▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Libmeldy 2–10 x 10^6 Zellen/ml Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Libmeldy (Atidarsagen autotemcel) ist eine mit genetisch veränderten autologen $CD34^+$-Zellen angereicherte Population mit hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (*haematopoietic stem and progenitor cells,* HSPC), die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors mit Expression des Gens für humane Arylsulfatase A (ARSA) transduziert wurden.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Libmeldy enthält Atidarsagene Autotemcel mit einer chargenabhängigen Konzentration einer mit genetisch veränderten autologen $CD34^+$-Zellen angereicherten Population. Das Arzneimittel ist in einem oder mehreren Infusionsbeuteln verpackt, die insgesamt eine Dispersion von 2-10 x 10^6 Zellen/ml einer mit lebensfähigen $CD34^+$-Zellen angereicherten Population enthalten, die einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel suspendiert ist.

Jeder Infusionsbeutel enthält 10 bis 20 ml von Libmeldy.

Die quantitativen Angaben zum Arzneimittel, einschließlich der Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel (siehe Abschnitt 6), sind dem Chargeninformationsblatt (*Lot Information Sheet,* LIS) im Deckel des für den Transport verwendeten Kryoversandbehälters zu entnehmen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml und 55 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Libmeldy wird angewendet zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

- bei Kindern mit im präsymptomatischen späten Säuglings- (*pre-symptomatic late infantile,* PSLI) oder präsymptomatischen frühen Kindesalter (*pre-symptomatic early juvenile,* PSEJ) auftretenden Formen,
- bei Kindern mit der im frühsymptomatischen frühen Kindesalter (*early symptomatic early juvenile,* ESEJ) auftretenden Form, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Libmeldy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (*Haematopoietic Stemm Cell Transplantation,* HSZT) verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Dosierung

Libmeldy ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4) und darf nur einmal verabreicht werden.

Die Dosis von Libmeldy muss auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Infusion festgelegt werden.

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis zur Infusion, die eine Dispersion von lebensfähigen CD34+-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln enthält.

Die empfohlene Mindestdosis von Libmeldy beträgt 3 × 10^6 $CD34^+$-Zellen/kg Körpergewicht. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 30 × 10^6 $CD34^+$-Zellen/kg verabreicht.
Weitere Informationen zur Dosis sind dem beigefügten Chargeninformationsblatt (LIS) zu entnehmen.

Mobilisation von peripheren Blutstammzellen und Apherese
Die autologen $CD34^+$-Zellen werden aus mobilisierten Blutstammzellen (*mobilised peripheral blood,* mPB) isoliert. Dies erfolgt mittels Apheresеverfahren im Anschluss an die Mobilisation aus dem peripheren Blut.

Für die Herstellung von Libmeldy müssen dem Patienten mindestens 8×10^6 $CD34^+$-Zellen/kg entnommen werden, denn der optimale Bereich liegt bei $20–30 \times 10^6$ $CD34^+$-Zellen/kg.
Die Mindestanzahl an $CD34^+$-Zellen kann im Rahmen von einem oder mehreren Apheresetagen gewonnen werden.

Wenn nach der Herstellung des Arzneimittels die Libmeldy-Mindestdosis von 3×10^6 $CD34^+$-Zellen/kg nicht erreicht wird, muss dem Patienten möglicherweise ein weiteres Mobilisationsprotokoll mit einem oder mehreren Apheresezyklen durchgeführt werden, um mehr Zellen für die zusätzliche Herstellung zu erhalten (siehe *Mobilisation und Apherese* in Abschnitt 5.1).

Es ist außerdem eine zusätzliche Gewinnung von HSPC mit mindestens 2×10^6 $CD34^+$-Zellen/kg zur Anwendung als Backup erforderlich, falls die Qualität von Libmeldy nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Libmeldy-Infusion beeinträchtigt ist oder es zu einem Scheitern des primären Engraftments oder zu einer länger anhaltenden Knochenmarkaplasie nach der Behandlung mit Libmeldy kommt (siehe Abschnitt 4.4).
Diese Zellen müssen dem Patienten entnommen und im Einklang mit den in der jeweiligen Einrichtung üblichen Verfahren vor der myeloablativen Konditionierung kryokonserviert werden. Die Back-up-Zellen können entweder mittels mPB-Apherese oder Knochenmarkentnahme gewonnen werden.

Mobilisation von Stammzellen aus dem peripheren Blut
Bei den Patienten ist eine HSPC-Mobilisation mit Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (*granulocyte colony-stimulating factor,* G-CSF) mit oder ohne Plerixafor und anschließender Apherese durchzuführen, um $CD34^+$-Stammzellen für die Herstellung des Arzneimittels zu erhalten (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Mobilisationsschemas).

Vorbehandlung Konditionierung

Der behandelnde Arzt sollte bestätigen, dass die Verabreichung einer autologen HSPC-Gentherapie bei dem Patienten klinisch angemessen ist, bevor mit der myeloablativen Konditionierung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).
Vor der Infusion von Libmeldy ist eine myeloablative Konditionierung erforderlich, um ein effizientes Engraftment der genetisch veränderten autologen $CD34^+$-Zellen zu begünstigen (Abschnitt 5.1 enthält eine Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Myeloablationsregimes).
Als Arzneimittel zur Konditionierung wird Busulfan empfohlen.

Mit der myeloablativen Konditionierung sollte erst begonnen werden, wenn das vollständige Set an Infusionsbeuteln, aus denen sich die Libmeldy-Dosis zusammensetzt, bei dem qualifizierten Behandlungszentrum eingegangen ist und dort gelagert wurde und die Verfügbarkeit der zusätzlich entnommenen Backup-Zellen bestätigt ist.

Es wird empfohlen, dass die Patienten gleichzeitig mit dem Konditionierungsschema und vor der Behandlung mit Libmeldy im Einklang mit den vor Ort geltenden Richtlinien eine Prophylaxe gegen die Venenverschlusskrankheit (*veno-occlusive disease,* VOD) und damit verbundene Komplikationen aufgrund einer Endothelschädigung, d. h. transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) oder atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS), erhalten.

Abhängig von dem jeweils angewendeten myeloablativen Konditionierungsschema sollte auch eine Prophylaxe gegen Krampfgeschehen in Betracht gezogen werden. Phenytoin wird nicht empfohlen, da es die Clearance von Busulfan erhöhen könnte.

Zur Prävention und Behandlung von Infektionen, insbesondere in der neutropenischen Phase nach der Konditionierung, sollte die prophylaktische und empirische Anwendung von Arzneimitteln gegen Infektionen (bakteriell, mykotisch, viral) in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, im Einklang mit den vor Ort geltenden Richtlinien eine routinemäßige Überwachung gängiger Viren, bei denen einer Reaktivierung stattfinden kann, durchzuführen. Während des Krankenhausaufenthaltes sollten im Einklang mit den vor Ort geltenden Standards Infektionskontrollmaßnahmen und Isolierungsverfahren angewendet werden.

Prämedikation

Es wird empfohlen, 15 bis 30 Minuten vor der Infusion von Libmeldy eine Prämedikation mit intravenösem Chlorpheniramin (0,25 mg/kg, maximale Dosis 10 mg) oder äquivalenten Arzneimitteln zu verabreichen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu verringern.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Libmeldy wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden für Libmeldy keine Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die Patienten sollten auf Nierenfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie vertretbar ist. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung
Es wurden für Libmeldy keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Patienten sollten auf Leberfunk-

tionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie angemessen ist
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy wurden bei Patienten mit der im späten Kindesalter auftretenden Form der Krankheit (d. h. mit typischem Beginn jenseits des Alters von 7 Jahren) noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Libmeldy ist nur für die intravenöse Infusion bestimmt.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Zellen. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten beim Umgang mit dem Produkt zu vermeiden.

Vorbereitung der Infusion
Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf den Libmeldy-Infusionsbeuteln und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf dem Chargeninformationsblatt (*Lot Information Sheet,* LIS) zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4).

Der Zeitpunkt des Auftauens und der Infusion von Libmeldy sollte zeitlich entsprechend abgestimmt werden. Der Zeitpunkt des Beginns der Infusion sollte vorab bestätigt und auf das Auftauen abgestimmt werden, damit Libmeldy für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist. Zur Erhaltung der Viabilität des Produkts wird empfohlen, Libmeldy sofort nach dem Auftauen zu infundieren. Die Infusion muss innerhalb von 2 Stunden nach dem Zeitpunkt des Auftauens durchgeführt werden.

Anwendung
Das Produkt sollte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht. Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte pro Stunde nur ein Beutel Arzneimittel infundiert werden. Jeder Beutel sollte innerhalb von ca. 30 Minuten mit einer Infusionsrate von maximal 5 ml/kg/h infundiert werden. Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist (siehe Abschnitt 6.6).

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Libmeldy, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorhergehende Behandlung mit einer Gentherapie mit hämatopoetischen Stammzellen.

Es sind Gegenanzeigen gegen die Mobilisation und die Arzneimittel zur Myeloablation zu berücksichtigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfallsdatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Autologe Anwendung

Libmeldy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Libmeldy darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und dem Chargeninformationsblatt (*Lot Information Sheet,* LIS) und die Identität des Patienten nicht übereinstimmen.

