling av PSSI-, PSTJ- och TSTJ-patienter (integrerat effektset).**

|             | Justerat medelvärde för ARSA-aktivitet i PBMC |                                                  |                                                  |                                                 | Ökning från baslinje till år 2 <sup>a</sup> | Ökningsfaktor från baslinje till år 3       | Ökning från baslinje till år 5             |
|-------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
|             | Baslinje                                      | År 2                                             | År 3                                             | År 5                                            |                                             |                                             |                                            |
| <b>PSSI</b> | 25,9<br>(95 % KI: 15,1, 44,3)<br>(n = 21)     | 1 195,7<br>(95 % KI: 652,9, 2 189,7)<br>(n = 15) | 1 416,9<br>(95 % KI: 782,8, 2 564,3)<br>(n = 17) | 1 116,5<br>(95 % KI: 543,8, 2 292,5)<br>(n = 9) | 46,2<br>(95 % KI: 18,0, 118,5)<br>p < 0,001 | 54,7<br>(95 % KI: 26,9, 111,1)<br>p < 0,001 | 43,1<br>(95 % KI: 21,4, 86,7)<br>p < 0,001 |
| <b>PSTJ</b> | 27,5<br>(95 % KI: 15,5, 48,9)<br>(n = 11)     | 368,0<br>(95 % KI: 200,7, 675,0)<br>(n = 10)     | 730,6<br>(95 % KI: 400,4, 1 333,4)<br>(n = 9)    | NC<br>(n = 0)                                   | 13,4<br>(95 % KI: 5,8, 30,8)<br>p < 0,001   | 26,5<br>(95 % KI: 15,3, 46,1)<br>p < 0,001  | NC                                         |
| <b>TSTJ</b> | 26,2<br>(95 % KI: 10,9, 63,3)<br>(n = 5)      | 122,1<br>(95 % KI: 44,1, 338,0)<br>(n = 4)       | 227,6<br>(95 % KI: 94,3, 549,5)<br>(n = 5)       | 435,1<br>(95 % KI: 129,4, 1 463,3)<br>(n = 3)   | 4,7<br>(95 % KI: 1,2, 18,6)<br>p = 0,033    | 8,7<br>(95 % KI: 2,4, 31,6)<br>p = 0,004    | 16,6<br>(95 % KI: 3,6, 76,6)<br>p = 0,002  |

<sup>a</sup> Kvot av justerade medelvärden från en MMRM (Mixed Model Repeated Measures) av data på loggskalan, justerat för besök, baslinje, baslinje enligt besöksinteraktion, sjukdomssubtyp och sjukdomssubtyp enligt besöksinteraktion.

KI: konfidensintervall; NC: ej beräknat.

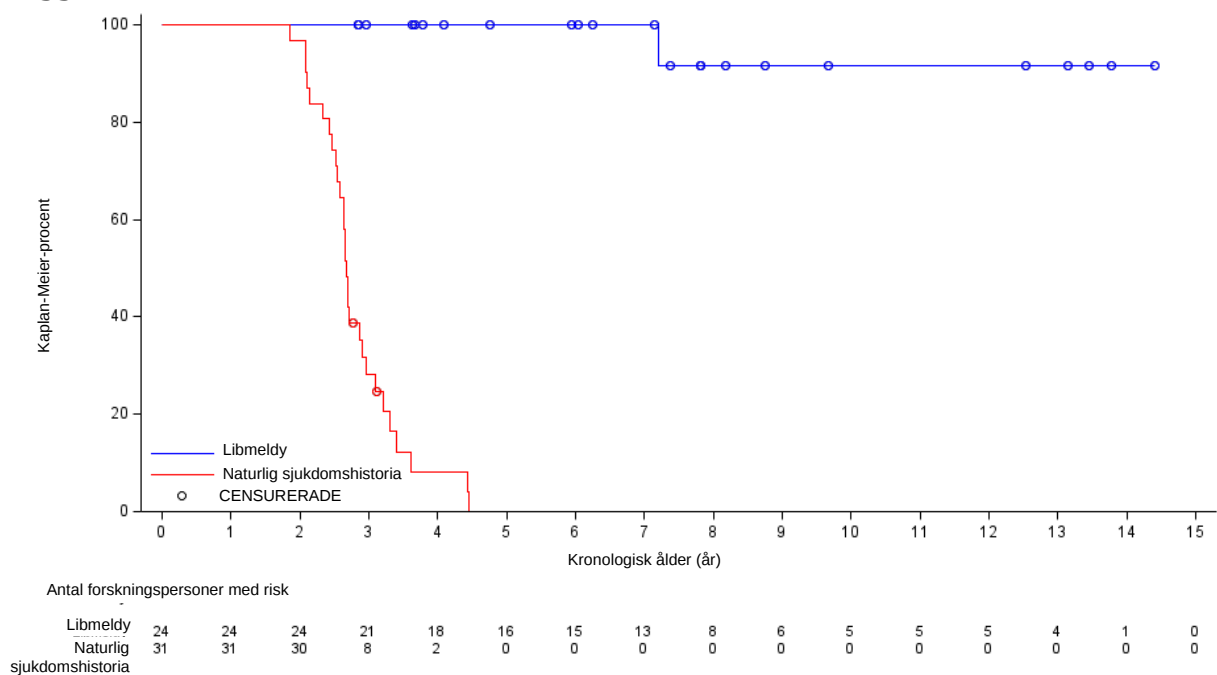
#### *Överlevnad utan svår motorisk nedsättning*

Försämring av grovmotorikfunktionen bedömdes också med hjälp av effektmåttet överlevnad utan svår motorisk nedsättning (intervall från födseln till det som inträffar först av första förekomsten av GMFC-MLD nivå 5 eller högre eller dödsfall) hos PSSI-, PSTJ- och TSTJ-patienterna i det integrerade effektsetet (N = 45).

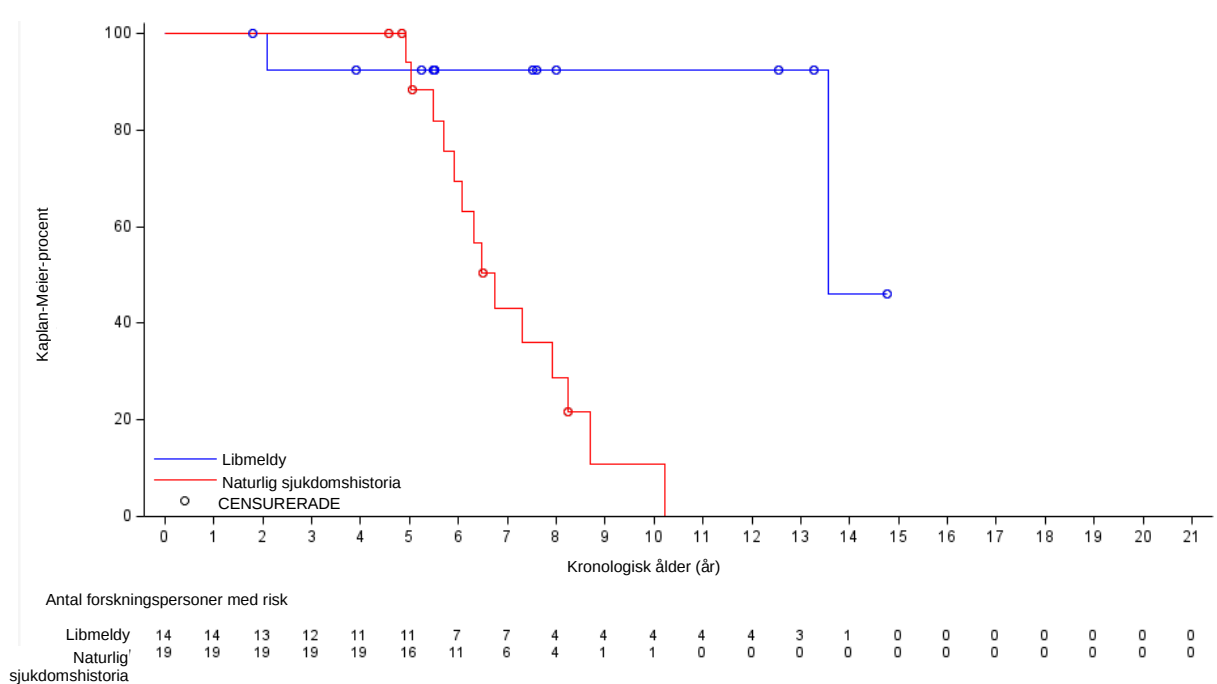
Risken för svår motorisk nedsättning (GMFC-MLD nivå  $\geq 5$ ) eller dödsfall minskade signifikant hos de behandlade PSSI-, PSTJ- och TSTJ-patienterna jämfört med MLD-subtypsmatchade NHx-patienter (icke-stratifierat log-rank-test p < 0,001 [PSSI], p = 0,001 [PSTJ], p < 0,001 [TSTJ]) (se figure 2).

