

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Libmeldy 2-10 x 10⁶ cellule/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) è una popolazione arricchita di cellule autologhe CD34⁺ geneticamente modificate, che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte *ex vivo* utilizzando un vettore lentivirale che esprime il gene umano arilsulfatasi A (ARSA).

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca per infusione specifica per il paziente di Libmeldy contiene atidarsagene autotemcel a una concentrazione lotto-dipendente di una popolazione arricchita di cellule CD34⁺ autologhe geneticamente modificate.

Il medicinale è confezionato in una o più sacche per infusione contenenti complessivamente una dispersione di una popolazione arricchita di 2-10 x 10⁶ cellule/mL CD34⁺ vitali sospese in una soluzione crioconservante.

Ogni sacca per infusione contiene da 10 a 20 mL di Libmeldy.

Le informazioni quantitative sul medicinale, compreso il numero di sacche per infusione (vedere paragrafo 6) da somministrare, sono presentate nel foglio informativo del lotto (LIS) che si trova all'interno del coperchio di protezione del criocontenitore utilizzato per il trasporto.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 3,5 mg di sodio per mL e 55 mg di dimetilsolfossido (DMSO) per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione da limpida a leggermente torbida, da incolore a giallastra o rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Libmeldy è indicato per il trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:

- nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia,
- nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Libmeldy deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato da un medico con esperienza nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) che abbia ricevuto una formazione specifica sulla somministrazione e sulla gestione di pazienti trattati con il medicinale.

Posologia

Libmeldy è destinato all'uso autologo (vedere paragrafo 4.4) e deve essere somministrato una sola volta.

La dose di Libmeldy deve essere determinata in base al peso corporeo del paziente al momento dell'infusione.

Il trattamento consiste in una dose singola per infusione contenente una dispersione di cellule CD34⁺ vitali in una o più sacche per infusione.

La dose minima raccomandata di Libmeldy è di 3×10^6 cellule CD34⁺/kg di peso corporeo. Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 30×10^6 cellule CD34⁺/kg.

Il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 6.6).

Vedere il foglio informativo del lotto (LIS) di accompagnamento per ulteriori informazioni relative alla dose.

Mobilizzazione nel sangue periferico e aferesi

Le cellule autologhe CD34⁺ sono isolate a partire da sangue periferico (SP) mobilizzato. Ciò viene ottenuto mediante la procedura o le procedure di aferesi a seguito della mobilizzazione nel sangue periferico.

Per la produzione di Libmeldy, il paziente deve poter donare un minimo di 8×10^6 cellule CD34⁺/kg, considerando che il range ottimale si attesta intorno a $20-30 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg.

La quantità minima di cellule CD34⁺ può essere ottenuta utilizzando uno o più cicli di aferesi.

Se, dopo la produzione del medicinale, non si raggiunge la dose minima di Libmeldy di 3×10^6 cellule CD34⁺/kg, il paziente può sottoporsi a un ulteriore protocollo di mobilizzazione con uno o più cicli di aferesi, al fine di ottenere più cellule per un'ulteriore produzione (vedere *Mobilizzazione e aferesi* al paragrafo 5.1).

È inoltre necessaria una raccolta di riserva di HSPC contenente almeno 2×10^6 cellule CD34⁺/kg per l'uso come trattamento di riserva nel caso in cui la qualità di Libmeldy sia compromessa dopo l'inizio del condizionamento mieloablativo e prima dell'infusione di Libmeldy, in caso di fallimento dell'attecchimento primario o di aplasia midollare prolungata dopo il trattamento con Libmeldy (vedere paragrafo 4.4).

Queste cellule devono essere raccolte dal paziente e devono essere crioconservate secondo le procedure istituzionali prima del condizionamento mieloablativo. Le cellule di riserva potranno essere raccolte attraverso l'aferesi di SP mobilizzato o mediante un prelievo di midollo osseo.

Mobilizzazione nel sangue periferico

I pazienti sono tenuti a sottoporsi alla mobilizzazione di HSPC con il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) con o senza plerixafor, seguita da aferesi per ottenere cellule staminali CD34⁺ per la produzione di Libmeldy (vedere paragrafo 5.1 per una descrizione del regime di mobilizzazione utilizzato negli studi clinici).

Pre-trattamento (condizionamento)

Il medico deve confermare che la somministrazione della terapia genica HSPC autologa è clinicamente appropriata per il paziente prima di iniziare il condizionamento mieloablativo (vedere paragrafo 4.4).

Il condizionamento mieloablativo è necessario prima dell'infusione di Libmeldy per promuovere l'attecchimento efficiente delle cellule autologhe CD34⁺ geneticamente modificate (vedere paragrafo 5.1 per una descrizione del regime mieloablativo utilizzato negli studi clinici).

Busulfano è il medicinale per il condizionamento raccomandato.

Il condizionamento mieloablativo non deve essere iniziato fino a quando il set completo contenente la sacca o le sacche per infusione che costituiscono la dose di Libmeldy non sia stato ricevuto e conservato presso il centro di trattamento qualificato e fino a quando non venga confermata la disponibilità della raccolta di riserva.

In concomitanza con il regime di condizionamento e prima del trattamento con Libmeldy si raccomanda che i pazienti ricevano la profilassi per la malattia veno-occlusiva (VOD) e le relative complicanze endoteliali, cioè la microangiopatia trombotica associata al trapianto (TA-TMA) o la sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa), in linea con i protocolli clinici locali.

A seconda del regime di condizionamento mieloablativo somministrato, si deve considerare anche la profilassi per le crisi epilettiche. Fenitoina non è raccomandata in quanto può aumentare la clearance di busulfano.

L'uso profilattico ed empirico di anti-infettivi (batterici, micotici, virali) deve essere preso in considerazione per la prevenzione e la gestione delle infezioni, soprattutto durante il periodo di neutropenia successivo al condizionamento. Il monitoraggio di routine dei virus più comuni soggetti a riattivazione è raccomandato secondo i protocolli clinici locali. Misure di controllo delle infezioni e procedure di isolamento devono essere impiegate durante il ricovero secondo i protocolli clinici locali.

Premedicazione

Si raccomanda di premedicare con clorfeniramina per via endovenosa (0,25 mg/kg, dose massima 10 mg), o medicinali assimilabili, da somministrare 15-30 minuti prima dell'infusione di Libmeldy per ridurre la possibilità di una reazione all'infusione.

Popolazioni speciali

Anziani

Libmeldy non è stato studiato in pazienti di età superiore ai 65 anni.

Pazienti con compromissione renale

Libmeldy non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Deve essere valutata la compromissione renale dei pazienti per assicurarsi che la somministrazione di terapia genica HSPC autologa sia appropriata. Non è necessario alcun adeguamento della dose.

Pazienti con compromissione epatica

Libmeldy non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Deve essere valutata la compromissione epatica dei pazienti per assicurarsi che la somministrazione di terapia genica HSPC autologa sia appropriata. Non è necessario alcun adeguamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Libmeldy non sono ancora state stabilite nei pazienti con la forma giovanile tardiva della malattia (cioè con un esordio tipico dopo i 7 anni di età). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Libmeldy è solo per infusione endovenosa.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene cellule umane geneticamente modificate. Gli operatori sanitari devono quindi prendere le opportune precauzioni (indossare guanti e occhiali) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive durante la manipolazione del prodotto.

Per le istruzioni sulla preparazione, l'esposizione accidentale e lo smaltimento di Libmeldy, vedere paragrafo 6.6.

Preparazione per l'infusione

Prima della somministrazione, è necessario confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sulla/e sacca/sacche per infusione di Libmeldy e sulla documentazione allegata. Verificare inoltre il numero totale di sacche per infusione da somministrare rispetto alle informazioni specifiche per il paziente riportate sul foglio informativo del lotto (LIS) (vedere paragrafo 4.4).

I tempi di scongelamento ed infusione di Libmeldy devono essere coordinati. L'ora di inizio dell'infusione deve essere confermata in anticipo e regolata sulla base dello scongelamento, in modo che Libmeldy sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto. Per mantenere la vitalità del prodotto, non appena lo scongelamento è completo, si raccomanda di somministrare Libmeldy immediatamente. La somministrazione deve essere terminata entro 2 ore dal momento dello scongelamento.

Somministrazione

Somministrare il prodotto come infusione endovenosa attraverso un catetere venoso centrale. Quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, va somministrata solo una sacca di medicinale all'ora. Ogni sacca deve essere infusa a una velocità di infusione non superiore a 5 mL/kg/h, nell'arco di circa 30 minuti. Il set di somministrazione consigliato consiste in un set per trasfusione di sangue dotato di un filtro da 200 µm (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, la somministrazione, l'esposizione accidentale e lo smaltimento di Libmeldy, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedente trattamento con terapia genica con cellule staminali ematopoietiche.