Schnell fortschreitende Phase der Erkrankung

Die Behandlung mit Libmeldy sollte durchgeführt werden, bevor die Erkrankung in ihre schnell fortschreitende Phase gelangt.
Die Eignung für die Behandlung mit Libmeldy sollte zunächst vom behandelnden Arzt durch eine vollständige neurologische Untersuchung, eine Beurteilung der motorischen Funktion und eine auf das Alter des Patienten abgestimmte neurokognitive Untersuchung abgeklärt werden.
Vor Beginn der Zellenentnahme und vor Beginn der Konditionierung sollte der behandelnde Arzt überprüfen, ob die Gabe der autologen HSPC-Gentherapie nach wie vor bei dem Patienten klinisch angemessen und die Behandlung mit Libmeldy weiterhin indiziert ist.

Mobilisation und myeloablative Konditionierung von Arzneimitteln

Es sind die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Mobilisation und myeloablativen Konditionierung von Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Komplikationen im Zusammenhang mit einem zentralen Venenkatheter (ZVK), einschließlich Infektionen und Thrombosen

In klinischen Studien wurde über Infektionen im Zusammenhang mit der Verwendung von ZVKs berichtet, und es besteht ein ZVK-assoziiertes Thromboserisiko. Die Patienten sollten engmaschig auf mögliche Infektionen und katheterbedingte Ereignisse überwacht werden.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Libmeldy auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Libmeldy anwenden, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Interferenz mit virologischen Tests

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Libmeldy verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests (*Nucleic Acid Test*, NAT) falschpositiv ausfallen. Daher sollten Patienten, die Libmeldy erhalten haben, nicht mit einem PCR-basierten Assay hinsichtlich einer HIV-Infektion gescreent werden.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Libmeldy behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden. Diese Informationen sind im Patientenpass enthalten, der den Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Überempfindlichkeit und infusionsbedingte Reaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid (DMSO) in Libmeldy zurückzuführen sein. Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter genauer Beobachtung bleiben. Vor Beginn der Infusion, während der Infusion und nach der Infusion jedes Beutels Libmeldy gemäß Standards der Einrichtung sind die Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten von Symptomen zu überwachen.
Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte außerdem pro Stunde nur ein Beutel Arzneimittel infundiert werden und vor Beginn der Infusion des nächsten Beutels sollte sichergestellt werden, dass keine allergische Reaktion vom Soforttyp auftritt.

Scheitern der Rekonstitution nach der Transplantation (fehlendes Engraftment)

In klinischen Studien blieb die Rekonstitution des Knochenmarks nach der Transplantation (Engraftment) bei keinem Patienten aus, wie durch die Anzahl der Neutrophilen im peripheren Blut gemessen wurde. Das Scheitern des Neutrophilen-Engraftments ist ein kurzfristiges, aber potenziell bedeutendes Risiko. Es ist definiert als Nichterreichen einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) > 500 Zellen/µl ohne Anzeichen für eine Rekonstitution des Knochenmarks (d. h. hypozelluläres Knochenmark) an Tag 60 nach der Libmeldy-Infusion. Im Falle eines fehlenden Engraftments sollten die nicht transduzierten Backup-Stammzellen im Einklang mit den lokalen Standards infundiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Länger anhaltende Zytopenie

Die Patienten können nach der myeloablativen Konditionierung und der Libmeldy-Infusion mehrere Wochen lang schwere Zytopenien aufweisen, beispielsweise eine schwere Neutropenie [definiert als absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 500 Zellen/µl] und eine verlängerte Thrombozytopenie. In klinischen Studien betrug die mediane Anzahl der Tage mit absoluter Aplasie 6 (Bereich 2–29 Tage, d. h. bis zu 4 Wochen) und die mediane Anzahl der Tage von der Behandlung mit Libmeldy bis zum Engraftment der Neutrophilen 38 (Bereich 18–50 Tage, d. h. bis zu 7 Wochen). Die Patienten sollten daher nach der Infusion mindestens 7 Wochen lang auf Anzeichen und Symptome einer Zytopenie überwacht werden.
Die Erythrozyten sind nach medizinischem Ermessen zu überwachen, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. Der medizinischen Einschätzung und den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung entsprechend sollte eine unterstützende Transfusion von Erythrozyten und Blutplättchen erfolgen. Beim Auftreten klinischer Symptome, die auf eine Anämie hinweisen, sollten unverzüglich die Bestimmung der Anzahl der Blutzellen und andere geeignete Tests in Betracht gezogen werden.
Wenn die Zytopenie trotz der Anwendung von Granulozyten-mobilisierenden Arzneimitteln länger als sieben bis acht Wochen anhält, sollten die nicht-transduzierten Backup-Stammzellen infundiert werden. Wenn die Zytopenie trotz der Infusion der nicht-transduzierten Backup-Stammzellen persistiert, sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Verzögertes Thrombozyten-Engraftment

Ein Thrombozyten-Engraftment ist definiert als der erste von drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Thrombozytenwerten ≥ 20 x 10^9/l, die nach der Libmeldy-Infusion erhalten wurden, wobei 7 Tage unmittelbar vor dem sowie während des Beurteilungszeitraums (bis zu 60 Tage nach der Gentherapie) keine Thrombozytentransfusion stattgefunden haben darf.
In klinischen Studien betrug die mediane Anzahl der Tage von der Behandlung mit Libmeldy bis zum Thrombozyten-Engraftment 35 (Bereich 11–109 Tage). Bei vier von 49 Patienten (8 %) war das Thrombozyten-Engraftment verzögert (Median: 85,5 Tage, Bereich 67–109 Tage), jedoch nicht verbunden mit einer erhöhten Inzidenz von Blutungen. Alle Patienten (N = 49) erhielten im Rahmen der Standardbehandlung/Prophylaxe eine unterstützende Thrombozytentransfusion. Die Thrombozytenzahl sollte nach medizinischem Ermessen überwacht werden, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. Eine unterstützende Thrombozytentransfusion sollte der medizinischen Einschätzung und den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung entsprechend erfolgen.

Metabolische Azidose

Vor einer Behandlung mit Libmeldy sollten das Vorhandensein einer renalen tubulären Azidose sowie die Risiken in Verbindung mit dem Konditionierungsarzneimittel und die Risiken des Gentherapieverfahrens, die zur Entwicklung einer metabolischen Azidose beitragen können, abgeklärt werden. Der Säure-Base-Status sollte während der gesamten Konditionierung überwacht werden, bis der Patient keinem metabolischen Stress mehr ausgesetzt ist. Der behandelnde Arzt sollte zusätzlich zu etwaigen anderen erforderlichen Behandlungen die Gabe von Natriumbicarbonat in Betracht ziehen und versuchen, alle gleichzeitig vorliegenden Nebenwirkungen, die zu einer metabolischen Azidose beitragen könnten, zu korrigieren.

Überwachung der Schilddrüsenfunktion

Bei manchen Patienten wurde in klinischen Studien ein vorübergehender Anstieg von Thyreotropin (TSH), freiem T4 (FT4; Thyroxin) und freiem T3 (FT3; Triiodthyronin) beobachtet. In Anbetracht der Tatsache, dass Schilddrüsenerkrankungen möglicherweise durch eine kritische Erkrankung überdeckt oder durch Begleitmedikamente hervorgerufen werden können, sollten Patienten vor der Behandlung mit Libmeldy, wie auch für kurze Zeit nach der Behandlung und danach bei Bedarf hinsichtlich der Funktion und Struktur ihrer Schilddrüse untersucht werden.

Risiko einer Insertionsonkogenese

Nach der Behandlung mit Libmeldy besteht ein theoretisches Risiko zur Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms. Falls bei einem Patienten, der Libmeldy erhalten hat, eine Leukämie oder ein Lymphom festgestellt wird, sollten Blutproben für die Integrationsstellenanalyse entnommen werden.

Anti-ARSA-Antikörper

Alle Patienten (N = 39) in den klinischen Studien wurden auf Anti-ARSA-Antikörper (AAA) getestet und 15 % hatten ein positives Ergebnis. Ein ähnlicher Prozentsatz der Patienten, die entweder im Rahmen eines Härtefall-Programms (*Compassionate Use*) oder im kommerziellen Umfeld behandelt wurden, wiesen positive AAA-Ergebnisse auf. Die Titer waren im Allgemeinen niedrig und die meisten Fälle waren spontan oder nach Behandlung mit Rituximab reversibel (siehe Abschnitt 4.8).
Die Überwachung auf AAA wird vor der Behandlung sowie 1 bis 2 Monate lang nach der Gentherapie und dann 6 Monate, 1 Jahr, 3 Jahre, 5 Jahre, 7 Jahre, 9 Jahre, 12 Jahre und 15 Jahre nach der Behandlung empfohlen.
Bei Krankheitsbeginn oder bedeutsamer Krankheitsprogression wird eine zusätzliche AAA-Überwachung empfohlen.

Serologische Untersuchungen

Libmeldy wurde nicht bei Patienten mit HIV-1-, HIV-2-, HTLV-1-, HTLV-2-, HBV-, HCV- oder Mykoplasmainfektion untersucht.
Alle Patienten sollten vor der Mobilisation auf HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV und Mykoplasmen getestet werden, um die Annahme des zellulären Ausgangsmaterials für die Herstellung von Libmeldy zu gewährleisten.