**Figur 2: Kaplan-Meier-diagram över överlevnad utan svår motorisk nedsättning efter behandling hos behandlade PSSI-, PSTJ- och TSTJ-patienter**

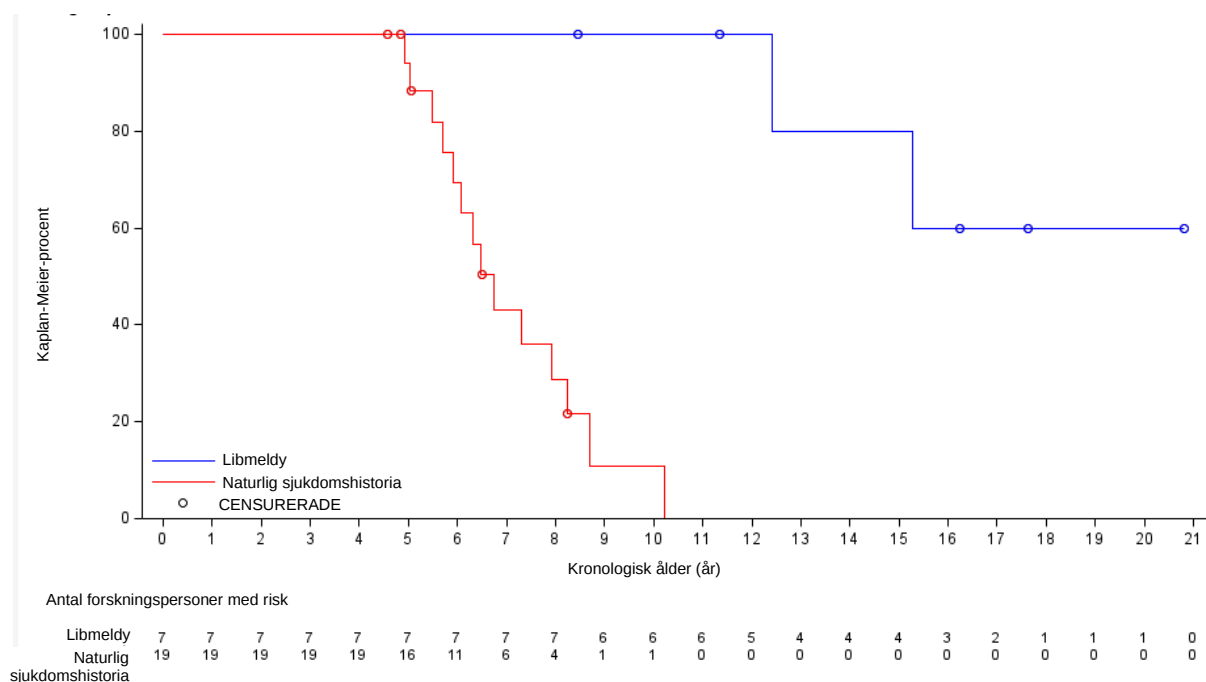
### PSSI



### PSTJ



## TSTJ



Överlevnad utan svår motorisk nedsättning definieras som intervallet från födseln till det som inträffar först av förlust av rörelseförmåga och förmåga att sitta utan stöd (GMFC-MKD nivå 5 eller högre) eller dödsfall oavsett anledning. Annars censurerades patienten vid datumet för den sista GMFC-MLD-bedömningen.

### Tillstånd

Tillståndet bedömdes i det integrerade effektsetet (N = 45) hos PSSI-, PSTJ- och TSTJ-patienter. Kognitiv förmåga definierades enligt följande: normal kognitiv förmåga, IQ-poäng  $\geq 85$ ; lätt nedsatt kognitiv förmåga, IQ-poäng  $\geq 70$  och  $< 85$ ; måttligt nedsatt kognitiv förmåga, IQ-poäng  $> 55$  och  $< 70$ ; svårt nedsatt kognitiv förmåga, IQ-poäng  $\leq 55$ . Kognitiv förmåga bedömdes regelbundet som performance-IQ (PIQ) och verbal IQ (VIQ).

För PSSI-gruppen finns data från 24 patienter under en mediantid på 4,3 år (intervall 0,9 till 13,2 år) efter behandling. Vid den sista tillgängliga uppföljningen av PIQ hade 17/24 patienter en poäng  $\geq 85$ , 5/24 patienter hade en poäng  $\geq 70$  och  $< 85$ , 1/24 patienter hade en poäng  $> 55$  och  $< 70$  och 1/24 patienter hade en poäng  $\leq 55$ . Vid den sista tillgängliga uppföljningen av VIQ hade 14/24 patienter en poäng  $\geq 85$ , 7/24 patienter hade en poäng  $\geq 70$  och  $< 85$  och 3/24 patienter hade en poäng  $> 55$  och  $< 70$ , vilket tyder på att majoriteten av de behandlade PSSI-patienterna hade en normal eller lätt nedsatt kognitiv förmåga. Obehandlade SI-patienter uppvisade svårt nedsatt kognitiv förmåga, hos de flesta patienterna på de lägsta nivåerna av kognitiv förmåga.

För PSTJ-gruppen finns data från 10 patienter under en mediantid på 3,5 år (intervall 1,9 till 9,2 år) efter behandling. Vid den sista tillgängliga uppföljningen av PIQ hade alla 10 patienter en poäng  $\geq 85$ . Vid den sista tillgängliga uppföljningen av VIQ hade 9/10 patienter en poäng  $\geq 85$  och 1/10 patienter hade en poäng  $\geq 70$  och  $< 85$ , vilket tyder på att majoriteten av de behandlade PSTJ-patienterna hade en normal eller lätt nedsatt kognitiv förmåga. För TSTJ-gruppen finns data från 5 patienter under en mediantid på 3,5 år (intervall 1,9 till 9,2 år) efter behandlingen. Vid den sista tillgängliga uppföljningen av PIQ hade 2/5 patienter en poäng  $\geq 85$  och 3/5 patienter hade en poäng  $\geq 70$  och  $< 85$ . Vid den sista tillgängliga uppföljningen av VIQ hade 1/5 patienter en poäng  $\geq 85$ , 2/5 patienter hade en poäng  $\geq 70$  och  $< 85$  och 2/5 patienter hade  $> 55$  och  $< 70$ , vilket tyder på att majoriteten av de behandlade TSTJ-patienterna hade en normal eller lätt nedsatt kognitiv förmåga. Obehandlade TJ-patienter uppvisade svårt nedsatt kognitiv förmåga, hos de flesta patienterna på de lägsta nivåerna av kognitiv förmåga.