Devono essere prese in considerazione le controindicazioni ai medicinali mieloablativi e alla mobilizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dalla data di scadenza del prodotto.

Uso autologo

Libmeldy è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve, in alcun caso, essere somministrato ad altri pazienti. Libmeldy non deve essere somministrato se le informazioni riportate sulle etichette del prodotto e sul foglio informativo del lotto (LIS) non corrispondono all'identità del paziente.

Fase di rapida progressione della malattia

Il trattamento con Libmeldy deve essere eseguito prima che la malattia entri nella fase di rapida progressione.

L'idoneità al trattamento con Libmeldy deve essere inizialmente valutata dal medico attraverso l'esame neurologico completo, la valutazione della funzione motoria e la valutazione neurocognitiva, a seconda dell'età del paziente.

Prima dell'inizio del prelievo cellulare, il medico deve assicurarsi che il quadro clinico del paziente non abbia subito un deterioramento. Successivamente, prima dell'inizio del condizionamento, il medico deve assicurarsi che la somministrazione della terapia genica HSPC autologa sia ancora appropriata, da un punto di vista clinico, per il paziente e che il trattamento con Libmeldy sia ancora indicato.

Medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablativo

Devono essere prese in considerazione le avvertenze e le precauzioni relative ai medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablativo.

Complicazioni del catetere venoso centrale (CVC), comprese infezioni e trombosi

Infezioni legate all'uso di CVC sono state segnalate in studi clinici ed esiste un rischio di trombosi associato al CVC. I pazienti devono essere attentamente monitorati al fine di individuare potenziali infezioni ed eventi correlati al catetere.

Trasmissione di un agente infettivo

Sebbene la sterilità e presenza di micoplasmi, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Libmeldy devono quindi monitorare i pazienti al fine di verificare l'insorgenza di segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

Interferenza con test virologici

Data la presenza, sebbene limitata e circoscritta a brevi regioni, di omologia di sequenza tra il vettore lentivirale utilizzato per creare Libmeldy e l'HIV, alcuni test dell'acido nucleico (NAT) dell'HIV possono dare un risultato falso positivo.

I pazienti ai quali è stato somministrato Libmeldy non devono essere sottoposti a screening per l'infezione da HIV utilizzando un test basato sulla PCR.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Libmeldy non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto. Queste informazioni sono fornite nell'apposita scheda di allerta che deve essere consegnata al paziente dopo il trattamento.

Ipersensibilità e reazioni correlate all'infusione

A causa del dimetilsolfossido (DMSO) presente in Libmeldy possono verificarsi gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi. I pazienti non precedentemente esposti a DMSO devono essere sottoposti ad attenta osservazione. I segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e saturazione

dell'ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati prima dell'inizio dell'infusione, ogni dieci minuti circa durante l'infusione e ogni ora, per 3 ore, dopo l'infusione.

Quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, prima dell'infusione si deve garantire che il volume del medicinale da infondere sia compatibile con il limite raccomandato di DMSO, ovvero il volume totale di DMSO somministrato deve rimanere < 1 % del volume plasmatico stimato del paziente. Il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve dunque rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente (vedere paragrafo 6.6).

Inoltre, quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, va somministrata solo una sacca di medicinale all'ora.

Mancato attecchimento

Negli studi clinici, in nessun paziente si è verificato il mancato attecchimento del midollo osseo, come da misurazione dalla conta dei neutrofili nel sangue periferico. Il mancato attecchimento di neutrofili è un rischio a breve termine ma potenzialmente importante, definito come il mancato raggiungimento di una conta assoluta dei neutrofili (ANC) > 500 cellule/ μ L associato all'assenza di prove del recupero di funzionalità del midollo osseo (cioè midollo ipocellulare) entro 60 giorni dopo l'infusione di Libmeldy. In caso di mancato attecchimento, le cellule staminali di riserva non trasdotte devono essere infuse secondo i protocolli clinici locali (vedere paragrafo 4.2).

Citopenia prolungata

I pazienti possono presentare citopenie severe, tra cui una neutropenia severa [definita come conta assoluta dei neutrofili (ANC) < 500 cellule/ μ L] e una trombocitopenia prolungata, per diverse settimane dopo il condizionamento mieloablativo e l'infusione di Libmeldy. Negli studi clinici, il recupero ematologico dopo il condizionamento con busulfano è stato rilevato tipicamente dopo quattro o cinque settimane dal giorno dell'infusione di Libmeldy. Nello studio clinico con la formulazione crioconservata (commerciale), l'attecchimento dei neutrofili si è verificato dopo una mediana (min, max) di 36,5 (31-40) giorni dopo la terapia genica. I pazienti devono quindi essere monitorati per verificare la presenza di segni e sintomi di citopenia per almeno 6 settimane dopo l'infusione. Gli eritrociti devono essere monitorati secondo il giudizio medico fino all'attecchimento di tali cellule e al recupero. La trasfusione di supporto di eritrociti e piastrine deve essere effettuata secondo il giudizio medico e la prassi istituzionale. La determinazione dell'emocromo e altri esami appropriati devono essere prontamente considerati ogniqualvolta si manifestino sintomi clinici che suggeriscono anemia.

Se la citopenia persiste oltre 6-7 settimane, nonostante l'uso di medicinali che mobilizzano i granulociti, devono essere infuse le cellule staminali di riserva non trasdotte. Se la citopenia persiste nonostante l'infusione di cellule staminali di riserva non trasdotte, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi.

Ritardo dell'attecchimento in piastrine

Si definisce attecchimento in piastrine il primo di tre giorni consecutivi con valori piastrinici $\geq 20 \times 10^9/L$, ottenuti in giorni diversi dopo l'infusione di Libmeldy, senza trasfusione di piastrine somministrate nei 7 giorni immediatamente precedenti e durante il periodo di valutazione (fino a 60 giorni dopo la terapia genica).

Durante lo sviluppo clinico, in 4 pazienti su 35 (11,4 %) si è registrato un ritardo dell'attecchimento in piastrine (mediana: 73,5 giorni, range 65-109 giorni) non correlato a un aumento di incidenza del sanguinamento. Come parte dello standard di cura/profilassi, tutti i pazienti del set di sicurezza integrato (N = 29) hanno ricevuto una trasfusione di piastrine. La conta delle piastrine deve essere monitorata secondo il giudizio medico fino all'attecchimento di tali cellule e al recupero. La trasfusione di supporto di piastrine deve essere effettuata secondo il giudizio medico e la prassi istituzionale.

Acidosi metabolica

Prima di un trattamento con Libmeldy, la presenza di acidosi tubulare renale deve essere valutata unitamente ai rischi del medicinale per il condizionamento e ai rischi della procedura di terapia genica, che possono contribuire allo sviluppo dell'acidosi metabolica. L'equilibrio acido-base deve essere monitorato durante il condizionamento e fino a quando il paziente non si trova più in condizione di stress metabolico. Il medico deve prendere in considerazione la sostituzione del bicarbonato di sodio insieme a qualsiasi altro trattamento richiesto e deve mirare a correggere eventuali reazioni avverse concomitanti che potrebbero contribuire all'acidosi metabolica.

Monitoraggio della funzionalità della tiroide

Aumenti transitori dell'ormone tireotropo (TSH), del T4 libero (FT4; tiroxina) e del T3 libero (FT3; triiodotironina) sono stati osservati in alcuni pazienti durante gli studi clinici. Considerando che i disturbi della tiroide potrebbero essere mascherati da una malattia critica o indotti da medicinali concomitanti, la funzionalità e la struttura della tiroide dei pazienti dovrebbero essere valutate prima del trattamento con Libmeldy. La funzionalità e la struttura della tiroide dovrebbero inoltre essere monitorate nel breve periodo dopo il trattamento e, se necessario, anche in seguito.

Rischio di oncogenesi inserzionale

Esiste un rischio teorico di insorgenza di leucemia o linfoma dopo il trattamento con Libmeldy. Nel caso in cui vengano rilevati leucemia o linfoma in un paziente che ha ricevuto Libmeldy, è necessario raccogliere campioni di sangue per l'analisi della sede di integrazione.

Anticorpi anti-ARSA

Durante lo sviluppo clinico, sono stati rilevati anticorpi anti-ARSA (AAA) in 5 pazienti. I titoli erano generalmente bassi e si sono risolti spontaneamente o dopo il trattamento con rituximab (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati osservati effetti sull'efficacia clinica o sulla sicurezza.

Il monitoraggio degli AAA è raccomandato prima del trattamento, tra 1 e 2 mesi dopo la terapia genica, e poi a 6 mesi, 1 anno, 3 anni, 5 anni, 7 anni, 9 anni, 12 anni, 15 anni dopo il trattamento. In caso di insorgenza di malattia o di progressione significativa della malattia, si raccomanda un ulteriore monitoraggio degli AAA.