Anwendung von antiretroviralen Medikamenten

Patienten sollten ab mindestens einen Monat vor der Mobilisation bis mindestens 7 Tage nach der Libmeldy-Infusion keine antiretroviralen Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient nach Exposition gegenüber HIV/HTLV antiretrovirale Medikamente benötigt, sollte die Einleitung der Behandlung mit Libmeldy verschoben werden, bis 6 Monate nach der Exposition ein HIV/HTLV-Western-Blot und ein Test der Viruslast durchgeführt worden sind.

Nach der Infusion von Libmeldy

Nach der Infusion sind die Standardverfahren für das Patientenmanagement nach HSPC-Transplantation zu befolgen.
Der Immunglobulin G-Spiegel sollte bei über 5 g/l gehalten werden, um mögliche Spätinfektionen (die später als 100 Tage nach der Therapie auftreten) in Verbindung mit einer schweren Hypogammaglobinämie infolge der Apherese/Knochenmarkentnahme und Konditionierung zu verhindern.
Alle Blutprodukte, die innerhalb der ersten 3 Monate nach der Libmeldy-Infusion benötigt werden, müssen bestrahlt werden.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich an einer Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy genauer zu beschreiben.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 35–560 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2 bis 28 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für Erwachsene.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei Libmeldy werden aufgrund der Art des Medikaments keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erwartet.

Antiretrovirale Medikamente

Patienten sollten ab mindestens einem Monat vor der Mobilisation bis mindestens 7 Tage nach der Libmeldy-Infusion keine antiretroviralen Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Libmeldy wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn des Konditionierungsschemas, während der Behandlung mit Libmeldy und bis zur hämatologischen Regeneration nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Libmeldy nicht für die Anwendung bei Erwachsenen bestimmt ist, liegen keine Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit beim Menschen vor und es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt.

Was die Fertilität anbelangt, ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung zu konsultieren. Es ist zu beachten, dass der behandelnde Arzt die Eltern/Betreuer des Patienten über die Optionen zur Kryokonservierung von Spermatogonien oder Ovarialgewebe informieren sollte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Libmeldy wurde bei 49 Patienten mit MLD evaluiert.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung im integrierten Sicherheitsdatensatz betrug 5,6 Jahre (Bereich: 0,5 bis 13,2 Jahre). Drei Patienten verstarben, und insgesamt 46 Patienten blieben in der Nachbeobachtungsphase.
In Anbetracht des kleinen Patientenkollektivs ermöglichen die Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle keinen vollständigen Überblick über Art und Häufigkeit dieser Ereignisse.

Der Behandlung mit Libmeldy gehen medizinische Eingriffe voraus, d. h. die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen durch Mobilisation des peripheren Blutes mit G-CSF mit oder ohne Plerixafor, gefolgt von Apherese und myeloablativer Konditionierung (vorzugsweise unter Verwendung von Busulfan), die jeweils mit eigenen Risiken einhergehen. Bei der Beurteilung der Sicherheit einer Behandlung mit Libmeldy sollten zusätzlich zu den mit der Gentherapie verbundenen Risiken das Sicherheitsprofil und die Produktinformationen der Arzneimittel berücksichtigt werden, die zur Stammzellmobilisation aus dem peripheren Blut und zur myeloablativen Konditionierung verwendet werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10) und häufig (≥ 1/100 und < 1/10).

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die Libmeldy zugeschrieben werden.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Antikörpertest positiv (Anti-ARSA-Antikörper)	

Tabelle 2 Nebenwirkungen, die möglicherweise der myeloablativen Konditionierung zuzuschreiben sind*

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion durch Zytomegalie-Virus, Pneumonie, Rhinitis, Sepsis, Staphylokokkeninfektion, Harnwegsinfektion, Virusinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie, Neutropenie	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Metabolische Azidose, Hypervolämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Erbrechen	Aszites, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, gastrointestinale Hämorrhagie, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatomegalie	Hypertransaminasämie, Hypoalbuminaemie, Lebervenen-Verschlusskrankheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Exfoliation der Haut, Windeldermatitis, Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Oligurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nachlassen der ovariellen Funktion	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Schleimhautentzündung
Untersuchungen		Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Aspergillus-Test positiv, Leberenzym erhöht, Transaminasen erhöht

** Auf der Grundlage von 49 Patienten im integrierten Sicherheitskollektiv, bei denen eine myeloablative Konditionierung mit Busulfan durchgeführt wurde.*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorhandensein von Anti-ARSA-Antikörpern
Alle Patienten (N = 39) in den klinischen Studien wurden auf Anti-ARSA-Antikörper (AAA) getestet und 15 % hatten ein positives Ergebnis. Ein ähnlicher Prozentsatz der Patienten, die entweder im Rahmen eines Härtefall-Programms (*Compassionate Use*) oder im kommerziellen Umfeld behandelt wurden, wiesen positive AAA-Ergebnisse auf.

Die Antikörpertiter waren im Allgemeinen niedrig und die meisten Fälle waren entweder spontan oder nach einer Behandlung mit Rituximab reversibel.
Mit Libmeldy behandelte Patienten sollten regelmäßig auf AAA kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Mobilisation von peripheren Blutstammzellen und Apherese
Während der klinischen Studien wurden hämatopoetische Stammzellen entweder mittels Knochenmarkentnahme oder Mobilisation aus dem peripheren Blut gewonnen. Das Sicherheitsprofil der Knochenmarkentnahme und der Mobilisation/Apherese korrelierten mit der bekannten Sicherheit und Verträglichkeit beider Verfahren und den Angaben in der SmPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) der Arzneimittel zur Mobilisation (G-CSF und Plerixafor).
Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet, die möglicherweise auf Mobilisation und Apherese zurückzuführen waren, und bei keinem der Patienten, bei denen eine Mobilisation durchgeführt wurde, traten in der Vorbehandlungsphase unerwünschte Ereignisse auf, die auf die Arzneimittel zur Mobilisation zurückzuführen sein könnten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien in Bezug auf eine Überdosierung von Libmeldy vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere hämatologische Wirkstoffe, ATC-Code: A16AB21.

Wirkmechanismus

Bei Libmeldy handelt es sich um eine Gentherapie mit *ex vivo* genetisch veränderten autologen $CD34^+$-hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (*haematopoietic stem and progenitor cell,* HSPC). Autologe $CD34^+$-HSPCs werden aus mobilisierten Blutstammzellen (*mobilised peripheral blood,* mPB) gewonnen und mit einem lentiviralen Vektor (ARSA-LVV) transduziert. Dieser fügt eine oder mehrere Kopien der humanen ARSA-komplementären Desoxyribonukleinsäure (*complementary deoxyribonucleic acid,* cDNA) in das Zellgenom ein, so dass genetisch veränderte Zellen in die Lage versetzt werden, das funktionelle ARSA-Enzym zu exprimieren. Bei Verabreichung an den Patienten nach einer Behandlung zur myeloablativen Konditionierung tritt eine Regeneration (Engraftment) der genetisch veränderten Zellen ein und es kommt zu einer Neubesiedelung des hämatopoetischen Kompartiments mit diesen Zellen. Eine Subpopulation der infundierten HSPCs und/oder der von ihnen abstammenden myeloischen Zellen kann durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn wandern und sich im Zentralnervensystem (ZNS) als Mikroglia oder perivaskuläre ZNS-Makrophagen etablieren. HSPC rufen außerdem endoneurale Makrophagen im peripheren Nervensystem (PNS) hervor. Diese genetisch veränderten Zellen können das funktionelle ARSA-Enzym produzieren und sezernieren, das von umgebenden Zellen aufgenommen werden kann. Dieser Prozess wird als „*Cross Correction*" bezeichnet und ermöglicht den Abbau oder die Verhinderung der Einlagerung schädlicher Sulfatide.
Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment beim Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt.