## *Total överlevnad*

Risken för dödsfall minskade signifikant hos PSSI-patienter jämfört med SI-patienter med NHx (icke-stratifierat log-rank-test  $p < 0,001$ ). Inga behandlade PSSI-patienter har avlidit och 6 av 24 patienter nådde 10 års ålder. Som jämförelse har 20 av 31 SI-patienter med NHx (65 %) avlidit och medianåldern vid dödsfallet för SI-patienterna med NHx var 5,9 år (intervall 3,5 till 13,4 år).

Risken för dödsfall hos behandlade TJ-patienter (PSTJ och TSTJ) liknade risken för TJ-patienter med NHx (icke-stratifierat log-rank-test  $p = 0,976$  [PSTJ],  $p = 0,153$  [TSTJ]). Samtliga obehandlade TJ-patienter med NHx utvecklades till ett svårt försvagat tillstånd (se figur 2) medan TJ-patienterna som behandlades med Libmeldy bibehöll motorisk och kognitiv förmåga.

En av 14 (7 procent) PSTJ-patienter avled på grund av cerebral ischemisk infarkt som inte bedömdes vara relaterad till Libmeldy.

Värt att nämna är ytterligare två dödsfall på grund av sjukdomsprogress bland TJ-patienterna från registreringsstudien (studie 201222), som befann sig i fasen med snabb försämring av sjukdomen vid tidpunkten för behandling (se nästa avsnitt). Inget av de två dödsfallen bedömdes vara relaterat till behandling med Libmeldy.

## *Patienter med framskridna symtom som behandlades med Libmeldy under den kliniska utvecklingen (n = 4)*

En SI-patient och tre TJ-patienter som behandlades inom ramen för de kliniska studierna inkluderades inte i den integrerade effektpopulationen eftersom deras sjukdom var för fortskriden vid tidpunkten för behandlingen.

- SI-patienten upplevde debut av sjukdomsrelaterade symtom mellan screening och administrering av Libmeldy och ansågs vara symtomatisk vid tiden för behandling. Progressionen hos denna patient efter behandling var jämförbar med den hos obehandlade NHx-patienter både vad gäller kognitiv och motorisk förmåga.
- Tre symtomatiska TJ-patienter som hade passerat det tidiga symtomatiska stadiet och befann sig i fasen med snabb försämring av sjukdomen vid tidpunkten för behandling med Libmeldy uppvisade försämring av såväl motoriska som kognitiva funktioner jämförbart med vad som setts hos obehandlade NHx-patienter, och progression av sjukdomen ledde till att två av patienterna avled. Två av de tre patienterna uppvisade en försämring mellan screening- och baslinjebedömning (insättning av konditioneringsregim) och hade  $IQ < 85$  (82 och 58) vid baslinjen. Den tredje patienten hade progressiv motorisk nedsättning, nedsatt talförmåga och flera neurologiska abnormiteter vid tiden för behandling.

## Pediatrik population

Libmeldy har studerats hos spädbarn och barn med ett åldersspann mellan 0,6 och 11,6 år vid tiden för behandling.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat uppskov för kravet att skicka in studieresultat för Libmeldy för den sent juvenila gruppen av den pediatrika populationen med metakromatisk leukodystrofi (dvs. MLD-patienter i åldern mellan 7 och under 17 år vid sjukdomsdebuten) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Libmeldy är en genterapiprodukt bestående av autologa celler som har genetiskt modifierats *ex vivo*. Libmeldys egenskaper är sådana att konventionella studier om farmakokinetik, upptag, metabolism och eliminering inte kan tillämpas. Libmeldys och dottercellernas biodistribution studerades ändå, och evidens för biodistribution till hematopoetiska vävnader och sjukdomens målorgan (inräknat hjärnan) observerades.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Libmeldys egenskaper är sådana att toxikologisk standardbedömning inte kunde tillämpas, och konventionella studier av mutagenitet, karcinogenitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet har inte utförts.

Libmeldys farmakologi, toxikologi och genotoxicitet utvärderades *in vitro* och *in vivo*. Analys av integrationsställe (ISA) av Lin-benmärgsceller från möss och humana CD34<sup>+</sup>-celler som transducerats med ARSA LVV utfördes före och efter transplantation in i möss och uppvisade ingen berikning för införande i eller nära cancerrelaterade gener, eller klonal dominans. En lentiviral prototypvektor relaterad till ARSA LVV framkallade ingen *in vitro*-transformation och ihållande tillväxt av transducerade mus-Lin-benmärgsceller av vildtyp på grund av insertionstransformation. Lin-benmärgsceller från Cdkn2a<sup>-/-</sup>-möss, en stam benägen att utveckla cancer utlöst av gamma-retroviral insertionsmutagenes, transducerad med samma lentivirala prototypvektor, uppvisade ingen genotoxisk potential efter transplantation till vildtypsmöss.

Studier av toxicitet och onkogenes (tumörframkallande egenskap) genomfördes på musmodellen av MLD. Inga tecken på toxicitet på grund av överuttryck av ARSA och ingen onormal eller elakartad tillväxt av transplanterade celler eller hematopoetiska tumörer relaterade till insättningen av ARSA LVV observerades. Överuttryck av ARSA i humana HSPC och i ARSA Tg-möss försämrade inte aktiveringen av andra sulfataser beroende av sulfatasaktivatorn SUMF-1, påverkade inte transducerade cellers spridnings- och differentieringsförmåga och inducerade ingen toxicitet eller funktionell nedsättning i ARSA Tg-möss.

Ytterligare studier med humana CD34<sup>+</sup>-celler som transducerats med ARSA LVV administrerade till immundefekta, myeloablaterade möss påvisade ingen toxicitet, vektormobilisering eller närliggande transduktion av manliga könskörtlar.

Vid molekylär övervakning upptäcktes inga replikationskompetenta lentivirus (RCL).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dimetylsulfoxid  
Natriumklorid  
Humanalbumin

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

6 månader.

Efter upptining: högst 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C).

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara infusionspåsen/-påsarerna i metallbehållaren/-behållarna.

Libmeldy måste förvaras i gasfasen av flytande kväve (< -130 °C) och måste förbli fruset tills patienten är redo för behandling för att tillse att det finns viabla celler som kan administreras till patienten. Upptinat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml infusionspåse/-påsar av etenvinylacetat (EVA) med två tillgängliga portar, förpackade i en EVA-skyddspåse placerad inuti en metallbehållare.

Libmeldy levereras från tillverkningsanläggningen till infusionskliniken i en kryobehållare som kan innehålla flera metallbehållare avsedda för en enda patient. Varje metallbehållare innehåller en infusionspåse med Libmeldy.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

- Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Libmeldy måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.
- Libmeldy måste alltid hålla < -130 °C, tills påsens innehåll tinas för infusion.

### Beräkning av dosen som ska administreras

- I enlighet med doseringsinformationen i avsnitt 4.2 ska den dos som ska infunderas och det antal infusionspåsar som ska användas beräknas utifrån det totala antalet levererade CD34<sup>+</sup>-celler, som anges i satsinformationsbladet (dvs. ”levererad dos”, beräknad utifrån patientens vikt vid tiden för cellskörd). Dosen av Libmeldy för administrering ska även beräknas utifrån patientens vikt vid tiden för behandling och det faktum att alla använda påsar ska administreras i sin helhet.

### Förberedelse före administrering

- En patient kan ha flera infusionspåsar. Varje infusionspåse tillhandahålls inuti en skyddspåse, som ligger i en metallbehållare.
- Infusionspåsen/-påsar i skyddspåse ska förvaras inuti metallbehållaren/-behållarna i flytande kväves ångfas vid < -130 °C tills läkemedlet är klart för upptining och infusion.
- Kontrollera att alla infusionspåsar finns och bekräfta att utgångsdatumet inte har passerat för varje infusionspåse med hjälp av det medföljande satsinformationsbladet.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning ska finnas för spolning av slangen före infusionen, och för att spola infusionspåsen och slangen efter infusionen.