Esami sierologici

Libmeldy non è stato studiato in pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV-1, HIV-2), virus umano linfotropico delle cellule T (HTLV-1, HTLV-2), virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV) o micoplasmi.

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a test di HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV e micoplasmi prima della mobilizzazione per assicurare che il materiale di origine cellulare possa essere accettato per la produzione di Libmeldy.

Uso di antiretrovirali

I pazienti non devono assumere medicinali antiretrovirali da almeno un mese prima della mobilizzazione fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Libmeldy (vedere paragrafo 4.5). Se un paziente necessita di antiretrovirali dopo l'esposizione a HIV/HTLV, l'inizio del trattamento con Libmeldy deve essere ritardato fino all'esecuzione di Western blot e dell'esame della carica virale di HIV/HTLV a 6 mesi dall'esposizione.

Dopo la somministrazione di Libmeldy

Dopo l'infusione, è necessario seguire le procedure standard per la gestione del paziente dopo il trapianto di HSCT.

L'immunoglobulina G deve essere mantenuta al di sopra dei 5 g/L per prevenire potenziali infezioni tardive (che si verificano dopo più di 100 giorni dalla terapia) associate a una ipogammaglobulinemia severa risultante da aferesi e condizionamento.

Tutti i prodotti sanguigni necessari entro i primi 3 mesi dopo l'infusione di Libmeldy devono essere irradiati.

Monitoraggio a lungo termine

Si prevede che i pazienti siano iscritti in un programma di monitoraggio a lungo termine per comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Libmeldy.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 35-560 mg di sodio per dose, equivalente al 2-28 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La natura di Libmeldy è tale per cui non si prevedono interazioni farmacocinetiche con altri medicinali.

I pazienti non devono assumere medicinali antiretrovirali da almeno un mese prima della mobilizzazione fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Libmeldy (vedere paragrafo 4.4).

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Libmeldy non è stata studiata. A scopo precauzionale, la vaccinazione con vaccini vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio del condizionamento mieloablativo e fino al recupero ematologico dopo il trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Poiché Libmeldy non è destinato all'uso negli adulti, non sono disponibili dati clinici sull'uso durante la gravidanza o l'allattamento, né studi sulla riproduzione animale.

Per quanto riguarda la fertilità, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del medicinale per il condizionamento mieloablativo. Si noti che il medico deve informare i genitori/tutori del paziente sulle possibilità di crioconservazione delle cellule staminali spermatogoniche o del tessuto ovarico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Libmeldy è stata valutata in 35 pazienti affetti da MLD.

La durata mediana del follow-up nel set di dati integrati sulla sicurezza, che comprendeva 29 pazienti trattati con la nuova formulazione (sperimentale), è stata di 4,51 anni (range: da 0,64 a 8,85 anni). Tre pazienti sono morti e un totale di 26 pazienti è rimasto nella fase di follow-up.

La durata mediana del follow-up nei 6 pazienti trattati con la formulazione crioconservata (commerciale) è stata di 0,87 anni (range: da 0,0 a 1,47 anni). Tutti i pazienti sono rimasti nella fase di follow-up (vedere paragrafo 5.1).

Data la ridotta popolazione di pazienti, le reazioni avverse riportate nella tabella sottostante non forniscono una panoramica completa sulla natura e sulla frequenza di tali eventi.

Il trattamento con Libmeldy è preceduto da trattamenti medici, ovvero la raccolta di cellule staminali ematopoietiche attraverso la mobilitazione nel sangue periferico tramite G-CSF con o senza plerixafor seguita da aferesi, e il condizionamento mieloablativo (preferibilmente con busulfano), che già di per sé comportano rischi. Nel valutare la sicurezza di un trattamento con Libmeldy, oltre ai rischi legati alla terapia genica occorre considerare anche il profilo di sicurezza e le informazioni sul prodotto dei medicinali utilizzati per la mobilitazione nel sangue periferico e per il condizionamento mieloablativo.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabella 1 Reazioni avverse attribuite a Libmeldy

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Test anticorpale positivo (anticorpo anti-ARSA)	

Tabella 2 Reazioni avverse potenzialmente attribuite al condizionamento mieloablativo*

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Infezioni e infestazioni		Viremia da citomegalovirus, infezione polmonare, infezione da stafilococco, infezione delle vie urinarie, infezione virale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile, neutropenia	Anemia, trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Acidosi metabolica	Sovraccarico di liquidi
Disturbi psichiatrici		Insomnia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi, dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Stomatite, vomito	Ascite, diarrea, emorragia gastrointestinale, nausea
Patologie epatobiliari	Epatomegalia, malattia veno-occlusiva epatica	Ipertransaminasemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esfoliazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale, dolore osseo
Patologie renali e urinarie		Oliguria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Insufficienza ovarica	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Esami diagnostici		Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, test per Aspergillus positivo

* Basate su 29 pazienti che hanno subito un condizionamento mieloablativo con busulfano nel set di dati integrati.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Presenza di anticorpi anti-ARSA

Cinque pazienti su 35 sono risultati positivi agli anticorpi anti-ARSA (AAA) in vari momenti successivi al trattamento, evento riportato dallo sperimentatore come “Esame anticorpale positivo / Presenza di anticorpi anti-arilsulfatasi A”.

I titoli anticorpali erano generalmente bassi e si sono risolti spontaneamente o dopo un breve ciclo di rituximab.

In nessun paziente con risultati positivi all’esame AAA sono stati osservati effetti negativi nell’attività di ARSA successiva al trattamento delle sottopopolazioni cellulari del sangue periferico o del midollo osseo, né nell’attività di ARSA all’interno del liquido cerebrospinale.

La presenza di AAA deve essere monitorata regolarmente nei pazienti trattati con Libmeldy (vedere paragrafo 4.4).

Mobilizzazione nel sangue periferico e aferesi

Durante gli studi clinici, la raccolta di cellule staminali ematopoietiche è stata condotta mediante prelievo di midollo osseo (MO) o mobilizzazione nel sangue periferico. Il profilo di sicurezza del prelievo di MO e della mobilizzazione/aferesi è stato coerente con la sicurezza e la tollerabilità note di entrambe le procedure e con il RCP degli agenti di mobilizzazione (G-CSF e plerixafor).

Non sono stati segnalati eventi avversi gravi potenzialmente attribuibili al prelievo di MO all’interno del range dei volumi di MO prelevati (il volume mediano è stato di 35,5 mL/kg; range: 15,1-56,4 mL/kg). Nell’analisi dei dati integrati di sicurezza (n = 29), un paziente ha sofferto di dolore osseo, che è stato qualificato come evento avverso di grado 2 e ritenuto correlato alla procedura di prelievo di MO, ma non correlato al volume prelevato.

Non sono stati segnalati eventi avversi gravi potenzialmente attribuibili alla mobilizzazione e all’aferesi e nessuno dei pazienti che si sono sottoposti a mobilizzazione ha riportato eventi avversi nella fase di pretrattamento che potessero essere attribuiti agli agenti mobilizzanti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati da studi clinici relativamente al sovradosaggio di Libmeldy.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, codice ATC: A16AB21.

Meccanismo d’azione

Libmeldy è una terapia genica di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) autologhe CD34⁺ geneticamente modificate *ex vivo*. Le HSPC autologhe CD34⁺ vengono raccolte dopo mobilizzazione nel sangue periferico (SP) del paziente e trasdotte con un vettore lentivirale (ARSA LVV), che inserisce una o più copie dell'acido desossiribonucleico complementare (cDNA) dell'ARSA umano nel genoma della cellula, in modo che le cellule geneticamente modificate diventino in grado di esprimere l'enzima funzionale ARSA. Quando vengono somministrate al paziente dopo la somministrazione di un regime di condizionamento mieloablativo, le cellule geneticamente modificate attecchiscono e sono in grado di ripopolare il comparto emopoietico. Una sottopopolazione delle HSPC infuse e/o della loro progenie mieloide è in grado di migrare attraverso la barriera emato-encefalica verso il cervello e di attecchire come microglia residente del sistema nervoso centrale (SNC) e macrofagi perivascolari del SNC, nonché come macrofagi endoneurali nel sistema nervoso periferico (SNP). Queste cellule geneticamente modificate possono produrre e secernere l'enzima funzionale ARSA, che può essere assunto dalle cellule circostanti, un processo noto come correzione incrociata, e utilizzato per scomporre, o prevenire l'accumulo, di solfatidi nocivi.

A seguito di un attecchimento riuscito e stabile nel paziente, si prevede che gli effetti del prodotto siano persistenti.