Pharmakodynamische Wirkungen

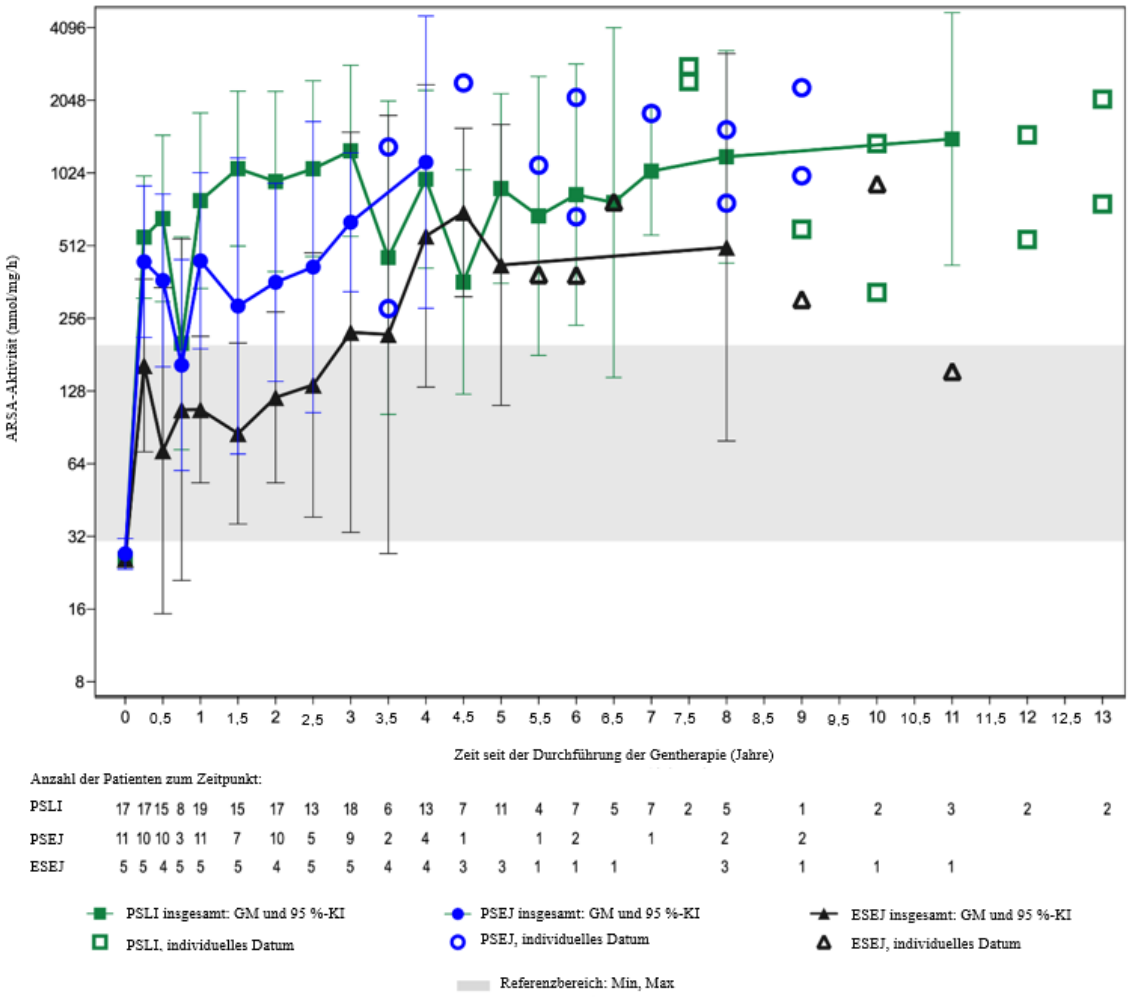
Einen Monat nach der Verabreichung von Libmeldy wurde ein dauerhaftes und stabiles peripheres Engraftment genetisch veränderter Zellen, d. h. die Vektorkopienzahl (*vector copy number,* VCN) in den gesamten mononukleären Zellen des peripheren Blutes (*peripheral blood mononuclear cells,* PBMCs), festgestellt und hielt während der gesamten Nachbeobachtungszeit an. Eine persistierende VCN wurde außerdem in während der Nachbeobachtung aus dem Knochenmark isolierten $CD34^+$-Zellen beobachtet. Bio-

logische Befunde belegen ein anhaltendes Engraftment genkorrigierter Zellen mehrerer Abstammungslinien, was für die Unterstützung der langfristigen Bildung von ARSA und den daraus resultierenden langfristigen klinischen Nutzen wesentlich ist.

In Jahr 1 nach der Behandlung betrug der geometrische Mittelanteil der aus KM stammenden Kolonien, die das LVV-Genom enthielten (% LV^+), an den in klinischen Studien behandelten PSLI-, PSEJ- und ESEJ-Patienten 56,9 % (95 %-KI: 47,6 % bis 68,0 % [n = 33]). Der geometrische Mittelanteil der aus KM stammenden Kolonien mit dem LVV-Genom (% LV^+) in Jahr 5 betrug 59,8 % (95 %-KI: 45,6 % bis 78,5 % [n = 15]), was auf ein stabiles Engraftment im Zeitverlauf in dem behandelten Kollektiv hindeutet.

Bei allen in den klinischen Studien behandelten PSLI-, PSEJ-, ESEJ-MLD-Patienten wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet, mit einer progressiven Rekonstitution der ARSA-Spiegel in PBMCs, die 3 Monate nach der Behandlung geometrische Mittelwerte innerhalb des normalen Referenzbereichs erreichten und während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber lagen (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1 ARSA-Aktivität in PBMCs im Zeitverlauf (geometrisches Mittel und 95 %-KI) bei Patienten mit PSLI, PSEJ und ESEJ (N = 35)



Hinweis: Werte < LLQ werden dem LLQ-Wert zugerechnet. Der LLQ-Wert beträgt 25,79 nmol/mg/h. Geometrische Mittel und 95 %-KIs werden präsentiert, wenn es mindestens 3 Patienten ohne fehlende Daten gibt.
ARSA: Arylsulfatase A; KI: Konfidenzintervall; LLQ: untere Quantifizierungsgrenze; PBMCs: mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut; PSLI: präsymptomatisches spätes Säuglingsalter; PSEJ: präsymptomatisches frühes Kindesalter; ESEJ: frühsymptomatisches frühes Kindesalter.

Die ARSA-Aktivität wurde auch in der Zerebrospinalflüssigkeit (*cerebrospinal fluid,* CSF) als Surrogatkompartiment für die metabolische Korrektur im Gehirn gemessen. Die geometrischen Mittelwerte für ARSA-Aktivität in der Zerebrospinalflüssigkeit stiegen von nicht nachweisbaren Mengen zum Studienbeginn auf Werte im Referenzbereich 6 Monate nach der Behandlung an und blieben während der gesamten Nachbeobachtungszeit nahe dem oder im Referenzbereich.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit wurde im integrierten Wirksamkeitskollektiv (N = 45) untersucht, das Patienten mit PSLI-, PSEJ-, ESEJ-MLD umfasste, die mit Libmedy behandelt wurden. Dies umfasste Patienten, die in der Zulassungsstudie (Studie 201222) behan-

delt worden waren, Patienten, die in einer Studie mit der kommerziellen (kryokonservierten) Formulierung (Studie 205756) behandelt worden waren, Patienten, die im Rahmen von 3 erweiterten Zugangsprogrammen behandelt worden waren, und Patienten, die in eine beobachtende langfristige Nachbeobachtungsstudie aufgenommen und entweder im Rahmen eines Härtefall-Programms (*Compassionate Use*) oder im kommerziellen Umfeld behandelt worden waren.
Die mediane Nachbeobachtungsdauer nach der Behandlung betrug 6,1 Jahre bei PSLI-Patienten (Bereich: 2,0 Jahre bis 13,2 Jahre), 3,3 Jahre bei PSEJ-Patienten (Bereich: 0,6 Jahre bis 11,0 Jahre) und 9,2 Jahre bei ESEJ-Patienten (Bereich: 0,5 Jahre bis 10,9 Jahre).

Das MLD-Krankheitsspektrum umfasst mehrere klinische Formen, welche sich hauptsächlich nach dem Alter, in dem die ersten Symptome der Krankheit auftreten, richten. In die klinischen Studien zu Libmeldy wurden Patienten mit PSLI, PSEJ und ESEJ-MLD mit Mutationen in beiden Allelen des ARSA-Gens einbezogen, die zu einer Verringerung der ARSA-Enzymaktivität führten. „Mutationen in beiden Allelen des ARSA-Gens, die zu einer Verringerung der ARSA-Enzymaktivität führten" bezieht sich auf Mutationen, die zu einer partiellen oder kompletten Störung der ARSA-Enzymaktivität und zu einer Einlagerung von Sulfatiden führen. Diese biallelischen Mutationen schließen häufige neutrale Mutationen aus, die in Verbindung mit ARSA-Pseudomangel-Allelen beschrieben wurden.

Patienten und Krankheitsmerkmale

Die MLD-Subtypen wurden durch das Vorhandensein der folgenden Kriterien während der klinischen Entwicklung definiert:

- Spätes Säuglingsalter (LI): Alter bei Symptombeginn des/der älteren Geschwister(s) ≤ 30 Monate und/oder 2 mutierte Nullallele (0) der ARSA und/oder periphere Neuropathie in einer Elektroneurographie(ENG)-Untersuchung.
- Frühes Kindesalter (EJ): Alter bei Symptombeginn (des Patienten oder des älteren Geschwisters) 30 Monate bis < 7 Jahre und/oder 1 mutiertes Nullallel (0) und 1 mutiertes Allel mit Restfunktion (R) der ARSA und/oder periphere Neuropathie in einer ENG-Untersuchung.

In der vorstehenden Definition bezieht sich Nullallel (0) bzw. Allel mit Restfunktion (R) auf bekannte oder neuartige Mutationen.

Der symptomatische Status der Patienten war folgenderweise definiert:

- Prä-symptomatisch: Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die klinischen Studien waren Patienten mit der LI- oder EJ-Form ohne neurologische Beeinträchtigung (krankheitsbedingte Symptome), mit oder ohne Anzeichen der Erkrankung bei der Untersuchung mit technischen Hilfsmitteln, d. h. Elektroneurographie (ENG) und Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns.

  Auf der Grundlage einer Analyse der Baseline-Charakteristika von präsymptomatischen LI- und EJ-Patienten, die im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms behandelt wurden, wurde die Definition des präsymptomatischen Status weiter präzisiert, um den Behandlungsnutzen zu maximieren.
  Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Analyse sollte die Behandlung eines präsymptomatischen Patienten mit Libmeldy in Betracht gezogen werden:

  - bei Patienten mit der LI-Form der Krankheit: es darf keine Verzögerung der Fähigkeit, unabhängig stehen zu können, und der Fähigkeit, ohne Hilfe gehen zu können, in Verbindung mit abnormalen Anzeichen bei der neurologischen Bewertung vorliegen.
  - bei Patienten mit der EJ-Form der Krankheit: wenn keine neurologischen Anzeichen oder Symptome der Erkrankung vorliegen, die zu einer kognitiven, motorischen oder verhaltensbezogenen funktionellen Beeinträchtigung oder Verschlechterung führen (belegt durch eine neurologische Untersuchung, eine Einschätzung der grobmotorischen Funktion und/oder durch altersentsprechende neuropsychologische Untersuchungen).
- Frühsymptomatisch: Frühsymptomatische EJ-Patienten erfüllten die folgenden 2 Kriterien zum Zeitpunkt der Aufnahme in die klinischen Studien: Intelligenzquotient (IQ) ≥ 70 und die Fähigkeit, ≥ 10 Schritte ohne äußere Hilfe zu gehen.