### Kontroll före upptining

- Ta inte ut metallbehållaren ur kryoförvaringen och tina inte Libmeldy förrän patienten är redo för infusion. Tiden för upptining av infusionspåsen/-påsar som innehåller Libmeldy och infusionen bör samordnas. Bekräfta infusionstiden i förväg och justera starttiden för upptining så att behandlingen är tillgänglig för infusion när patienten är redo.
- Öppna metallbehållaren och inspektera skyddspåsen och infusionspåsen avseende eventuella skador före upptiningen. Om en infusionspåse är skadad ska lokala riktlinjer följas för hantering av avfall av material med ursprung från människa och Orchard Therapeutics ska omedelbart kontaktas.
- Innan Libmeldy tinas upp ska det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med personuppgifterna som anges på förpackningens etiketter och i det medföljande satsinformationsbladet. Libmeldy är endast avsett för autolog användning. Du ska inte tina upp eller infundera Libmeldy om informationen på den patientspecifika etiketten på infusionspåsen inte överensstämmer med den avsedda patienten.

## Upptining

- Efter att du försiktigt tagit ut infusionspåsen ur metallbehållaren ska infusionspåsen tinas i sin förseglade skyddspåse vid 37 °C i en apparat för kontrollerad upptining tills ingen is längre syns i infusionspåsen.
- Efter slutförd upptining ska påsen omedelbart tas ut ur upptiningsapparaten.
- Öppna skyddspåsen försiktigt för att ta ut infusionspåsen, som ska förvaras vid rumstemperatur (20 °C–25 °C) fram till infusionen.
- Massera påsen försiktigt för att resuspendera cellerna. Infusionspåsens innehåll ska inspekteras avseende alla kvarvarande synliga, hopklumpade celler. Små klumpar av cellmaterial bör upplösas genom försiktig manuell blandning. Skaka inte påsen.
- Infusionspåsen ska inte tvättas, centrifugeras, provtas och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion.
- Libmeldy ska inte bestrålas eftersom bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.
- Om mer än en infusionspåse tillhandahålls för patientens behandlingsdos ska nästa påse först tinas upp efter att innehållet i den föregående påsen fullständigt infunderats.

## Administrering

- Libmeldy ska ges som en intravenös infusion via en central venkateter, enligt sedvanlig procedur för administrering av cellterapeutiska produkter.
- Det rekommenderade administreringssetet består av ett blodtransfusionsset utrustat med ett filter på 200 µm.
- Varje påse ska infunderas genom gravitation inom 2 timmar efter upptining, inräknat alla avbrott under infusionen, för att bibehålla läkemedlets maximala viabilitet.
- Den högsta infusionshastigheten är 5 ml/kg/h, och innehållet i varje påse ska infunderas inom cirka 30 minuter.
- Om det behövs mer än en påse Libmeldy bör endast en påse läkemedel infunderas per timme.
- Patienter som inte tidigare exponerats för DMSO ska noga observeras. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syremättnad) samt uppkomsten av alla symtom ska övervakas innan infusionen startas, under infusionen och efter infusionen av varje påse Libmeldy i enlighet med sjukvårdens riktlinjer.
- Vid slutet av infusionen ska allt Libmeldy som finns kvar i infusionspåsen och alla tillhörande slangar spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas till patienten. Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt.

## Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

- Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Libmeldy måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

## Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

- Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Libmeldy (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1493/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 december 2020

Datum för den senaste förnyelsen: 21 november 2025

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings-satsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Libmeldy lanseras i varje enskild medlemsstat kommer innehavaren av godkännande för försäljning att komma överens om utbildningsprogrammets och det kontrollerade distributionsprogrammets innehåll och format med den nationella behöriga myndigheten. Utbildningsprogrammet och det kontrollerade distributionsprogrammet har som syfte att tillhandahålla information om säker användning av Libmeldy.

I varje medlemsstat där Libmeldy marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning se till att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, lämna ut och/eller använda Libmeldy har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket för patienter.

**Utbildningsmaterialet för läkare** bör innehålla:

- Produktresumén
- Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal
- Vägledningen för hantering och administreringssätt

- **Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande centrala delar:

- Varning för att behandling med Libmeldy kan medföra en teoretisk risk för insertiononkogenes, som eventuellt kan leda till utveckling av malignitet. Alla patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på onkogen transformation, leukemi eller lymfom. De måste informeras om symtom och tecken på leukemi eller lymfom och omedelbart söka läkare om de utvecklar något av symtomen.
- Varning om fördröjd infästning av trombocytimplantat och vägledning om dess hantering
- Varning om uppkomsten av anti-ARSA-antikroppar och vägledning om deras hantering
- Varning om den potentiella risken för utebliven implantation och nödvändigheten att kontrollera patienter
- Information om att behandlingen med Libmeldy ska genomföras innan sjukdomen övergår i den fas där den snabbt försämras
- Information om LongTERM-MLD-studien och vad den kommer att medföra
- Rekommendation om de viktiga frågor som ska diskuteras med patienterna och/eller vårdgivarna om Libmeldy:
  - Potentiella risker av en behandling med Libmeldy
  - Tecken på eventuell malignitet såsom leukemi/lymfom och vilken åtgärd som ska vidtas
  - Innehållet i vägledningen för patienten och föräldern/vårdgivaren
  - Nödvändigheten att bära med sig ett patientinformationskort och visa upp det för all hälso- och sjukvårdspersonal
  - Vikten av regelbunden övervakning och långvarig uppföljning.
- Tillhandahållande av kontaktuppgifter för att rapportera alla misstänkta biverkningar och för att föra in det enskilda läkemedlets partinummer som står i patientinformationskortet.

- **Vägledningen för hantering och administreringssätt för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande centrala delar:

- Vägledning om att Libmeldy måste ges på en specialklinik med erfarenhet av hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)
- Instruktioner om försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av Libmeldy
- Instruktioner om hur man tar emot och förvarar Libmeldy
- Instruktioner om att kontrollera Libmeldy före administreringen
- Instruktioner om upptiningen av Libmeldy

- Tillhandahållande av kontaktuppgifter för att rapportera alla misstänkta biverkningar och för att föra in det enskilda läkemedlets partinummer som står i patientinformationskortet.

**Informationspaketet för patienter** bör innehålla:

- Bipacksedeln
  - Vägledning för patienten och föräldern/vårdgivaren
  - Patientinformationskortet.
- **Vägledningen för patienten och föräldern/vårdgivaren** ska innehålla följande centrala meddelanden:
    - Varning om att kontrollera patienten avseende symtom på leukemi eller lymfom och att omedelbart kontakta specialistläkaren vid eventuella symtom på grund av en liten risk för att patienter kan utveckla leukemi eller lymfom. Specialistläkaren kommer att kontrollera patientens blod efter eventuella tecken på leukemi eller lymfom under de årliga rutinkontrollerna, som fortsätter efter behandlingen.
    - Vägledning om att patienten eller deras förälder/vårdgivare måste bära med sig patientinformationskortet för att informera all behandlande hälso- och sjukvårdspersonal om att barnet har behandlats med Libmeldy.
    - Vägledning om vikten av regelbunden övervakning och om att rapportera alla symtom eller farhågor till specialistläkaren som behandlar barnet.
    - Information om LongTERM-MLD-studien och syftet med studien.
    - Tillhandahållande av kontaktuppgifter för att rapportera eventuella biverkningar eller symtom hos patienten och vad ett läkemedel som är föremål för utökad övervakning (▼) innebär.
  - **Patientinformationskortet** ska innehålla följande centrala meddelanden:
    - Yttrande om att patienten har behandlats med Libmeldy, med läkemedlets partinummer och behandlingsdatum för att säkerställa spårbarheten i enlighet med "Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products" (EMA/149995/2008).
    - Den behandlande läkarens kontaktuppgifter.
    - Information om risken för falskt positiva svar från vissa kommersiella hivtester på grund av Libmeldy.
    - Yttrande om att patienten har behandlats med genterapi och inte bör ge blod, organ, vävnader eller celler.
    - Närmare uppgifter om rapporteringen av biverkningar och att Libmeldy är föremål för utökad övervakning▼.
    - Kontaktuppgifter där hälso- och sjukvårdspersonal kan få ytterligare information.