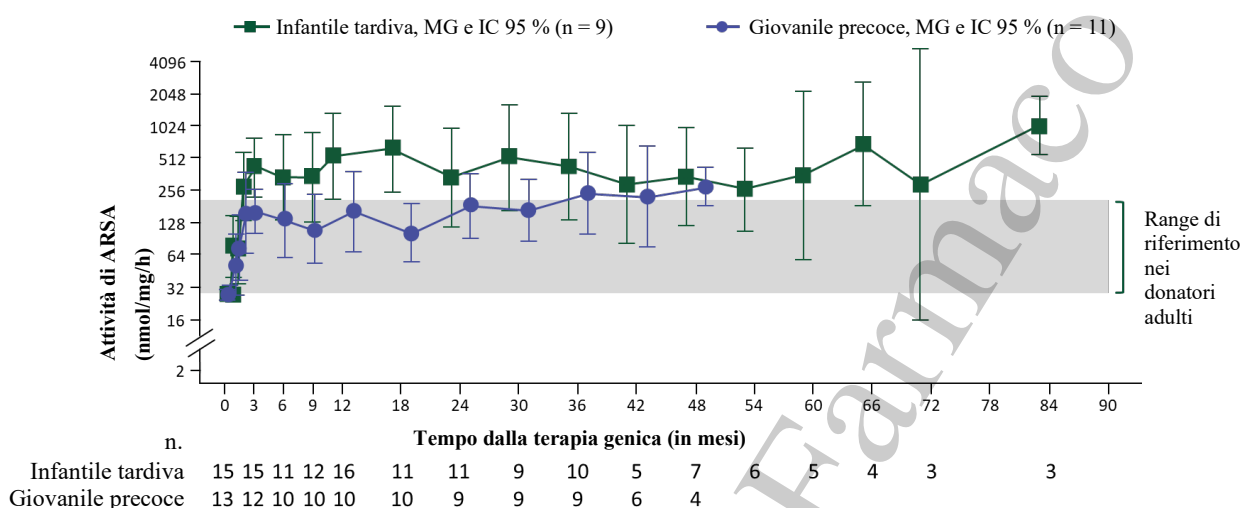
Effetti farmacodinamici

In tutti i pazienti valutabili è stato osservato un attecchimento periferico stabile e duraturo di cellule geneticamente modificate a partire da un mese dopo la somministrazione di Libmeldy. Un numero di copie del vettore (VCN) persistente è stato osservato anche in cellule CD34⁺ isolate dal midollo osseo per tutto il periodo di follow-up. Questi risultati biologici dimostrano un attecchimento multilineare sostenuto delle cellule con gene corretto, essenziale per sostenere la produzione a lungo termine di ARSA e il conseguente beneficio clinico a lungo termine.

A 1 anno dal trattamento, la percentuale di colonie derivate dal MO che ospitano il genoma LVV (% di LV⁺) nella popolazione trattata complessiva era del 54,8 % (range: dal 20,0 % al 100 % [N = 23]). A 5 anni dal trattamento, la percentuale di colonie derivate dal MO che ospitano il genoma LVV (% di LV⁺) era del 45,0 % (range: dal 18,8 % al 90,6 % [n = 6; 4 infantili tardive (IT) e 2 giovanili precoci (GP)]), indicativo di un attecchimento stabile nel tempo nella popolazione trattata.

La ricostituzione dell'attività di ARSA nel sistema emopoietico è stata osservata in tutti i pazienti affetti da MLD trattati, con una progressiva ricostituzione dei livelli di ARSA nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), che hanno raggiunto valori nel normale range di riferimento entro 3 mesi dal trattamento e sono rimasti stabili entro o sopra il range normale per tutta la durata del follow-up (vedere figura 1).

Figura 1 **Attività di ARSA nelle PBMC nel tempo (media geometrica e IC 95 %), per sottotipo di malattia (set di dati integrati sull'efficacia; N = 29)**



Nota: I valori < LLQ sono assegnati al LLQ. LLQ equivale a 25,79 nmol/mg/h. Le MG e gli IC 95 % sono presentati quando ci sono almeno 3 pazienti con dati non mancanti. ARSA: arilsulfatasi A; IC: intervallo di confidenza; MG: media geometrica; LLQ: limite inferiore di quantificazione; PBMC: cellule mononucleate del sangue periferico.

L'attività di ARSA è stata misurata anche nel liquido cerebrospinale come comparto surrogato della correzione metabolica nel cervello. L'attività di ARSA nel liquido cerebrospinale è passata da non rilevabile al basale a rilevabile in tutti i pazienti valutabili entro 6 mesi dopo il trattamento e ha raggiunto i livelli del range di riferimento 1 anno dopo il trattamento. Successivamente, la ricostituzione centrale dell'attività enzimatica di ARSA è rimasta stabile all'interno del range di riferimento.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica si è basata sull'analisi integrata dei risultati di 29 pazienti affetti da MLD a esordio precoce trattati con Libmeldy preparato come nuova formulazione (non crioconservata). Questi risultati sono stati generati in 20 pazienti trattati nello studio per la registrazione (studio 201222, una sperimentazione clinica sull'efficacia e la sicurezza in aperto, non randomizzata, a singolo braccio), con una durata mediana del follow-up post-trattamento di 4,0 anni (range: da 0,6 a 7,5 anni), e 9 pazienti trattati nel contesto di 3 programmi di accesso allargato con una durata mediana del follow-up di 1,5 anni (range: da 0,99 a 2,72 anni).

Inoltre, i risultati iniziali di 9 pazienti trattati in un ulteriore studio con la formulazione commerciale (crioconservata) di Libmeldy (studio 205756) sono riassunti di seguito.

Lo spettro della malattia MLD può presentarsi in una varietà di forme cliniche, principalmente in base all'età dell'insorgenza dei primi sintomi. Nello sviluppo clinico di Libmeldy sono stati inclusi pazienti pre-sintomatici affetti da MLD infantile tardiva (IT) o giovanile precoce (GP) e pazienti affetti da MLD GP e precocemente sintomatici con mutazioni bialleliche del gene ARSA che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA. Le "mutazioni bialleliche che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA" si riferiscono a mutazioni che comportano un'interruzione parziale o totale dell'attività enzimatica di ARSA con conseguente accumulo di sulfatidi. Tali mutazioni bialleliche escludono le mutazioni neutre comuni descritte in associazione con gli alleli correlati alla pseudodeficienza di ARSA.

Pazienti e caratteristiche della malattia

Le forme (varianti) di MLD sono state definite in base alla presenza dei criteri che seguono durante lo sviluppo clinico:

- infantile tardiva (IT): età alla comparsa dei sintomi nel fratello maggiore (o nei fratelli maggiori) ≤ 30 mesi e/o 2 alleli ARSA mutanti nulli (0) e/o neuropatia periferica all'elettroencefalografia (ENG);
- giovanile precoce (GP): età alla comparsa dei sintomi (nel paziente o nel fratello maggiore) tra 30 mesi e meno di 7 anni, e/o 1 allele ARSA mutante nullo (0) e 1 allele ARSA mutante residuo (R) e/o neuropatia periferica all'esame ENG.

Nella definizione di cui sopra, gli alleli nulli (0) o residui (R) si riferiscono a mutazioni note o nuove.

Lo stato sintomatico dei pazienti è stato definito come segue:

- pre-sintomatico: al momento dell'inclusione negli studi clinici, i pazienti IT o GP non presentavano compromissione neurologica (sintomi correlati alla malattia), in presenza o assenza di segni della malattia rivelati da valutazioni strumentali, ossia dall'esame elettroencefalografico (ENG) e dalla risonanza magnetica (RM) cerebrale.

Sulla base di un'analisi delle caratteristiche al basale dei pazienti IT e GP pre-sintomatici trattati durante il programma di sviluppo clinico, la definizione dello stato pre-sintomatico è stata ulteriormente affinata per massimizzare il beneficio del trattamento.

Tenendo conto dei risultati di questa analisi, il trattamento di un paziente pre-sintomatico con Libmeldy andrebbe considerato:

- per pazienti con la forma IT della malattia, in assenza di un ritardo nel raggiungimento della posizione eretta autonoma o di un ritardo nel conseguimento della capacità di camminare in modo indipendente, associati a segnali anomali alla valutazione neurologica;
- per pazienti con la forma GP della malattia, in assenza di segni o sintomi neurologici della malattia con conseguente limitazione funzionale o regressione sul piano cognitivo, motorio o comportamentale (comprovati da esame neurologico, valutazione delle funzioni grosso motorie e/o esami neuropsicologici adeguati all'età).

- Precocemente sintomatico: al momento dell'inclusione negli studi clinici, i pazienti GP precocemente sintomatici soddisfacevano i 2 criteri seguenti: quoziente intellettivo (QI) ≥ 70 e capacità di camminare in modo indipendente per ≥ 10 passi.

Sulla base dell'analisi dei benefici clinicamente rilevanti sulle funzioni motorie e cognitive, l'efficacia è stata dimostrata solo in pazienti trattati prima dell'inizio del deterioramento cognitivo in un momento in cui erano ancora in grado di camminare in modo indipendente.