  Auf der Grundlage der Analyse klinisch relevanter Vorteile für die motorischen und kognitiven Funktionen wurde die Wirksamkeit nur bei Patienten aufgezeigt, die vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zu einem Zeitpunkt behandelt wurden, als sie noch in der Lage waren, ohne äußere Hilfe zu gehen.
  Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sollte die Behandlung eines Patienten mit einer frühsymptomatischen EJ-Form der Erkrankung mit Libmeldy in Betracht gezogen werden:

  - Wenn dieser Patient in der Lage ist, unabhängig zu gehen, was bedeutet, dass der GMFC-MLD (*Gross Motor Function Classification for Metachromatic Leukodystrophy,* Klassifikation der grobmotorischen Funktionen bei metachromatischer Leukodystrophie)-Score des Patienten ≤ 1 ist, und
  - wenn die kognitiven Fähigkeiten des Patienten sich nicht schnell verschlechtern und der IQ des Patienten bei ≥ 85 liegt.

Von den 45 Patienten mit MLD im integrierten Wirksamkeitskollektiv waren 24 PSLI, 14 waren PSEJ und 7 waren ESEJ (siehe Tabelle 3). Alle präsymptomatischen Patienten wurden identifiziert, nachdem ein älteres Geschwister Symptome entwickelt und eine MLD-Diagnose erhalten hatte, was dazu geführt hatte, dass auch andere Familienmitglieder getestet wurden.
Tabelle 3 Zusammenfassung der demografischen Merkmale der Patienten mit PSLI, PSEJ und ESEJ zum Zeitpunkt der Gentherapie (integriertes Wirksamkeitskollektiv [N = 45])

	PSLI (n = 24)	PSEJ (n = 14)	ESEJ (n = 7)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	9 (38)	3 (21)	3 (43)
Männlich	15 (63)	11 (79)	4 (57)
Alter zum Zeitpunkt der GT in Jahren			
Median	0,9	3,1	7,8
Min	0,6	0,8	3,2
Max	1,5	6,3	11,6

Mobilisation und Apherese

Im Rahmen der klinischen Studien wurden 17 Patienten mit verfügbaren Daten, bei denen die Entscheidung getroffen wurde, mPB als Ausgangsmaterial zu verwenden – und keine Knochenmarkentnahme durchzuführen –, G-CSF (Bereich: 7,9–13,6 mcg/kg/Tag) verabreicht, um $CD34^+$-Zellen vor dem Aphereseverfahren zu mobilisieren. Ab Tag 3 der G-CSF-Verabreichung wurde bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Indikation abhängig von den Leukozyten und der $CD34^+$-Zellzahl im peripheren Blut des Patienten einmal täglich ein zusätzliches Mobilisierungsmittel, Plerixafor (Bereich: 0,22–0,37 mg/kg, subkutan), verabreicht. Sobald die Anzahl der $CD34^+$-Zellen eine angemessene Höhe erreicht hatte, wurde eine Apherese nach Standardverfahrensweisen durchgeführt.

Wenn die gewünschte Anzahl der entnommenen $CD34^+$-Zellen zur Herstellung von Libmeldy und zur Bereitstellung des Backup-Transplantats nicht mit einer einzigen Apherese erreicht wurde, wurde ein zweites Verfahren durchgeführt. Allen Patienten wurde die Mindestanzahl von $CD34^+$-Zellen zur Herstellung von Libmeldy (8 x 10^6 $CD34^+$-Zellen/kg) mit 1 Mobilisationszyklus und 1 oder 2 Apheresetagen entnommen.

Konditionierung vor der Behandlung

Die Exposition gegenüber der Konditionierung vor der Behandlung wurde im integrierten Wirksamkeitskollektiv (n = 49) untersucht.

Alle 49 Patienten erhielten vor der Behandlung mit Libmeldy eine systemische Konditionierung mit Busulfan. Die mediane kumulative Fläche unter der Kurve (*area under the curve,* AUC) betrug 79 964 mcg*h/l im integrierten Sicherheitskollektiv (Bereich 63 420 bis 88 310 mcg*h/l [N = 49]). Die mediane kumulative AUC betrug 79 948 mcg*h/l bei den PSLI-Patienten (Bereich 63 420 bis 87 741 mcg*h/l [n = 24]), 79 995 bei den PSEJ-Patienten (Bereich 72 000 bis 84 995 mcg*h/l [n = 14]) und 79 299 mcg*h/l bei den ESEJ-Patienten (Bereich 70 843 bis 85 000 mcg*h/l [n = 7]).

Bei den Patienten im integrierten Sicherheitskollektiv, die in klinischen Entwicklungsstudien oder EAP (n = 39) behandelt worden waren, erhielten dreizehn Patienten (33,3 %) eine sub-myeloablative Konditionierung (*sub-myeloablative conditioning,* SMAC), definiert als kumulativer AUC-Zielwert von 67 200 mcg*h/l. Sechsundzwanzig Patienten (66,7 %) erhielten eine myeloablative Konditionierung (*myeloablative conditioning,* MAC), definiert als kumulativer AUC-Zielwert von 85 000 mcg*h/l.

Für die SMAC erhielten die Patienten insgesamt 14 Dosen Busulfan (je nach dem Körpergewicht des Patienten) als 2-stündige intravenöse Infusion, die von Tag -4 bis Tag -1 alle 6 Stunden verabreicht wurde. Die Plasmakonzentration von Busulfan wurde durch serielle Entnahme von Proben zur Bestimmung der Pharmakokinetik überwacht und unter Heranziehung eines AUC-Zieldosiswerts von 4 800 mcg*h/l (Bereich: 4 200 bis 5 600 mcg*h/l), der einem erwarteten kumulativen AUC-Wert von 67 200 mcg*h/l (Bereich 58 800 bis 78 400 mcg*h/l) entspricht, angepasst. Die durchschnittliche kumulative AUC bei Patienten, die eine SMAC erhielten, war höher als erwartet, blieb aber im Zielbereich (Median 70 843 mcg*h/l; Bereich 63 420 bis 84 305 mcg*h/l).

Für die MAC-Behandlung erhielten die Patienten insgesamt 4 Dosen von Busulfan, wobei die Dosierung auf die Körperoberfläche und das Alter der Patienten abgestimmt war (80 mg/m^2/Dosis, wenn ≤ 1 Jahr alt; 120 mg/m^2/Dosis, wenn > 1 Jahr alt). Die Gabe erfolgte als 3-stündige intravenöse Infusion alle 20 bis 24 Stunden von Tag -4 bis Tag -1. Die Plasmakonzentration von Busulfan wurde durch serielle Entnahme von Proben zur Bestimmung der Pharmakokinetik überwacht und unter Heranziehung eines kumulativen AUC-Zielwerts von 85 000 mcg*h/l (Bereich: 76 500 bis 93 500 mcg*h/l) angepasst. Die durchschnittliche kumulative AUC bei Patienten, die eine MAC erhielten, blieb im Zielbereich (Median 80 036 mcg*h/l; Bereich 78 000 bis 88 310 mcg*h/l).

Teilgruppenanalysen nach Konditionierungsbehandlung, d. h. Vergleiche der Teilgruppen von Patienten mit MAC bzw. SMAC, ergaben keine feststellbaren Unterschiede hinsichtlich des Grades des Engraftments transduzierter Zellen oder der ARSA-Enzymaktivität (in Gesamt-PBMCs und aus dem KM stammenden mononukleären Zellen). Darüber hinaus erwiesen sich die Sicherheitsprofile der beiden Behandlungen als vergleichbar.

Die Entscheidung, das MAC- oder SMAC-Regime für die Konditionierung vor der Behandlung zu verwenden, liegt im Ermessen des behandelnden Arztes, wobei die klinischen Charakteristika des Patienten wie beispielsweise unter anderem das Alter, die Leberfunktion, die Frühreife und das Vorliegen einer Thrombophilie zu berücksichtigen sind. Es wird ein vollständiges myeloablatives Busulfan-Schema empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Während der klinischen Entwicklung war entsprechend den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung eine Prophylaxe gegen Venenverschlusskrankheit (VOD) und damit verbundene Komplikationen aufgrund einer Endothelverletzung mit Ursodesoxycholsäure oder Defibrotid erforderlich.

Infusion von Libmeldy

Alle Patienten (N = 49) erhielten das Arzneimittel mit einer medianen (min, max) Zelldosis von 14,3 x 10^6 (4,2; 37,2) $CD34^+$-Zellen/kg als intravenöse Infusion.