I varje medlemsstat där Libmeldy marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att det har införts ett system för att kontrollera dess distribution bortom den kontrollnivå som garanteras genom rutinmässiga riskminimeringsåtgärder. Följande krav måste vara uppfyllda innan produkten förskrivs, tillverkas, lämnas ut och används:

Libmeldy finns bara tillgängligt genom specialkliniker som bemyndigats av innehavaren av godkännande för försäljning för att patientens celler och det tillverkade läkemedlet ska kunna spåras mellan det behandlande sjukhuset och tillverkningsanläggningen. Specialklinikerna kommer i tillämpliga fall att väljas i samarbete med nationella hälsomyndigheter. Hälso- och sjukvårdspersonalen kommer att genomgå utbildning i utbildningsmaterialet för läkare som del av klinikens kvalificeringsprocess.

•**Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

| Beskrivning                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Förfallodag                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| För att närmare beskriva Libmeldys långvariga effekt och säkerhet för barn med sent infantila eller tidigt juvenila former av MLD ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten av en prospektiv studie baserad på data från ett register, i enlighet med ett avtalat protokoll. | Interimsrapporter ska lämnas in i enlighet med riskhanteringsplanen<br><br>Slutlig studierapport:<br>Mars 2046 |

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**METALLBEHÅLLARE OCH SKYDDSPÅSE**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Libmeldy 2–10 x 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvätska, dispersion  
atidarsagene autotemcel (CD34<sup>+</sup>-celler)

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

En autolog CD34<sup>+</sup>-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som uttrycker den humana arylsulfatas A-genen (ARSA). Detta läkemedel innehåller celler med ursprung från människa.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även dimetylsulfoxid, humanalbumin och natriumklorid.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Infusionsvätska, dispersion

10–20 ml per infusionspåse

Se satsinformationsbladet för antalet infusionspåsar och CD34<sup>+</sup>-celler per påse för denna patient.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Endast för autolog användning.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Hållbarhet efter upptining: 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C)

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras och transporteras fryst (< -130 °C). Förvara infusionspåsen i metallbehållaren tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Ta inte bort skyddspåsens försegling förrän läkemedlet tinats upp. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel innehåller blodceller från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1493/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER**

Förnamn:  
Efternamn:  
Patientens födelsedatum:  
DIN:  
COI-id:  
Lot:  
Påsens id:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INFUSIONSPÅSE**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Libmeldy 2–10 x 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvätska, dispersion  
atidarsagene autotemcel (CD34<sup>+</sup>-celler)  
Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER**

Förnamn:  
Efternamn:  
Patientens födelsedatum:  
DIN:  
COI-id:  
Lot:  
Påsens id:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10–20 ml celldispersion per påse.

Se satsinformationsbladet för antalet infusionspåsar och CD34<sup>+</sup>-celler per påse för denna patient.

**6. ÖVRIGT**

Endast för autolog användning.

**UPPGIFTER SOM SKA STÅ PÅ INFORMATIONSBLADET OM  
TILLVERKNINGSSATSEN SOM MEDFÖLJER VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvätska, dispersion

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

En autolog CD34<sup>+</sup>-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som uttrycker den humana arylsulfatas A-genen (ARSA).

**3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET, OCH DOS AV  
LÄKEMEDLET**

INFORMATION OM LEVERERAD(E) PARTI/PARTIER

Följande parti/partier ingår i leveransen:

| Satsnummer | Påsens ID | Volym av<br>infusionsvätska,<br>dispersion (ml) | Styrka<br>(x 10 <sup>6</sup> celler/ml) | Totalt antal<br>CD34 <sup>+</sup> -celler<br>(x 10 <sup>6</sup> ) | Utgångsdatum<br>(DD-MMM-ÅÅÅÅ) |
|------------|-----------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|            |           |                                                 |                                         |                                                                   |                               |
|            |           |                                                 |                                         |                                                                   |                               |
|            |           |                                                 |                                         |                                                                   |                               |
|            |           |                                                 |                                         |                                                                   |                               |
|            |           |                                                 |                                         |                                                                   |                               |
|            |           |                                                 |                                         |                                                                   |                               |
|            |           |                                                 |                                         |                                                                   |                               |
|            |           |                                                 |                                         |                                                                   |                               |

Totalt antal påsar:

Totalt antal CD34<sup>+</sup>-celler (x 10<sup>6</sup>):

Den **levererade dosen** (beräknad utifrån patientens vikt vid tiden för cellskörd) är:

\_\_\_\_\_ x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-celler/kg.

Den lägsta rekommenderade dosen av Libmeldy för administrering är 3 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-celler/kg. I kliniska studier har doser på upp till 30 x 10<sup>6</sup> CD34-celler/kg administrerats.

Den **dos som ska infunderas** ska fastställas av den behandlande läkaren utifrån antalet levererade CD34<sup>+</sup>-celler, patientens vikt vid tiden för behandling och det faktum att alla påsar som ges ska administreras i sin helhet.

**4. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

## **5. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

SPARA DETTA DOKUMENT OCH HA DET TILLGÄNGLIGT UNDER FÖRBEREDELSEN FÖR ADMINISTRERING AV LIBMELDY.

Endast för autolog användning.

## **6. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

### **INSTRUKTIONER FÖR FÖRVARING OCH ANVÄNDNING**

Förvaras och transporteras fryst (< -130 °C). Förvara infusionspåsen i metallbehållaren tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Ta inte bort skyddspåsens försegling förrän läkemedlet tinats upp. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

Hållbarhet: 6 månader vid < -130 °C. Hållbarhet efter upptining: 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C).

## **7. UTGÅNGSDATUM OCH ANNAN INFORMATION OM TILLVERKNINGSSATSERNA**

Information finns i tabellen i avsnitt 3 ovan.

## **8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel innehåller blodceller från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

## **9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER**

SEC:

Förnamn:

Efternamn:

Patientens födelsedatum :

Vikt vid första insamling (kg):

DIN:

COI-id:

Information avseende tillverkningsnummer och påsens id finns i tabellen i avsnitt 3 ovan.

## **10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING</b> |
|--------------------------------------------------|

EU/1/20/1493/001

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten eller vårdgivaren**

### **Libmeldy 2–10 × 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvätska, dispersion atidarsagene autotemcel (CD34<sup>+</sup>-celler)**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till ditt barns läkare eller sjuksköterska.
- Ditt barns läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig ett patientinformationskort. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.
- Visa alltid patientinformationskortet för läkaren eller sjuksköterskan när ditt barn träffar dem eller om ditt barn kommer till sjukhuset.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Libmeldy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn får Libmeldy
3. Hur Libmeldy ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Libmeldy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Libmeldy är och vad det används för**

##### **Vad Libmeldy är**

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) är en typ av läkemedel som kallas **genterapi**. Det framställs särskilt för ditt barn, från ditt barns egna blodkroppar.