Tenendo conto di tali risultati, il trattamento con Libmeldy di un paziente con una forma GP precocemente sintomatica della malattia andrebbe considerato:

- qualora tale paziente sia in grado di camminare in modo indipendente, il che significa che il punteggio nella scala di valutazione della funzione grosso motoria (GMFC MLD del paziente) ≤ 1 , e
- qualora la funzione cognitiva del paziente non abbia iniziato a diminuire, il che significa che il QI del paziente ≥ 85 .

Al momento dell'inclusione negli studi clinici, dei 29 pazienti affetti da MLD a esordio precoce, 20 erano pre-sintomatici e 9 erano precocemente sintomatici; 16 avevano una diagnosi di MLD IT e 13 una diagnosi di MLD GP. Tutti i pazienti IT dello studio e alcuni pazienti GP sono stati individuati dopo che un fratello maggiore aveva sviluppato i sintomi e aveva ricevuto una diagnosi di MLD, con conseguente richiesta di sottoporsi a esami diagnostici ad altri membri della famiglia.

Tabella 3 Sintesi delle caratteristiche demografiche per stato sintomatico al momento della terapia genica e per sottotipo di malattia (analisi di dati integrati di efficacia)

	Pazienti pre-sintomatici		Pazienti precocemente sintomatici	
	Sottogruppo Infantile tardiva (N = 15)	Sottogruppo Giovanile precoce (N = 5)	Sottogruppo Infantile tardiva (N = 1)	Sottogruppo Giovanile precoce (N = 8)
Sesso, n. (%)				
Femmine	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Maschi	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Età al momento della terapia genica, in mesi				
Mediana	13,1	48,9	23,3	77,9
Minima	7,6	11,4	23,3	38,8
Massima	17,8	66,8	23,3	139,9

Mobilizzazione e aferesi

Durante lo sviluppo clinico, a tutti i 10 pazienti per i quali era stata presa la decisione di utilizzare SP mobilizzato come materia di base (e di non effettuare un prelievo di MO) è stato somministrato G-CSF (10-12,5 µg/kg/giorno) per mobilizzare le cellule CD34⁺ prima della procedura di aferesi. A partire dal terzo giorno di somministrazione di G-CSF, un agente mobilizzante aggiuntivo, il plerixafor, è stato somministrato una volta al giorno (0,24 mg/kg, sottocutaneo) se clinicamente indicato, a seconda del numero di leucociti e cellule CD34⁺ presenti nel sangue periferico del paziente. L'aferesi è stata eseguita non appena la conta di cellule CD34⁺ ha raggiunto un livello adeguato, secondo le procedure standard.

Se il numero di cellule CD34⁺ raccolte per la produzione di Libmeldy e per il trapianto di riserva non è stato raggiunto con una sola aferesi, è stata eseguita una seconda procedura. Per tutti i pazienti, il numero minimo di cellule CD34⁺ per produrre Libmeldy (8 x 10⁶ cellule CD34⁺/kg) è stato raccolto con 1 ciclo di mobilizzazione e 1 o 2 aferesi.

Condizionamento pre-trattamento

Tutti i pazienti hanno ricevuto un condizionamento sistemico con busulfano prima del trattamento con Libmeldy.

Tredici pazienti (45 %) sono stati trattati con un regime di condizionamento sub-mieloablativo (SMAC), definito come AUC cumulativa target di 67 200 µg*h/L. Sedici pazienti (55 %) sono stati trattati con un regime di condizionamento mieloablativo (MAC), definito come AUC cumulativa target di 85 000 µg*h/L.

Per il regime di condizionamento SMAC, i pazienti hanno ricevuto un totale di 14 dosi di busulfano (in base al peso del paziente), sotto forma di infusione endovenosa di 2 ore somministrata ogni 6 ore dal giorno -4 al giorno -1. I livelli plasmatici di busulfano sono stati monitorati mediante campionamento farmacocinetico seriale e regolati utilizzando una AUC della dose target di 4 800 µg*h/L (range: da 4 200 a 5 600 µg*h/L), che corrisponde a una AUC totale cumulativa prevista di 67 200 µg*h/L (range da 58 800 a 78 400 µg*h/L). L'AUC media cumulativa nei pazienti sottoposti

a un regime SMAC è stata superiore al previsto, ma è rimasta all'interno del range target (media geometrica 71 923,53 [IC 95 %: 68 751,04; 75 242,41]).

Per il regime di condizionamento MAC, i pazienti hanno ricevuto un dosaggio di busulfano basato sulla superficie corporea in base all'età (80 mg/m²/dose se ≤ 1 anno; 120 mg/m²/dose se > 1 anno) per un totale di 4 dosi, somministrate come infusione endovenosa di 3 ore ogni 20-24 ore dal giorno -4 al giorno -1. I livelli plasmatici di busulfano sono stati monitorati mediante campionamento farmacocinetico seriale e regolati utilizzando una AUC totale cumulativa target di 85 000 µg*h/L (range: da 76 500 a 93 500 µg*h/L).

Le analisi dei sottogruppi per regime di condizionamento, ovvero il confronto dei sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto il regime MAC rispetto al regime SMAC, non hanno mostrato differenze rilevanti nel livello di attecchimento delle cellule trasdotte né nell'attività enzimatica di ARSA (in tutte le PBMC e le cellule mononucleate derivate da MO). Inoltre, i profili di sicurezza di entrambi i regimi si sono dimostrati paragonabili.

Pertanto, la decisione di utilizzare il regime MAC o SMAC per il condizionamento pre-trattamento è a discrezione del medico curante, tenuto conto delle caratteristiche cliniche del paziente quali, ma non limitate a, età, funzione epatica, prematurità e trombofilia.

Durante lo sviluppo clinico, è stata necessaria la profilassi per le malattie veno-occlusive (VOD) e le relative complicanze endoteliali come da prassi istituzionale con acido ursodesossicolico o defibrotide.

Somministrazione di Libmeldy

A tutti i pazienti (N = 29) è stato somministrato il medicinale con una dose media (min; max) di 10,81 x 10⁶ (4,2; 25,9) di cellule CD34⁺/kg sotto forma di infusione endovenosa.

Risultati di efficacia integrata (N = 29)

I parametri di efficacia co-primaria erano:

- scala di valutazione della funzione grosso motoria (GMFM): un miglioramento di > 10 % del punteggio totale GMFM dei pazienti trattati osservato a 2 anni dal trattamento (vedere tabella 4), quando confrontato con i punteggi GMFM nei pazienti MLD di controllo storico non trattati di pari età [ossia dello studio sulla storia naturale (NHx) condotto dal centro San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy [SR-TIGET], e
- attività di ARSA: un aumento significativo (deviazione standard ≥ 2) dell'attività residua di ARSA rispetto ai valori precedenti al trattamento, misurata in cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) a 2 anni dal trattamento (vedere Effetti farmacodinamici, figura 1 e tabella 5).

I pazienti affetti da MLD a esordio precoce trattati prima della comparsa di sintomi evidenti hanno mostrato uno sviluppo motorio normale, una stabilizzazione o un ritardo del tasso di progressione delle disfunzioni motorie, come misurato dal punteggio totale GMFM (%) (vedere tabella 4). Utilizzando un modello ANCOVA adattato all'età nella valutazione GMFM e nel trattamento, la differenza media tra i pazienti IT pre-sintomatici trattati e i pazienti IT non trattati di pari età dello studio NHx era del 71,0 % dopo 2 anni e del 79,8 % dopo 3 anni. Analogamente, la differenza media tra i pazienti GP pre-sintomatici trattati e i pazienti GP non trattati di pari età era del 52,4 % dopo 2 anni e del 74,9 % dopo 3 anni. Tali differenze di trattamento erano statisticamente significative (p ≤ 0,008) a favore di Libmeldy.

Anche se non statisticamente significativa, è stata anche osservata una chiara differenza nel punteggio totale GMFM tra pazienti GP precocemente sintomatici trattati e pazienti GP non trattati di pari età (28,7 % dopo 2 anni; valore p = 0,350 e 43,9 % dopo 3 anni; valore p = 0,054).