Integrierte Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit PSLI-, PSEJ- und ESEJ-MLD (N=45)

GMFM- und ARSA-Aktivität in PBMCs

In der Zulassungsstudie zu Libmeldy (Studie 201222) waren die primären Wirksamkeitsendpunkte:

- Index der grobmotorischen Funktion (GMFM): Verbesserung des GMFM-Gesamtscores bei behandelten Patienten um > 10 % verglichen mit den GMFM-Scores im altersgematchten, unbehandelten, historischen MLD-Kontrollkollektiv (d. h. TIGET-Studie des natürlichen Verlaufs [NHx]) bei Beurteilung in Jahr 2 nach der Behandlung (siehe Tabelle 4), und
- ARSA-Aktivität: Eine signifikante (≥ 2 Std.-Abw.) Steigerung der ARSA-Restaktivität verglichen mit den Werten vor der Behandlung, gemessen in mononukleären Zellen im peripheren Blut (PBMC) in Jahr 2 nach der Behandlung (siehe „Pharmakodynamische Wirkungen", Abbildung 1 und Tabelle 5).

Die Daten für diese Endpunkte werden für die integrierte Wirksamkeitspopulation (n = 45) für PSLI-, PSEJ- und ESEJ- Patienten 2, 3 und 5 Jahre nach der Behandlung dargestellt. Patienten mit früh manifestierender MLD, die vor dem Einsetzen eindeutiger Symptome behandelt wurden, zeigten eine normale motorische Entwicklung, eine Stabilisation oder eine Verlangsamung der Geschwindigkeit des Fortschreitens der motorischen Funktionsstörung bei Messung anhand des GMFM-Gesamtscores (%) (siehe Tabelle 4).

Unter Heranziehung eines ANCOVA-Modells mit Berichtigung nach Alter bei der GMFM-Untersuchung und bei der Behandlung ergab sich ein mittlerer Unterschied zwischen behandelten, PSLI-Patienten und altersgematchten unbehandelten LI-Patienten aus der NHx-Studie von 70,5 % in Jahr 2, von 82,5 % in Jahr 3 und von 81,7 % in Jahr 5. Der mittlere Unterschied zwischen behandelten PSEJ-Patienten und altersgematchten unbehandelten EJ-Patienten betrug 45,4 % in Jahr 2 und 49,9 % in Jahr 3. Begrenzte Daten waren für PSEJ-Patienten in Jahr 5 verfügbar. Der durchschnittliche Unterschied zwischen behandelten ESEJ-Patienten und gleichaltrigen unbehandelten Patienten betrug 41,3 % in Jahr 2 und 43,8 % in Jahr 3. Diese Behandlungsunterschiede waren zugunsten von Libmeldy alle statistisch signifikant.
Es wurde ein klarer, jedoch statistisch nicht signifikanter, Unterschied in Bezug auf den GMFM-Score zwischen behandelten, ESEJ-Patienten und gleichaltrigen unbehandelten EJ-Patienten in Jahr 5 festgestellt (31,4 %; p = 0,176).

Tabelle 4 GMFM-Gesamtscore (%) in Jahr 2, Jahr 3 und Jahr 5 nach Behandlung bei Patienten mit PSLI, PSEJ und ESEJ im Vergleich zu bezüglich des Alters und des Subtyps der Erkrankung passenden historischen Daten (integriertes Wirksamkeitskollektiv).

Jahre nach der Behandlung	Angepasster mittlerer GMFM-Gesamtscore		Mittlerer Behandlungsunterschied in Bezug auf den GMFM-Score zwischen behandelten Patienten und gleichaltrigen unbehandelten Patienten aus historischen Daten
	Behandelte Patienten	Unbehandelte NHx-Patienten	
PSLI			
Jahr 2[a]	80,1 % (n = 17)	9,6 % (n = 12)	70,5 % (95 %-KI: 62,7 – 78,2); p < 0,001
Jahr 3	86,4 % (n = 19)	4,0 % (n = 9)	82,5 % (95 %-KI: 75,1 – 89,8); p < 0,001
Jahr 5	83,3 % (n = 10)	1,6 % (n=9)	81,7 % (95 %-KI: 62,9 – 100,0); p < 0,001
PSEJ			
Jahr 2[a]	95,2 % (n = 10)	49,9 % (n = 10)	45,4 % (95 %-KI: 21,9 – 68,8); p = 0,002
Jahr 3	95,4 % (n = 10)	45,5 % (n = 11)	49,9 % (95 %-KI: 26,9 – 72,8); p < 0,001
Jahr 5	NC (n = 1)	NC (n = 1)	NC
ESEJ			
Jahr 2[a]	75,9 % (n = 5)	34,6 % (n = 11)	41,3 % (95 %-KI: 2,0 – 80,6); p = 0,041
Jahr 3	69,6 % (n = 5)	25,8 % (n=10)	43,8 % (95 %-KI: 4,1 – 83,5); p = 0,034
Jahr 5	44,9 % (n = 3)	13,6 % (n = 7)	31,4 % (95 %-KI: -23,6 – 86,3); p = 0,176)

[a] Der Index der grobmotorischen Funktion zwei Jahre nach der Behandlung war einer der primären Endpunkte der klinischen Zulassungsstudie. Hinweis: Kovarianzanalyse unter Berichtigung nach Behandlung und Alter. Die p-Werte stammen aus einem zweiseitigen Test der Hypothese eines Unterschieds von 5 %, wobei ein Unterschied von 10 % die Nullhypothese darstellte.
KI: Konfidenzintervall; GMFM: Index der grobmotorischen Funktion; NC: nicht berechnet; NHx: natürlicher Verlauf.

In Jahr 2 (46,2-facher Anstieg; p < 0,001), in Jahr 3 (54,7-facher Anstieg; p < 0,001) und in Jahr 5 (43,1-facher Anstieg; p < 0,001) nach der Behandlung wurde im Vergleich zu Baseline-Werten vor der Behandlung bei PSLI-Patienten ein statistisch signifikanter Anstieg der ARSA-Aktivität in PBMCs festgestellt. Bei PSEJ-Patienten wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der ARSA-Aktivität in PBMCs in Jahr 2 (13,4-facher Anstieg; p < 0,001) und in Jahr 3 (26,5-facher Anstieg; p < 0,001) festgestellt. Begrenzte Daten waren für PSEJ-Patienten in Jahr 5 verfügbar. Bei ESEJ-Patienten wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der ARSA-Aktivität in PBMCs in Jahr 2 (4,7-facher Anstieg; p = 0,033), in Jahr 3 (8,7-facher Anstieg; p = 0,004) und in Jahr 5 (16,6-facher Anstieg; p = 0,002) festgestellt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 In PBMCs gemessene ARSA-Aktivität (nmol/mg/h) zur Baseline, in Jahr 2, Jahr 3 und Jahr 5 nach der Behandlung bei Patienten mit PSLI, PSEJ und ESEJ (integriertes Wirksamkeitskollektiv).

	Angepasste mittlere ARSA-Aktivität in PBMCs				Anstieg von der Baseline bis Jahr 2[a]	Anstieg von der Baseline bis Jahr 3	Anstieg von der Baseline bis Jahr 5
	Baseline	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 5			
PSLI	25,9 (95 % KI: 15,1, 44,3) (n = 21)	1 195,7 (95 % KI: 652,9, 2 189,7) (n = 15)	1 416,9 (95 % KI: 782,8, 2 564,3) (n = 17)	1 116,5 (95 % KI: 543,8, 2 292,5) (n = 9)	46,2 (95 %-KI: 18,0; 118,5) p < 0,001	54,7 (95 % KI: 26,9, 111,1) p < 0,001	43,1 (95 % KI: 21,4, 86,7) p < 0,001
PSEJ	27,5 (95 % KI: 15,5, 48,9) (n = 11)	368,0 (95 % KI: 200,7, 675,0) (n = 10)	730,6 (95 % KI: 400,4, 1 333,4) (n=9)	NC (n = 0)	13,4 (95 %-KI: 5,8; 30,8) p < 0,001	26,5 (95 % KI: 15,3, 46,1) p < 0,001	NC
ESEJ	26,2 (95 % KI: 10,9, 63,3) (n = 5)	122,1 (95 % KI: 44,1, 338,0) (n = 4)	227,6 (95 % KI: 94,3, 549,5) (n = 5)	435,1 (95 % KI: 129,4, 1 463,3) (n = 3)	4.7 (95% CI: 1,2, 18,6) p = 0,033	8,7 (95 % KI: 2,4, 31,6) p = 0,004	16, (95 % KI: 3,6, 76,6) p = 0,002

[a] Verhältnis der berichtigten Mittelwerte der Daten auf einer Logarithmusskala aus einem Mischmodell für Wiederholungsmessungen, Berichtigung nach Besuch, Baseline, Baseline nach Besuchsinteraktion, Subtyp der Erkrankung und Subtyp der Erkrankung nach Besuchsinteraktion.
KI: Konfidenzintervall; NC: nicht berechnet.