##### **Vad Libmeldy används för**

Libmeldy används för att behandla ett svårt tillstånd som kallas metakromatisk leukodystrofi (MLD)

- hos barn med ”seninfantil” eller ”tidig juvenil” form av sjukdomen som ännu inte utvecklat några tecken eller symtom,
- hos barn med ”tidig juvenil” form av sjukdomen som har börjat utveckla symtom men vars symtom ännu inte försämras snabbt.

Personer som har MLD har ett fel i den gen som framställer ett enzym som kallas arylsulfatas A (ARSA). Detta leder till att ämnen som kallas *sulfatider* ansamlas i hjärnan och nervsystemet, vilket medför skador på nervsystemet. Detta gör att fysiska färdigheter och senare den mentala förmågan stegvis går förlorad, och att personen slutligen dör.

##### **Hur verkar Libmeldy?**

Celler som kallas *stamceller* samlas in från ditt barns blod. Dessa förändras sedan i ett labb genom att en fungerande gen förs in för att framställa ARSA. När ditt barn får Libmeldy, som består av dessa modifierade celler, kommer cellerna att börja framställa ARSA för att bryta ned sulfatiderna i nervcellerna och i andra celler i ditt barns kropp. Detta förväntas göra att sjukdomen utvecklas långsammare och att ditt barns livskvalitet förbättras.

Libmeldy ges genom dropp (*infusion*) i en ven (*intravenöst*). Mer information om vad som sker före och under behandlingen finns i avsnitt 3, *Hur Libmeldy ges*.

Prata med barnets läkare om du har några frågor om hur Libmeldy verkar eller varför detta läkemedel har förskrivits till ditt barn.

## **2. Vad du behöver veta innan ditt barn får Libmeldy**

### **Ditt barn ska inte ges Libmeldy**

- om ditt barn är allergiskt mot atidarsagene autotemcel eller något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Be din läkare om råd om du tror att ditt barn kan vara allergiskt.
- om ditt barn tidigare fått genterapi framställd av hans/hennes blodstamceller,
- om ditt barn är allergiskt mot – eller om läkaren tror att han/hon skulle få oacceptabla biverkningar av – något innehållsämne i de läkemedel ditt barn kommer att få före behandlingen med Libmeldy (se avsnitt 3).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan ditt barn ges Libmeldy.

- Information om cellbaserade läkemedel, såsom Libmeldy, måste sparas i 30 år på sjukhuset. Information om barnets namn och numret på den tillverkningssats av Libmeldy som barnet fått kommer att sparas.
- Libmeldy framställs från ditt barns egna stamceller och ska bara ges till ditt barn.

### *Inför behandling med Libmeldy*

- Läkaren kommer att göra en utvärdering av ditt barn för att bekräfta att han/hon har MLD och för att bedöma symtom och effekter av sjukdomen innan beslut fattas om att använda Libmeldy. Ditt barn kanske inte visar några fysiska tecken på sjukdomen vid tiden för den första utvärderingen. Om ditt barns MLD har utvecklats och försämrats innan behandlingen inleds kan läkaren bedöma att barnets sjukdom snabbt försämrats. I så fall kan det vara så att ditt barn inte får någon nytta av behandlingen, och läkaren kan besluta att inte ge Libmeldy.
- Centrala venkatetrar är tunna, böjliga slangar som en läkare för in i en stor ven för att nå ditt barns blodflöde. Riskerna med dessa katetrar är infektioner och bildning av blodproppar. Läkaren och sjuksköterskan kommer att noga följa ditt barn för att se om det uppstår några komplikationer med den centrala venkatetern.
- Libmeldy testas för att kontrollera att det är fritt från smittämnen innan det ges till ditt barn. Det finns en liten infektionsrisk. Ditt barns läkare och sjuksköterskor kommer att kontrollera ditt barn under hela infusionen för att kontrollera tecken på infektion och behandla ditt barn vid behov.
- Läkaren kommer att kontrollera ditt barns sköldkörtel. Sköldkörteln sitter i halsen och framställer hormoner som är viktiga för att kroppen ska fungera normalt. Sköldkörteln kommer vid behov också att kontrolleras efter behandlingen.

### *Efter behandling med Libmeldy*

- Efter behandlingen kan man be ditt barn att delta i en **uppföljningsstudie** i upp till 15 år som utförs för att bättre förstå de långvariga effekterna av Libmeldy.

- Om ditt barn behöver en blodtransfusion inom de första 3 månaderna efter att han/hon fått Libmeldy ska blodprodukterna bestrålas. Detta innebär att man minskar antalet vita blodkroppar, s.k. lymfocyter, för att minimera risken för en reaktion mot transfusionen. Läkaren kommer att kontrollera ditt barn avseende eventuella reaktioner på transfusionen.
- Ditt barns blodkroppantal kommer att vara lågt under en tid efter behandling med Libmeldy. Detta påverkar de infektionsbekämpande blodkropparna som kallas neutrofiler, som kan mätas genom ett vanligt blodprov. Om ditt barns neutrofilantal fortsätter att vara lågt efter 60 dagar innebär det att de nya stamcellerna inte fäster. I så fall kan ditt barns läkare besluta att föra tillbaka de tidigare insamlade reservcellerna till ditt barn (se avsnitt 3). Den fungerande ARSA-genen finns inte i dessa reservceller, och de kommer inte att producera ARSA-enzymet.
- Efter att ditt barn har fått konditioneringsläkemedlet kan han/hon ha ett sänkt antal blodplättar i blodet. Detta betyder att ditt barns blod kanske inte kan levra sig normalt och att det finns en risk för att barnet lättare blöder en tid efter behandlingen. Läkaren kommer att kontrollera ditt barns blodplättar genom vanliga blodprov och behandla ditt barn vid behov. I detta kan ingå en transfusion av blodplättar för att hjälpa till att höja antalet blodplättar.
- Metabolisk acidosis kan uppstå. Det är ett tillstånd där nivån av syra i blodet stiger. Det kan finnas många orsaker till detta, och tillståndet är vanligare hos patienter med MLD. I symtomen på metabolisk acidosis ingår andfåddhet, snabb andning, illamående och kräkningar. Läkaren kommer att övervaka ditt barn avseende tecken och symtom på metabolisk acidosis.
- Att föra in en ny gen i stamcellerna skulle teoretiskt sett kunna orsaka blodcancer (leukemi och lymfom). Efter behandlingen kommer läkaren att kontrollera ditt barn för att upptäcka eventuella tecken på leukemi eller lymfom.
- Under de kliniska studierna utvecklade vissa patienter antikroppar mot ARSA-enzymet, s.k. anti-ARSA-antikroppar (se biverkningar av Libmeldy i avsnitt 4). Dessa försvann av sig själva eller efter behandling med lämpliga läkemedel. Läkaren kommer att kontrollera ditt barns blod avseende anti-ARSA-antikroppar och behandla vid behov.
- Efter att ditt barn har fått Libmeldy kommer han/hon att övervakas genom regelbundna blodprov. Detta kan innefatta mätning av antikroppar, s.k. immunglobuliner, i barnets blod. Om deras nivå är låg kan ditt barn behöva behandling för att ersätta dessa immunglobuliner. Ditt barns läkare kommer vid behov att diskutera detta med dig.
- Libmeldy tillverkas med hjälp av delar av hiv-virus, som har ändrats så att det inte kan orsaka en infektion. Det ändrade viruset används för att föra in ARSA-genen i ditt barns stamceller. Även om ditt barn inte kan få hiv av detta läkemedel, så kommer Libmeldy i ditt barns blod att orsaka ett falskt positivt hivtestresultat med vissa tester (s.k. PCR-baserade tester) som känner igen en del av hiv-viruset som används för att framställa Libmeldy. Kontakta ditt barns läkare eller sjuksköterska om ditt barn testats positivt för hiv efter behandling med Libmeldy.
- Efter behandling med Libmeldy kommer inte ditt barn att kunna donera blod, organ, vävnader eller celler. Anledningen är att Libmeldy är en genterapiprodukt.