Tabella 4 **Punteggio totale (%) GMFM nel 2° anno e nel 3° anno in pazienti pre-sintomatici e precocemente sintomatici (sottogruppi infantile tardiva e giovanile precoce) rispetto ai dati di pazienti di pari età dello studio sulla storia naturale (analisi di dati integrati di efficacia).**

	Punteggio totale medio rettificato GMFM		Differenza media di trattamento nel punteggio totale GMFM tra pazienti trattati e pazienti di pari età non trattati dello studio sulla storia naturale	
	Pazienti trattati	Pazienti non trattati dello studio sulla storia naturale		
Pazienti pre-sintomatici	Infantile tardiva			
	2° anno*	79,5 % (n = 10)	8,4 % (n = 8)	71,0 % (IC 95 %: 60,4 – 81,7); valore p < 0,001
	3° anno	82,6 % (n = 9)	2,8 % (n = 9)	79,8 % (IC 95 %: 66,2 – 93,3); valore p < 0,001
	Giovanile precoce			
	2° anno*	96,7 % (n = 4)	44,3 % (n = 8)	52,4 % (IC 95 %: 25,1 – 79,6); valore p = 0,008
	3° anno	93,2 % (n = 4)	18,2 % (n = 9)	74,9 % (IC 95 %: 50,8 – 99,1); valore p < 0,001
Pazienti precocemente sintomatici	Giovanile precoce			
	2° anno*	60,7 % (n = 6)	31,9 % (n = 10)	28,7 % (IC 95 %: -14,1 – 71,5); valore p = 0,350
	3° anno	59,8 % (n = 6)	15,9 % (n = 10)	43,9 % (IC 95 %: 9,2 – 78,5); valore p = 0,054

* La scala di valutazione della funzione grosso motoria a due anni dal trattamento è stato un endpoint co-primario dello studio clinico per la registrazione. Nota: Analisi della covarianza regolata per il trattamento e l'età. I valori p derivano da un test di verifica d'ipotesi del 5 % a due code con ipotesi nulla di differenza del 10 %. IC: intervallo di confidenza; GP: giovanile precoce; GMFM: scala di valutazione della funzione grosso motoria; IT: infantile tardiva; MLD: leucodistrofia metacromatica.

Il deterioramento della funzione grosso motoria è stato valutato dall'esordio della malattia in pazienti GP precocemente sintomatici al momento della terapia genica. A quattro anni dall'esordio della malattia, la percentuale stimata di pazienti che sono sopravvissuti e hanno mantenuto la locomozione e la capacità di stare seduti senza supporto (livello 5 o superiore della scala GMFC-MLD) era del 62,5 % nel gruppo trattato rispetto al 26,3 % nel gruppo non trattato, che rappresenta un ritardo nella progressione della malattia dopo il trattamento con Libmeldy.

È stato inoltre osservato un aumento statisticamente significativo dell'attività di ARSA nelle PBMC a 2 anni dal trattamento rispetto al basale pre-trattamento sia nei pazienti pre-sintomatici (aumento di 20,0 volte; valore p < 0,001) sia nei pazienti precocemente sintomatici (aumento di 4,2 volte; valore p = 0,004) (vedere tabella 5).

Tabella 5 Attività di ARSA misurata nelle PBMC (media geometrica) al basale e a 2 anni dal trattamento in pazienti pre-sintomatici e precocemente sintomatici (set di dati integrati sull'efficacia).

	Media geometrica (% di CVb) Attività di ARSA nelle PBMC		Aumento in numero di volte dal basale al 2° anno *
	Basale	2° anno	
Pre-sintomatici	26,923 (16,72) (n = 19)	339,736 (270,85) (n = 14)	20,0 (IC 95 %: 9,0; 44,0); valore p < 0,001
Precocemente sintomatici	26,025 (2,72) (n = 9)	134,056 (55,94) (n = 6)	4,2 (IC 95 %: 1,6; 11,2); valore p = 0,004

* Rapporto fra medie corrette a partire da misurazioni ripetute a modello misto di dati su scala logaritmica, con aggiustamento per visita, basale, interazione basale/visita, sottotipo di malattia e interazione sottotipo di malattia/visita.

Un endpoint di efficacia secondario dell'analisi integrata dell'efficacia è stato la misurazione del QI superiore a 55, ossia la soglia per il ritardo mentale moderato (DSM-IV), dopo il trattamento con Libmeldy utilizzando test neuropsicologici. Le misure del quoziente intellettivo/quoziente di sviluppo (QI/QS), ossia delle capacità cognitive e linguistiche, completano i risultati del GMFM e forniscono ulteriori prove del fatto che gli elevati livelli di attecchimento e ricostituzione enzimatica si traducono in effetti terapeutici rilevanti sui principali domini sintomatici nei pazienti affetti da MLD.

Nel sottogruppo IT (tutti pre-sintomatici al momento del trattamento tranne uno), 12 dei 15 pazienti valutati presentavano un QI/QS abbastanza costante, all'interno del range normale (punteggio QI/QS di 100 +/- deviazione standard di 15) durante il follow-up. Tutti i suddetti pazienti, tranne 2 (uno pre-sintomatico, uno precocemente sintomatico), sono rimasti al di sopra della soglia di grave disabilità mentale (QI/QS > 55) in età cronologiche alle quali tutti i 14 pazienti non trattati dello studio NHx con valutazioni neuropsicologiche hanno mostrato segni di grave deterioramento cognitivo (cioè QI/QS inferiore a 55 e vicino a 0).

Dei 10 pazienti GP sopravvissuti, tutti i 4 pazienti pre-sintomatici e 4 pazienti precocemente sintomatici su 6 hanno mostrato un QI/QS normale durante il follow-up. Al contrario, 11 su 12 pazienti dello studio NHx con valutazioni neuropsicologiche hanno mostrato segni di grave deterioramento cognitivo durante il follow-up.

Al momento dell'analisi integrata dei dati, cioè a un tempo mediano di follow-up di 3,035 anni dopo il trattamento (range da 0,99 a 7,51), nessuno dei 16 pazienti del sottogruppo IT trattato, tutti pre-sintomatici al momento del trattamento tranne uno, era morto (100 % di sopravvivenza complessiva). Quattro pazienti IT pre-sintomatici erano vivi 6 anni o più dopo il trattamento e 2 pazienti IT pre-sintomatici erano vivi 7 o più anni dopo il trattamento. In confronto, 12 pazienti IT non trattati su 19 (63,2 %) dello studio NHx erano morti al momento dell'analisi.

Una sopravvivenza complessiva paragonabile è stata osservata nei gruppi GP trattati e non trattati con un tempo mediano di follow-up di 3,49 anni dopo il trattamento (range da 0,64 a 6,55). Un paziente GP trattato in fase pre-sintomatica su 5 (20 %) è morto, a causa di un ictus ischemico, non ritenuto correlato a Libmeldy. Si sono verificati 2 decessi tra gli 8 (25,0 %) pazienti GP trattati in fase precocemente sintomatica, entrambi dovuti alla progressione della malattia, anch'essi non ritenuti correlati al trattamento con Libmeldy. Analogamente, 3 pazienti GP non trattati su 12 (25 %) dello studio NHx erano morti al momento dell'analisi.

Un'analisi di sensibilità, condotta per individuare i fattori clinici che avrebbero potuto influenzare il livello di beneficio del trattamento con Libmeldy e ottimizzare l'uso raccomandato del trattamento, ha identificato 4 fallimenti del trattamento:

- in uno dei pazienti IT sono insorti sintomi correlati alla malattia tra lo screening e la somministrazione di Libmeldy ed è stato considerato sintomatico al momento del trattamento. La progressione di questo paziente dopo il trattamento è stata paragonabile a quella dei pazienti non trattati dello studio NHx per quanto riguarda sia le funzioni cognitive, sia lo sviluppo motorio;
- tre pazienti GP precocemente sintomatici trattati con Libmeldy hanno mostrato un deterioramento delle funzioni motorie e cognitive paragonabile a quello osservato in pazienti non trattati dello studio

NHx e la progressione della malattia ha portato alla morte in due di essi; due dei tre pazienti mostravano un QI < 85 (82 e 58) al momento del trattamento; due dei tre pazienti hanno mostrato un deterioramento tra lo screening e le valutazioni al basale (inizio del regime di condizionamento).

Studio 205756 (formulazione commerciale crioconservata)

Lo studio 205756 è uno studio in aperto, a singolo braccio, per valutare la formulazione crioconservata (commerciale) di Libmeldy nel trattamento di pazienti affetti da MLD IT pre-sintomatici e MLD GP pre-sintomatici o precocemente sintomatici. L'intervallo di dose di cellule utilizzato nei primi 9 pazienti dello studio 205756 ($10,45-30,0 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg) è simile all'intervallo utilizzato nei pazienti trattati con la nuova formulazione (sperimentale) del medicinale ($4,2-25,9 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg).

Al momento del rilevamento dei dati, 6 pazienti (3 IT, 3 GP), tutti pre-sintomatici al momento del trattamento, sono stati trattati, con un follow-up mediano post-trattamento di 0,87 anni (range: da 0,0 a 1,47 anni). I dati preliminari sull'efficacia mostrano livelli di attecchimento, numero di copie del vettore, attività di ARSA nelle PBMC e nel CSF in diversi momenti successivi alla terapia genica all'interno del range osservato nell'analisi integrata dei dati dei pazienti trattati con la nuova formulazione di Libmeldy.