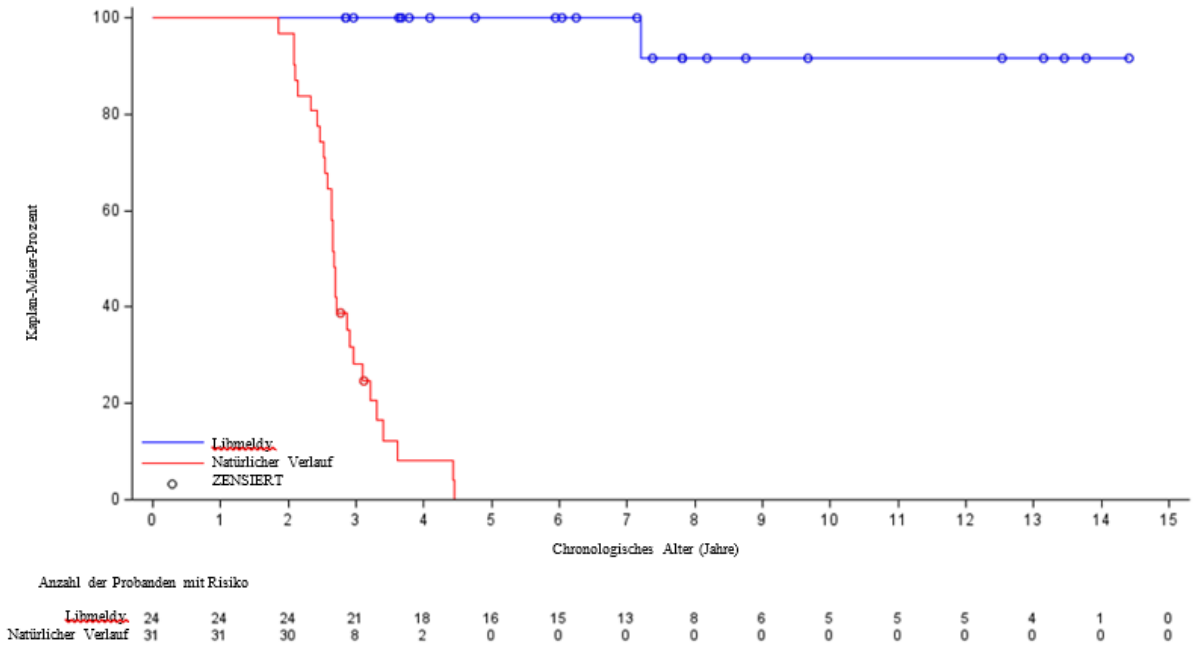
Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

Die Verschlechterung der grobmotorischen Funktion wurde auch anhand des Endpunkts „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung" (Zeitraum von der Geburt bis zum ersten Auftreten von GMFC-MLD Level 5 oder höher oder bis zum Tod) bei Patienten mit PSLI, PSEJ und ESEJ im integrierten Wirksamkeitskollektiv (N = 45) beurteilt.

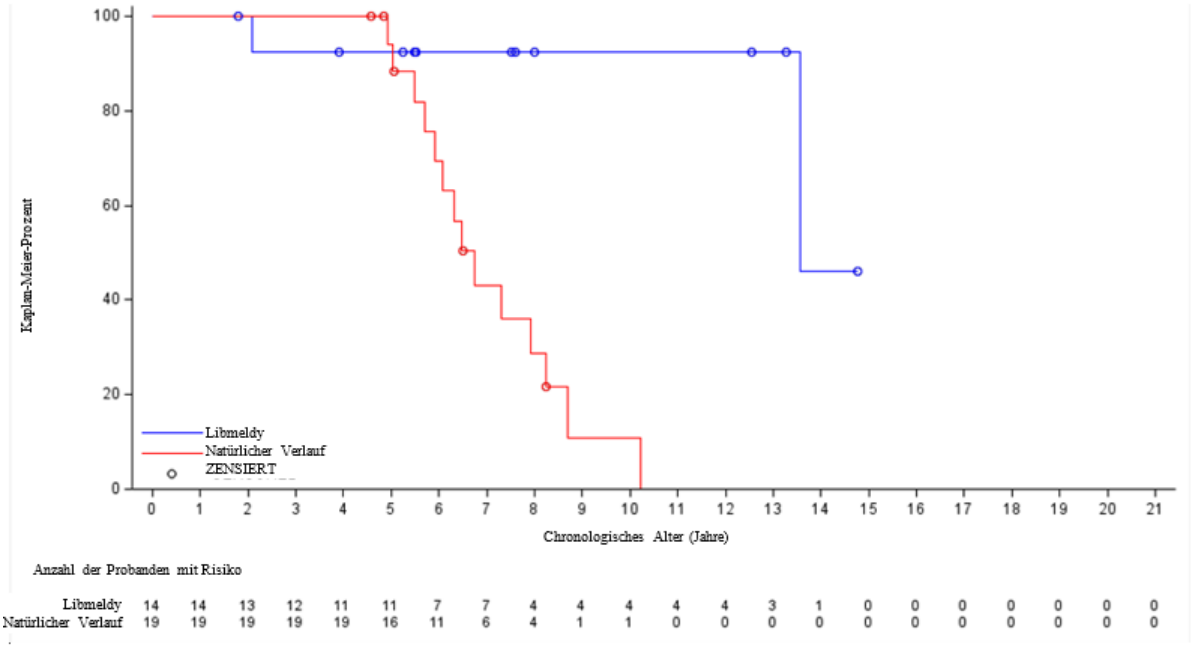
Das Risiko einer schweren motorischen Beeinträchtigung (GMFC-MLD Level ≥ 5) oder des Todes war bei den behandelten Patienten mit PSLI, PSEJ und ESEJ im Vergleich zu NHx-Patienten mit dem gleichen MLD-Subtyp signifikant geringer (unstratifizierter Log-Rank-Test p < 0,001 [PSLI], p = 0,001 [PSEJ], p < 0,001 [ESEJ]) (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Diagramm zum Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung nach Behandlung bei behandelten Patienten mit PSLI, PSEJ und ESEJ

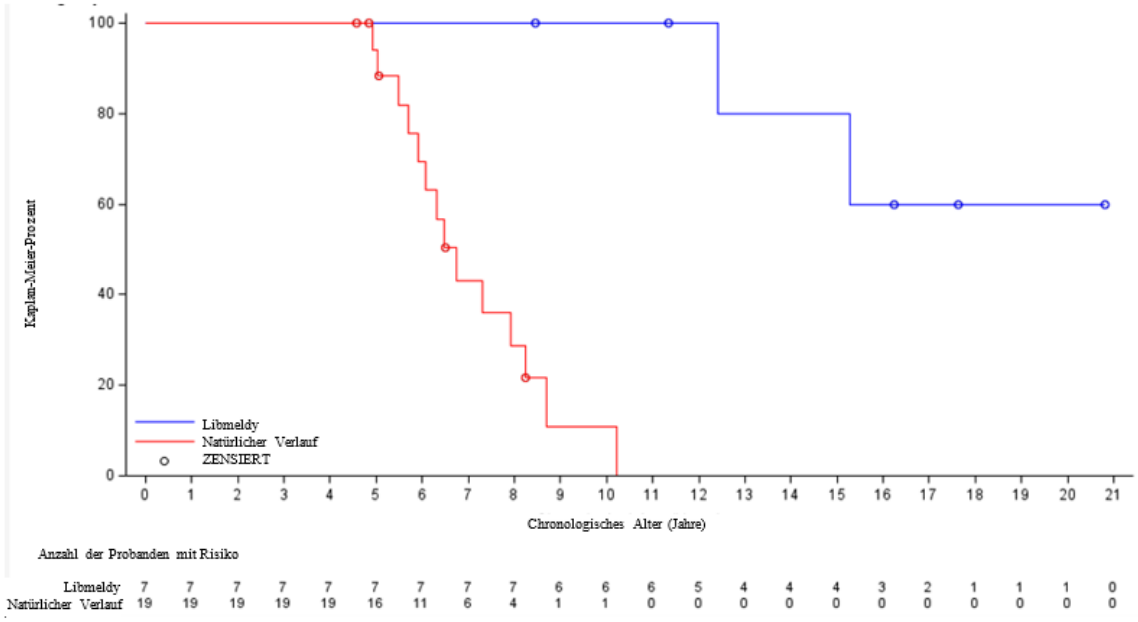
PSLI



PSEJ



ESEJ



Das Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung ist definiert als der Zeitraum von der Geburt bis zum früheren Eintritt des Verlusts der Fortbewegungsfähigkeit und der Fähigkeit, ohne Unterstützung zu sitzen (GMFC-MLD Level 5 oder höher) oder bis zum Tod jeglicher Ursache; andernfalls wird der Patient zum letzten GMFC-MLD-Bewertungsdatum zensiert.

Kognition

Die Kognition wurde im integrierten Wirksamkeitskollektiv (N = 45) bei Patienten mit PSLI, PSEJ und ESEJ beurteilt.

Die kognitive Funktion wurde wie folgt definiert: normale kognitive Funktion, IQ-Wert ≥ 85; leichte kognitive Beeinträchtigung, IQ-Wert ≥ 70 und < 85; mittelgradige kognitive Beeinträchtigung, IQ-Wert > 55 und < 70; schwere kognitive Beeinträchtigung, IQ-Wert ≤ 55. Die kognitive Funktion wurde regelmäßig anhand des Leistungs-IQ (PIQ) sowie des verbalen IQ (VIQ) bewertet.