### **Innan ditt barn får Libmeldy kommer läkaren att**

- kontrollera ditt barns lungor, hjärta, njurar, lever och blodtryck,
- leta efter tecken på infektion; infektioner kommer att behandlas innan ditt barn får Libmeldy,
- kontrollera om ditt barn har infektion med hepatit B, hepatit C, humant T-lymfotropt virus (HTLV), hiv eller mykoplasma,
- ta reda på om ditt barn har vaccinerats de senaste 6 veckorna eller om en vaccination är inplanerad för de närmaste månaderna.

## När behandling med Libmeldy inte kan slutföras

Innan ditt barn får Libmeldy kommer det att ges ett konditioneringsläkemedel för att slå ut celler i benmärgen.

Om Libmeldy inte kan ges efter att ditt barn fått konditioneringsläkemedlet, eller om de modifierade stamcellerna inte fäster i ditt barns kropp kan läkaren besluta att föra tillbaka de tidigare insamlade reservcellerna till ditt barn genom infusion (se även avsnitt 3, *Hur Libmeldy ges*). Den fungerande, tillförda ARSA-genen finns inte i reservcellerna, som inte kommer att producera ARSA-enzymet. För att få mer information bör du kontakta ditt barns läkare.

## Andra läkemedel och Libmeldy

**Tala om för läkare** om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Ditt barn ska inte ta några **läkemedel för hivinfektion** från minst en månad innan ditt barn får mobiliseringsläkemedlen, till minst 7 dagar efter infusionen med Libmeldy (se även avsnitt 3, *Hur Libmeldy ges*).
- Ditt barn får inte ges vacciner som kallas **levande vacciner** under 6 veckor innan ditt barn får mobiliseringsläkemedlet för att förbereda behandling med Libmeldy, eller efter behandlingen under den tid ditt barns immunsystem (kroppens försvar) håller på att återhämta sig.

## Libmeldy innehåller natrium och dimetylsulfoxid (DMSO)

Detta läkemedel innehåller 35–560 mg natrium (huvudingrediens i kok-/bordssalt) i varje dos. Detta motsvarar 2–28 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

Om ditt barn inte tidigare kommit i kontakt med DMSO (ett ämne som används för att förvara frysta celler) bör läkaren eller sjuksköterskan noga följa ditt barn avseende reaktioner under och efter infusionen av varje påse.

## 3. Hur Libmeldy ges

Libmeldy ges alltid till ditt barn av en läkare på en specialistklinik och ges endast en gång.

| När                                             | Vad händer                                                                    | Varför                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cirka 2 månader före infusionen med Libmeldy    | Mobiliseringsläkemedel ges                                                    | För att förflytta blodstamcellerna från ditt barns benmärg ut i blodomloppet.                                                                          |
| Cirka 2 månader före infusionen med Libmeldy    | Blod samlas in                                                                | För att framställa Libmeldy och vid behov fungera som reservceller.                                                                                    |
| 5 dagar före infusionen med Libmeldy            | Ett konditioneringsläkemedel ges under 3–4 dagar på sjukhus                   | För att förbereda ditt barns benmärg för behandling genom att slå ut celler i benmärgen så att de kan ersättas med de modifierade cellerna i Libmeldy. |
| 15 till 30 minuter före infusionen med Libmeldy | Ett läkemedel som kallas antihistamin kan ges                                 | För att förebygga att en allergisk reaktion mot infusionen uppstår.                                                                                    |
| Inledning av behandling med Libmeldy            | Libmeldy ges genom dropp (infusion) i en ven. Detta kommer att utföras på ett | För att tillföra stamceller som innehåller ARSA-genen till ditt barns benmärg.                                                                         |

|                               |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | sjukhus och tar omkring 30 minuter för varje infusionspåse. Antalet påsar kommer att variera efter patienten. |                                                                                                                                                                                                              |
| Efter behandling med Libmeldy | Ditt barn kommer att stanna kvar på sjukhuset i cirka 4–12 veckor                                             | För att ditt barn ska återhämta sig och övervakas för att se om behandlingen verkar och för att åtgärda eventuella biverkningar som uppstår tills läkaren beslutar att ditt barn tryggt kan lämna sjukhuset. |

### Andra läkemedel ditt barn får före Libmeldy

Ditt barn kan komma att få läkemedel som kallas **mobiliseringsläkemedel** och **konditioneringsläkemedel** (se avsnitt 4 för mer information om eventuella biverkningar av dessa läkemedel).

Eftersom Libmeldy framställs från ditt barns egna stamceller kommer ditt barns blod att tas från en ven och samlas in för att förbereda läkemedlet cirka 2 månader före behandlingen.

- Ditt barn kommer först att få ett mobiliseringsläkemedel för att förflytta blodstamceller från barnets benmärg ut i blodomloppet.
- Blodstamcellerna kan sedan samlas in med hjälp av en maskin som separerar blodet (*aferesmaskin*). Det kan ta mer än en dag att samla in tillräckligt med blodstamceller för att framställa Libmeldy.

### De stamceller som samlats in från blodet kommer att indelas i följande:

- **Behandlingsprovet**, som kommer att skickas iväg för att framställa Libmeldy, genom att en fungerande kopia av ARSA-genen förs in i stamcellerna i provet.
- **Reservprovet**, som kommer att frysas ned och förvaras, för att kunna ges till ditt barn i form av reservceller om Libmeldy inte kan ges eller inte verkar (se ”När behandling med Libmeldy inte kan slutföras” i avsnitt 2). Du bör veta att dessa reservceller kan samlas in från ditt barns benmärg. I ett sådant fall kommer ditt barn få läkemedel för att slappna av och för att lindra smärta, eller för att söva ditt barn före ingreppet. Läkaren samlar in celler från benmärgen med en speciell spruta.

### Hur ditt barn får Libmeldy

- Ditt barn kommer att få Libmeldy på en specialistklinik, av läkare som utbildats i att använda denna typ av läkemedel.
- Läkaren kommer att kontrollera att samtliga infusionspåsar med Libmeldy är framställda från ditt barns eget prov.
- Libmeldy är en engångsbehandling. Det kommer inte att ges till ditt barn en gång till.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar är förknippade med konditioneringsläkemedlet som används för att förbereda ditt barns benmärg inför behandling med Libmeldy.

Tala med ditt barns läkare om biverkningar av konditioneringsläkemedlet. Du kan också läsa bipacksedeln till detta läkemedel.

### **Biverkningar av konditioneringsläkemedlet**

➔ **Berätta genast för läkaren eller sjuksköterskan** om ditt barn får något av följande biverkningar efter att det fått konditioneringsläkemedlet. De uppstår vanligtvis mellan de första dagarna och flera veckor efter att konditioneringsläkemedlet getts, men kan också utvecklas mycket senare.