I dati preliminari sulla sicurezza indicano che Libmeldy è stato ben tollerato. Il profilo di sicurezza osservato in questo studio con la formulazione crioconservata è coerente con il profilo stabilito nei pazienti trattati con la formulazione fresca in termini di natura, tempo di insorgenza e frequenza degli eventi avversi segnalati.

Popolazione pediatrica

Libmeldy è stato studiato in neonati e bambini di età compresa tra 7,6 mesi e 11,6 anni. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Libmeldy nel sottogruppo tardo-giovanile della popolazione pediatrica con leucodistrofia metacromatica (cioè pazienti affetti da MLD di età compresa tra 7 e meno di 17 anni al momento dell'insorgenza della malattia) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Libmeldy è un medicinale di terapia genica costituito da cellule autologhe geneticamente modificate *ex vivo*. La natura di Libmeldy è tale per cui non sono applicabili gli studi convenzionali sulla farmacocinetica, l'assorbimento, il metabolismo e l'eliminazione. La biodistribuzione di Libmeldy è stata comunque studiata ed è stata dimostrata la distribuzione ai tessuti ematopoietici e agli organi bersaglio della malattia (compreso il cervello).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa della natura di Libmeldy, una valutazione tossicologica standard non era applicabile e non sono stati condotti studi convenzionali di mutagenicità, cancerogenicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

La farmacologia, la tossicologia e la genotossicità di Libmeldy sono state valutate *in vitro* e *in vivo*. L'analisi della sede di integrazione (ISA) delle cellule del midollo osseo Lin- del topo e delle cellule umane CD34⁺ trasdotte con ARSA LVV è stata condotta prima e dopo il trapianto nei topi e non ha mostrato maggiore propensione all'inserimento all'interno o in prossimità dei geni cancro-correlati, né dominanza clonale. Un prototipo di vettore lentivirale correlato all'ARSA LVV non ha indotto trasformazioni *in vitro* né una crescita sostenuta di cellule del midollo osseo Lin- del topo selvatico trasdotte a causa della trasformazione inserzionale. Le cellule del midollo osseo Lin- di topi Cdkn2a^{-/-}, un ceppo incline al cancro innescato dalla mutagenesi inserzionale gamma-retrovirale, trasdotte con lo stesso prototipo di vettore lentivirale, non hanno mostrato potenziale genotossico quando trapiantate in topi di tipo selvatico.

Sono stati effettuati studi di tossicità e oncogenesi (tumorigenicità) nel modello murino di MLD. Non sono state osservate prove di tossicità dovute alla sovraespressione di ARSA e non è stata osservata alcuna crescita anomala o maligna di cellule trapiantate né di tumori ematopoietici legata all'integrazione di ARSA LVV. La sovraespressione di ARSA nelle HSPC umane e nei topi ARSA Tg non ha compromesso l'attivazione di altre solfatasi dipendenti dall'attivatore di solfatasi SUMF-1, non ha influito sulle capacità di proliferazione e differenziazione delle cellule trasdotte e non ha indotto tossicità o compromissione funzionale nei topi ARSA Tg.

Ulteriori studi con cellule umane CD34⁺ trasdotte con ARSA LVV somministrate a topi immunodeficienti mieloablati non hanno dimostrato alcuna tossicità, alcuna mobilitazione del vettore né trasduzione di gonadi maschili in tali topi.

Il monitoraggio molecolare non ha rilevato lentivirus competente per la replicazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dimetilsolfossido

Sodio cloruro

Albumina umana

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

6 mesi.

Una volta scongelato: massimo 2 ore a temperatura ambiente (20-25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare la/e sacca/sacche per infusione nelle cassette metalliche.

Libmeldy deve essere conservato in vapori di azoto liquido (< -130 °C) e deve rimanere congelato fino al momento in cui il paziente è pronto per il trattamento, in modo da garantire la disponibilità di cellule vitali per la somministrazione al paziente. Il medicinale scongelato non deve essere ricongelato.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacca/sacche per infusione da 50 mL di etilene vinil acetato (EVA) con due connettori spike disponibili, confezionata/e in un involucro in EVA e posta/e all'interno di una cassetta metallica.

Libmeldy viene spedito dall'impianto di produzione alla struttura di stoccaggio del centro di trattamento in un criocontenitore, che può contenere più cassette metalliche destinate a un singolo paziente. Ogni cassetta metallica contiene una sacca per infusione di Libmeldy.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

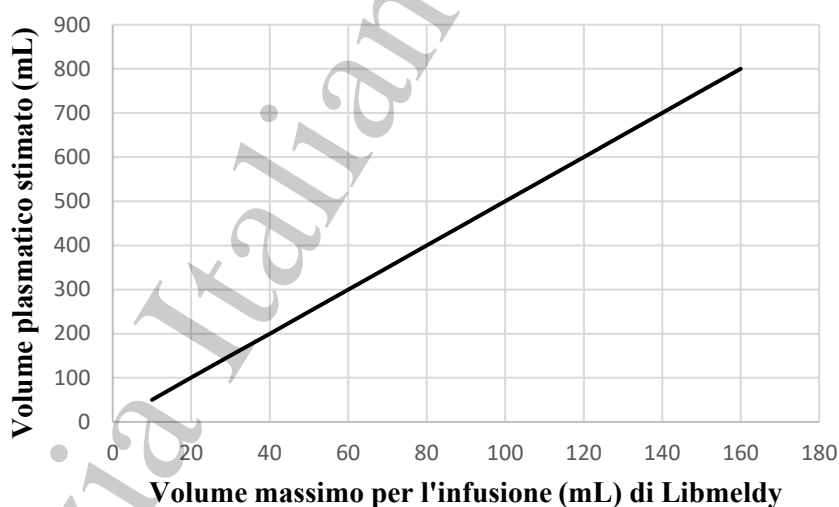
Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

- Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Libmeldy devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.
- Libmeldy deve rimanere sempre a una temperatura < -130 °C, fino a quando il contenuto della sacca non viene scongelato per l'infusione.

Definizione della dose da somministrare

- Considerando le informazioni posologiche fornite al paragrafo 4.2, la dose da somministrare e il numero di sacche per infusione da utilizzare devono essere definiti in base al numero totale di cellule CD34⁺ fornite e indicate sul foglio informativo del lotto (ossia la "dose fornita", calcolata in base al peso del paziente al momento del prelievo delle cellule). La dose di Libmeldy da somministrare deve anche tenere conto del peso del paziente al momento del trattamento e del fatto che ogni sacca utilizzata deve essere somministrata interamente.
- Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente. Quando la dose di Libmeldy è contenuta in più di una sacca, prima dell'infusione è necessario verificare che il volume del medicinale da infondere sia compatibile con il limite raccomandato di DMSO, ovvero il volume totale di DMSO somministrato deve essere < 1 % del volume plasmatico stimato del paziente. Il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve dunque rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente.
- Il grafico che segue è fornito come riferimento per determinare il volume massimo di Libmeldy che può essere somministrato al paziente in base al suo volume plasmatico stimato.

Figura 2 **Indicazioni sul limite di sicurezza di DMSO: il volume massimo di Libmeldy da somministrare deve rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente.**



Preparazione prima della somministrazione

- A un paziente possono essere destinate più sacche per infusione. Ogni sacca per infusione è fornita all'interno di un involucro, contenuto in una cassetta metallica.
- Ciascuna sacca per infusione avvolta deve essere conservata all'interno della propria cassetta metallica in vapori di azoto liquido a < -130 °C fino a quando non è pronta per lo scongelamento e l'infusione.
- Verificare che tutte le sacche per infusione siano presenti e che nessuna sacca per infusione abbia superato la data di scadenza utilizzando il foglio informativo del lotto allegato.
- Una soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9 %) dovrebbe essere disponibile per preparare i tubi prima dell'infusione e per sciacquare la sacca per infusione e i tubi dopo l'infusione stessa.

Controllo prima dello scongelamento

- Non rimuovere la cassetta metallica dalla conservazione criogenica né scongelare Libmeldy fino a quando il paziente non è pronto per l'infusione. I tempi di scongelamento di ciascuna sacca per infusione contenente Libmeldy e dell'infusione stessa devono essere coordinati. Confermare in anticipo l'orario di infusione e regolare il tempo di inizio dello scongelamento in modo che il trattamento sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto.
- Aprire la cassetta metallica e ispezionare l'involucro e la sacca per infusione per verificarne l'integrità prima dello scongelamento. Qualora una sacca per infusione sia danneggiata, seguire le linee guida locali per la gestione dei rifiuti di materiali di origine umana e contattare immediatamente Orchard Therapeutics.
- Prima di scongelare Libmeldy, è necessario verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sulle etichette dell'imballaggio e sul foglio informativo del singolo lotto allegato. Libmeldy è destinato esclusivamente all'uso autologo. Non scongelare o somministrare Libmeldy se le informazioni riportate sull'etichetta specifica del paziente sulla sacca per infusione non corrispondono al paziente previsto.