### **Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer)**

- blodprov som visar på ett lågt antal vita blodkroppar med eller utan feber
- munsår, inflammation i munnen
- kräkningar
- förstörd lever
- förlorad eller nedsatt äggstocksfunction

### **Vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer)**

- virus och bakterie infektioner
- nedre luftvägsinfektion (*pneumoni*)
- rinnande näsa
- extremt svar på en infektion
- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*) eller vita blodkroppar
- onormala blödningar eller blåmärken – kan orsakas av låga nivåer av blodplättar, vilket minskar blodets förmåga att levera sig
- metabolisk acidosis, ett tillstånd med höga nivåer av syra i blodet
- överskott av vätska i kroppen
- sömnsvårigheter
- huvudvärk
- infektioner i de urinutsöndrande organen (såsom urinblåsan och urinvägarna)
- näsblod
- smärta i munnen och halsen
- ansamling av vätska i buken
- diarré
- blödning i magtarmkanalen
- illamående
- förstoppning
- matsmältningsstörning
- ökade leverenzym (transaminaser och aminotransferaser) som ses i blodprov
- minskat leverenzym (albumin) som ses i blodprov
- smärta i högra övre bukområdet (magen) under revbenen, gulfärgning av ögon eller hud, snabb viktökning, svullnad i armarna, benen och buken, och svårighet att andas. Detta kan vara tecken på en allvarlig leversjukdom som kallas *venocklusiv sjukdom*
- hudavskalning
- blöjutslag
- kliande hud
- hudinflammation
- ryggsmärta
- smärta i skelettet
- smärta i leder
- minskad urinproduktion

- feber
- inflammation i magtarmkanalen
- positivt test för aspergillus (svampangrepp som kan orsaka lungsjukdom)

### **Biverkningar av Libmeldy**

Följande biverkningar har rapporterats med Libmeldy.

#### **Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer)**

- positivt test för antikroppar mot ARSA. Antikroppar är kroppens naturliga försvar mot allt den uppfattar som främmande.

### **Rapportering av biverkningar**

Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Libmeldy ska förvaras**

Följande uppgifter är endast avsedda för läkare.

Eftersom detta läkemedel ska ges på sjukhus, ansvarar sjukhuset för korrekt förvaring av läkemedlet före och under användningen, liksom för korrekt destruktion av läkemedlet.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterförpackningen och infusionspåsen.

Använd inte detta läkemedel om du lägger märke till att infusionspåsen har skadats eller läcker.

Förvaras vid  $< -130\text{ °C}$  i upp till 6 månader. Tina inte upp läkemedlet förrän det är klart att användas. Efter att läkemedlet tinats upp, förvara vid rumstemperatur ( $20\text{ °C}$ – $25\text{ °C}$ ) och använd inom 2 timmar. Får ej frysas ned på nytt.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana celler. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med de lokala riktlinjerna för hantering av material med ursprung från människa.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen utgörs av ditt barns egna stamceller som innehåller fungerande kopior av ARSA-genen. Koncentrationen per påse är  $2\text{--}10 \times 10^6$  celler per milliliter.
- Övriga innehållsämnen är en lösning som används för att bevara frysta celler samt natriumklorid (se avsnitt 2, *Libmeldy innehåller natrium*).

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade mänskliga celler från blod.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Libmeldy är en klar till lätt grumlig, färglös till gul eller rosa dispersion av celler som levereras i en eller flera genomskinliga infusionspåsar, enskilt förpackade i en skyddspåse som ligger i en metallbehållare.

Ditt barns namn och födelsedatum, samt kodad information som identifierar ditt barn som patient, finns tryckta på varje infusionspåse och varje metallbehållare.

## Innehavare av godkännande för försäljning

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

## Tillverkare

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

## Denna bipacksedel ändrades senast

## Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

<----->

## Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det är viktigt att du läser hela beskrivningen av detta förfarande innan Libmeldy administreras.

### Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

- Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Libmeldy måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.
- Libmeldy måste alltid hålla < -130 °C, tills påsens innehåll tinas för infusion.

### Beräkning av dosen som ska administreras

- Den dos som ska infunderas och det antal infusionspåsar med Libmeldy som ska användas beräknas utifrån det totala antalet levererade CD34<sup>+</sup>-celler, som anges i satsinformationsbladet (dvs. ”levererad dos”, beräknad utifrån patientens vikt vid tiden för cellskörd). Dosen av Libmeldy för administrering ska även beräknas utifrån patientens vikt vid tiden för behandling och det faktum att alla använda påsar ska administreras i sin helhet.

### Förberedelse före administrering

- En patient kan ha flera infusionspåsar. Varje infusionspåse tillhandahålls inuti en skyddspåse, som ligger i en metallbehållare.
- Infusionspåsen/-påsar i skyddspåse ska förvaras inuti metallbehållaren/-behållarna i flytande kväves ångfas vid  $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$  tills läkemedlet är klart för upptining och infusion.
- Kontrollera att alla infusionspåsar finns och bekräfta att utgångsdatumet inte har passerat för varje infusionspåse med hjälp av det medföljande satsinformationsbladet.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning ska finnas för spolning av i slangen före infusionen, och för att spola infusionspåsen och slangen efter infusionen.

### Kontroll före upptining

- Ta inte ut metallbehållaren ur kryoförvaringen och tina inte Libmeldy förrän patienten är redo för infusion. Tiden för upptining av infusionspåsen/-påsar som innehåller Libmeldy och infusionen bör samordnas. Bekräfta infusionstiden i förväg och justera starttiden för upptining så att Libmeldy är tillgängligt för infusion när mottagaren är redo.
- Öppna metallbehållaren och inspektera skyddspåsen och infusionspåsen avseende eventuella skador före upptiningen. Om en infusionspåse är skadad ska lokala riktlinjer följas för hantering av avfall av material med ursprung från människa och Orchard Therapeutics omedelbart kontaktas.
- Innan Libmeldy tinas upp ska det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med personuppgifterna som anges på förpackningens etiketter och i det medföljande satsinformationsbladet. Libmeldy är endast avsett för autolog användning. Du ska inte tina upp eller infundera Libmeldy om informationen på den patientspecifika etiketten på infusionspåsen inte överensstämmer med den avsedda patienten.

### Upptining

- Efter att du försiktigt tagit ut infusionspåsen ur metallbehållaren ska infusionspåsen tinas i sin förseglade skyddspåse vid  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  i en apparat för kontrollerad upptining tills ingen is längre syns i infusionspåsen.
- Efter slutförd upptining ska påsen omedelbart tas ut ur upptiningsapparaten.
- Öppna skyddspåsen försiktigt för att ta ut infusionspåsen, som ska förvaras vid rumstemperatur ( $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) fram till infusionen.
- Massera påsen försiktigt för att resuspendera cellerna. Infusionspåsens innehåll ska inspekteras avseende alla kvarvarande synliga, hopklumpade celler. Små klumpar av cellmaterial bör upplösas genom försiktig manuell blandning. Skaka inte påsen.
- Infusionspåsen ska inte tvättas, centrifugeras, provtas och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion.
- Libmeldy ska inte bestrålas eftersom bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.
- Om mer än en infusionspåse tillhandahålls för patientens behandlingsdos ska nästa påse först tinas upp efter att innehållet i den föregående påsen fullständigt infunderats.

### Administrering

- Libmeldy ska ges som en intravenös infusion via en central venkateter, enligt sedvanlig procedur för administrering av cellterapeutiska produkter.
- Det rekommenderade administreringssetet består av ett blodtransfusionsset utrustat med ett filter på  $200\text{ }\mu\text{m}$ .
- Varje påse ska infunderas genom gravitation inom 2 timmar efter upptining, inräknat alla avbrott under infusionen, för att bibehålla läkemedlets maximala viabilitet.
- Den högsta infusionshastigheten är  $5\text{ ml/kg/h}$ , och innehållet i varje påse ska infunderas inom cirka 30 minuter.
- Om det behövs mer än en påse Libmeldy bör endast en påse läkemedel infunderas per timme.

- Patienter som inte tidigare exponerats för DMSO ska noga observeras. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syremättnad) samt uppkomsten av alla symtom ska övervakas innan infusionen startas, under infusionen och efter infusionen av varje påse Libmeldy i enlighet med sjukvårdens riktlinjer.
- Vid slutet av infusionen ska allt Libmeldy som finns kvar i infusionspåsen och alla tillhörande slangar spolats med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas till patienten. Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt.

#### Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

- Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Libmeldy måste saneras med lämpligt desinfektionsmedel.

#### Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

- Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Libmeldy (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.