Scongelamento

- Dopo l'accurata rimozione dalla cassetta metallica, scongelare la sacca per infusione nel suo involucro sigillato a 37 °C in un dispositivo per lo scongelamento controllato, fino a quando non si veda più ghiaccio nella sacca per infusione.
- Una volta completato lo scongelamento, la sacca deve essere rimossa immediatamente dal dispositivo per lo scongelamento.
- L'involucro deve essere aperto con cautela per rimuovere la sacca per infusione, che deve essere tenuta a temperatura ambiente (20-25 °C) fino al momento dell'infusione.
- Massaggiare delicatamente la sacca per infusione per risospendere le cellule. Il contenuto della sacca per infusione deve essere ispezionato per verificare che non vi siano residui di aggregati cellulari visibili. Piccoli grumi di materiale cellulare devono essere dispersi con una leggera miscelazione manuale. Non agitare la sacca.
- La sacca per infusione non deve essere lavata, centrifugata, campionata e/o risospesa in nuovi mezzi prima dell'infusione.
- Libmeldy non deve essere irradiato poiché l'irradiazione potrebbe portare all'inattivazione del prodotto.
- Se viene fornita più di una sacca per infusione per la dose di trattamento del paziente, la sacca successiva deve essere scongelata solo dopo che il contenuto della sacca precedente è stato completamente infuso.

Somministrazione

- Libmeldy deve essere somministrato come infusione endovenosa tramite un catetere venoso centrale, secondo le procedure standard del sito di somministrazione per i prodotti di terapia cellulare.
- Il set di somministrazione consigliato consiste in un set per trasfusione di sangue dotato di un filtro da 200 µm.
- Ogni sacca deve essere infusa per effetto della gravità entro 2 ore dallo scongelamento, comprese eventuali interruzioni durante l'infusione, per mantenere la massima vitalità del prodotto.
- La velocità massima di infusione è di 5 mL/kg/h e il contenuto di ogni sacca deve essere infuso nell'arco di circa 30 minuti.
- Quando è necessaria più di una sacca di Libmeldy, va somministrata solo una sacca di prodotto all'ora.
- I pazienti non precedentemente esposti a DMSO devono essere osservati attentamente. I segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e saturazione di ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati fino a 3 ore dopo l'infusione.

- Al termine dell'infusione, sciacquare tutto il Libmeldy rimasto nella sacca per infusione ed eventuali tubi associati con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9 %) per garantire che venga infuso il maggior numero possibile di cellule nel paziente. Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

- In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Libmeldy devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

- Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Libmeldy (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1493/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Dicembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italia

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del rilascio di Libmeldy in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà il contenuto e il formato del programma formativo e di distribuzione controllata con l'autorità nazionale competente.

Il programma formativo e di distribuzione controllata ha lo scopo di fornire informazioni sull'uso sicuro di Libmeldy.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Libmeldy è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/ chi li assiste, quindi tutti coloro che potrebbero prescrivere, erogare e/o utilizzare Libmeldy, abbiano accesso o ricevano il seguente pacchetto formativo:

- materiale informativo per il medico,
- pacchetto informativo per il paziente.

Il materiale informativo per il medico deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- la guida per gli operatori sanitari;
- la guida per la gestione e il metodo di somministrazione.

• La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- avvertenza del fatto che esiste una possibilità teorica che il trattamento con Libmeldy possa essere associato al rischio di mutagenesi inserzionale, che potrebbe portare allo sviluppo di tumori maligni. Tutti i pazienti devono essere monitorati al fine di rilevare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di trasformazione oncogena, leucemia o linfoma, e devono essere informati sui segni e sui sintomi di leucemia o linfoma e chiedere immediatamente assistenza medica se si manifesta uno qualsiasi di tali sintomi;
- avvertenza sul ritardo dell'attecchimento in piastrine e guida alla gestione dello stesso;
- avvertenza sulla comparsa di anticorpi anti-ARSA e guida alla relativa gestione;
- avvertenza sul potenziale rischio di mancato attecchimento e sulla necessità di monitorare i pazienti;
- informazioni sullo studio LongTERM-MLD e su cosa comporterà;
- raccomandazione delle considerazioni importanti su Libmeldy di cui discutere con i pazienti e/o con chi li assiste:
 - potenziali rischi del trattamento con Libmeldy;
 - segni di eventuali tumori maligni come leucemia/linfoma e quali azioni intraprendere;
 - contenuto della guida per il paziente e per i genitori/tutori;

- necessità di portare con sé la scheda di allerta per il paziente e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari;
- importanza di un monitoraggio regolare e di un follow-up a lungo termine;
- indicazione delle informazioni di contatto per segnalare tutte le reazioni avverse sospette e per includere il numero di lotto del singolo medicinale che si trova all'interno della scheda di allerta per il paziente.

• **La guida per la gestione e il metodo di somministrazione per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- indicazioni sul fatto che Libmeldy deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato con esperienza nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT);
- istruzioni sulle precauzioni da prendere prima di maneggiare o somministrare Libmeldy;
- istruzioni per la ricezione e la conservazione di Libmeldy;
- istruzioni per controllare Libmeldy prima della somministrazione;
- istruzioni per lo scongelamento di Libmeldy;
- indicazione delle informazioni di contatto per segnalare tutte le reazioni avverse sospette e per includere il numero di lotto del singolo medicinale che si trova all'interno della scheda di allerta per il paziente.

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- il foglio illustrativo;
- la guida per il paziente e per i genitori/tutori;
- la scheda di allerta per il paziente.

• **La guida per il paziente e per i genitori/tutori** deve contenere i seguenti messaggi fondamentali:

- avvertenza sulla necessità di monitorare l'insorgenza di sintomi di leucemia o linfoma nel paziente e sul fatto che, in caso di sintomi, va contattato immediatamente il medico specialista, poiché esiste un basso rischio che il paziente possa sviluppare la leucemia o il linfoma. Il medico specialista controllerà il sangue del paziente per verificare la presenza di eventuali segni di leucemia o linfoma durante i controlli annuali di routine, che continueranno dopo il trattamento;
- indicazioni sulla necessità per il paziente, i genitori o tutori di portare con sé la scheda di allerta per il paziente per informare qualsiasi operatore sanitario curante che il bambino è stato trattato con Libmeldy;
- indicazioni sull'importanza di un monitoraggio regolare e della segnalazione di eventuali sintomi o preoccupazioni al medico specialista che ha in cura il bambino;
- informazioni sullo studio LongTERM-MLD e sullo scopo dello studio;
- indicazione delle informazioni di contatto per segnalare eventuali effetti indesiderati o sintomi del paziente e qual è il significato di un medicinale soggetto a monitoraggio addizionale (▼).

• **La scheda di allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi fondamentali:

- dichiarazione che il paziente è stato trattato con Libmeldy, comprensiva di numero di lotto del medicinale e data del trattamento per garantire la tracciabilità secondo la linea guida sul follow-up sulla sicurezza e l'efficacia e sulla gestione del rischio dei medicinali per terapie avanzate (EMA/149995/2008);
- informazioni di contatto del medico;
- informazioni sulla possibilità di falsa positività di alcuni test commerciali per l'HIV a causa di Libmeldy;
- dichiarazione che il paziente è stato trattato con terapia genica e non deve donare sangue, organi, tessuti o cellule;
- dettagli sulla segnalazione delle reazioni avverse e sul fatto che Libmeldy è soggetto a monitoraggio addizionale ▼;
- informazioni di contatto affinché un operatore sanitario possa ricevere ulteriori informazioni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura che in ogni Stato membro in cui Libmeldy è commercializzato è in vigore un sistema volto a controllarne la distribuzione al di fuori del livello di controllo garantito da misure di routine per la minimizzazione dei rischi. Devono essere soddisfatti i seguenti requisiti prima che il prodotto venga prescritto, prodotto, erogato e usato: Libmeldy sarà disponibile solo attraverso centri di trattamento qualificati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per garantire la tracciabilità delle cellule del paziente e del farmaco prodotto tra l'ospedale dove avviene il trattamento e il sito di produzione; la selezione dei centri di trattamento sarà effettuata, se del caso, in collaborazione con le autorità sanitarie nazionali; gli operatori sanitari saranno formati sulla base del materiale informativo per il medico nell'ambito del processo di qualificazione del centro.

•Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Libmeldy nei bambini affetti da forme infantili tardive o giovanili precoci di MLD, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio prospettico basato sui dati di un registro, secondo un protocollo concordato, e ne presenterà i risultati.</p>	<p>Relazioni provvisorie da presentare in conformità con il piano di gestione del rischio</p> <p>Relazione finale dello studio: marzo 2046</p>