Für die PSLI-Gruppe liegen Daten von 24 Patienten über einen medianen Zeitraum von 4,3 Jahren (Bereich 0,9 bis 13,2 Jahre) nach der Behandlung vor. Bei der letzten verfügbaren Nachuntersuchung für den PIQ erzielten insgesamt 17/24 einen Wert von ≥ 85, 5/24 Patienten einen Wert von ≥ 70 und < 85, 1/24 einen Wert von > 55 und < 70 und 1/24 einen Wert von ≤ 55. Bei der letzten verfügbaren Nachuntersuchung für den VIQ erzielten 14/24 ≥ 85, 7/24 ≥ 70 und < 85 und 3/24 > 55 und < 70, was darauf hindeutet, dass die Mehrheit der behandelten PSLI-Patienten eine normale oder leicht beeinträchtigte kognitive Funktion aufwies. Unbehandelte LI-Patienten zeigten schwere kognitive Beeinträchtigungen, wobei die meisten Patienten die niedrigsten kognitiven Werte aufwiesen.

Für die PSEJ-Gruppe liegen Daten von 10 Patienten über einen medianen Zeitraum von 3,5 Jahren (Bereich 1,9 bis 9,2 Jahre) nach der Behandlung vor. Bei der letzten verfügbaren Nachuntersuchung für den PIQ erzielten alle 10 Patienten einen Wert von ≥ 85. Bei der letzten verfügbaren Nachuntersuchung für den VIQ erzielten 9/10 ≥ 85 und 1/10 ≥ 70 und < 85, was darauf hindeutet, dass die Mehrheit der behandelten PSEJ-Patienten eine normale oder leicht beeinträchtigte kognitive Funktion aufwies. Für die ESEJ-Gruppe liegen Daten von 5 Patienten über einen medianen Zeitraum von 3,5 Jahren (Bereich 1,9 bis 9,2 Jahre) nach der Behandlung vor. Bei der letzten verfügbaren Nachuntersuchung für den PIQ erzielten 2/5 einen Wert von ≥ 85, 3/5 ≥ 70 und < 85. Bei der letzten verfügbaren Nachuntersuchung für den VIQ erzielten 1/5 ≥ 85, 2/5 ≥ 70 und < 85 und 2/5 ≥ 55 und < 70, was darauf hindeutet, dass die Mehrheit der behandelten ESEJ-Patienten eine normale oder leicht beeinträchtigte kognitive Funktion aufwies. Unbehandelte EJ-Patienten zeigten schwere kognitive Beeinträchtigungen, wobei die meisten Patienten die niedrigsten kognitiven Werte aufwiesen.

Gesamtüberleben

Das Sterberisiko war bei PSLI-Patienten im Vergleich zu NHx LI-Patienten signifikant reduziert (unstratifizierter Log-Rank-Test p < 0,001). Keiner der behandelten PSLI-Patienten ist verstorben, und 6 von 24 Patienten haben das Alter von 10 Jahren erreicht. Im Vergleich dazu sind 20 von 31 NHx-LI-Patienten (65 %) verstorben, und das mediane tatsächliche Alter zum Zeitpunkt des Todes lag bei den NHx-LI-Patienten bei 5,9 Jahren (Bereich 3,5 bis 13,4 Jahre).

Das Sterberisiko für behandelte EJ-Patienten (PSEJ und ESEJ) war dem Risiko für die NHx-EJ-Patienten ähnlich (unstratifizierter Log-Rank-Test p = 0,976 [PSEJ], p = 0,153 [ESEJ]). Die unbehandelten NHx-EJ-Patienten entwickelten sich alle zu einem schwer geschwächten Zustand (siehe Abbildung 2), während die mit Libmeldy behandelten EJ-Patienten ihre motorischen und kognitiven Fähigkeiten beibehielten.

Einer von 14 (7 %) PSEJ-Patienten starb infolge eines zerebralen ischämischen Infarkts, der als nicht mit Libmeldy in Zusammenhang stehend erachtet wurde.

Zu beachten ist, dass es zwei weitere Todesfälle aufgrund der Progression der Erkrankung bei EJ-Patienten aus der Zulassungsstudie (Studie 201222) gab, die zum Zeitpunkt der Behandlung in die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung eingetreten waren (siehe nächster Abschnitt). Beide Todesfälle wurden als nicht mit der Libmeldy-Behandlung in Zusammenhang stehend erachtet.

Patienten mit fortgeschrittenen Symptomen, die während der klinischen Entwicklung mit Libmeldy behandelt wurden (n = 4)

Ein LI-Patient und 3 EJ-Patienten, die im Rahmen der klinischen Studien behandelt wurden, wurden nicht in die integrierte Wirksamkeitspopulation aufgenommen, da ihre Erkrankung zum Zeitpunkt der Behandlung bereits zu weit fortgeschritten war. Der LI-Patient entwickelte zwischen dem Screening und der Verabreichung von Libmeldy erkrankungsbedingte Symptome und wurde als zum Zeitpunkt der Behandlung symptomatisch betrachtet. Das Fortschreiten der Erkrankung bei diesem Patienten nach der Behandlung war sowohl hinsichtlich der kognitiven als auch motorischen Funktionen mit der Situation bei unbehandelten NHx-Patienten vergleichbar.
Drei symptomatische EJ-Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlung mit Libmeldy das frühe symptomatische Stadium überwunden hatten und in die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung eingetreten waren, wiesen eine Verschlechterung der motorischen und kognitiven Funktionen auf, die mit der bei unbehandelten NHx-Patienten vergleichbar war. Zwei dieser Patienten verstarben infolge des Fortschreitens der Erkrankung. Bei zwei der drei Patienten trat zwischen dem Screening und den Baseline-Beurteilungen (Beginn der Konditionierungsbehandlung) eine Verschlechterung ein und sie hatten zum Behandlungszeitpunkt einen IQ < 85 (82 und 58).

Kinder und Jugendliche

Libmeldy wurde bei Säuglingen und Kindern in einem Altersbereich zwischen 0,6 Monaten und 11,6 Jahren zum Behandlungszeitpunkt untersucht.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Libmeldy in der Untergruppe der pädiatrischen Patienten mit der im späten Kindesalter auftretenden Form der metachromatischen Leukodystrophie (d. h. MLD-Patienten im Alter zwischen 7 und unter 17 Jahren zum Zeitpunkt der Manifestation der Krankheit) zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Angaben zur pädiatrischen Anwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Libmeldy ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das aus autologen, *ex vivo* genetisch veränderten Zellen besteht. Aufgrund der Art von Libmeldy sind konventionelle Untersuchungen zu Pharmakokinetik, Resorption, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar. Die Biodistribution von Libmeldy und Tochterzellen wurde hingegen untersucht, und die Anzeichen für Biodistribution in hämatopoetischem Gewebe und Zielorganen der Erkrankung (einschließlich des Gehirns) wurden beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund der Art von Libmeldy war eine standardmäßige toxikologische Beurteilung nicht durchführbar, und es wurden keine konventionellen Studien zu Mutagenität, Karzinogenität sowie Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität durchgeführt.
Die Pharmakologie, Toxikologie und Genotoxizität von Libmeldy wurden *in vitro* und *in vivo* untersucht. Vor und nach der Transplantation wurden Integrationsstellenanalysen (ISA) von Maus-Knochenmarkzellen ohne Expression von Zellabstammungslinienmarkern („Lineage negative" bzw. Lin^-) und humanen $CD34^+$-Zellen, die mit ARSA-LVV transduziert waren, durchgeführt und ließen keine gehäufte Insertion in Gene, die mit Krebs im Zusammenhang stehen, oder in deren Nähe und keine klonale Dominanz erkennen. Ein mit ARSA-LVV verwandter Prototyp eines lentiviralen Vektors induzierte keine *In-vitro*-Transformation und kein anhaltendes Wachstum von transduzierten Lin^--Knochenmarkzellen von Wildtyp-Mäusen aufgrund einer Insertionstransformation.
Lin^--Knochenmarkzellen von $Cdkn2a^{-/-}$-Mäusen, eines Stamms mit Anfälligkeit für durch Insertionsmutagenese durch Gamma-Retroviren ausgelösten Krebs, die mit demselben lentiviralen Prototypvektor transduziert waren, zeigten nach Transplantation in Wildtyp-Mäuse kein genotoxisches Potential.
Studien zur Toxizität und Onkogenese (Tumorigenität) wurden in einem Mausmodell für MLD durchgeführt. Es ergaben sich keine Hinweise auf Toxizität aufgrund einer ARSA-Überexpression und kein abnormales oder malignes Wachstum von transplantierten Zellen oder hämatopoetischen Tumoren im Zusammenhang mit der Integration von ARSA-LVV. Die Überexpression von ARSA in humanen HSPCs und in ARSA-Tg-Mäusen hatte keine Auswirkungen auf die Aktivierung anderer vom Sulfatase-Aktivator SUMF-1 abhängiger Sulfatasen und auf die Proliferations- und Differenzierungskapazität transduzierter Zellen und induzierte keine Toxizität oder Funktionsstörung bei den ARSA-Tg-Mäusen.
In zusätzlichen Studien mit humanen $CD34^+$-Zellen, die mit ARSA-LVV transduziert und immundefizienten Mäusen nach Myeloablation verabreicht wurde, waren keine Toxizität, keine Vektormobilisierung und keine Bystander-Transduktion männlicher Gonaden zu erkennen.
In molekularen Tests wurde kein replikationsfähiges Lentivirus (RCL) nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Dimethylsulfoxid
Natriumchlorid
Humanalbumin

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Monate.

Nach dem Auftauen: maximal 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Der/die Infusionsbeutel ist/sind in der Metallkassette/den Metallkassetten aufzubewahren.

Libmeldy ist in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei < -130 °C zu lagern und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Bezüglich der Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Infusionsbeutel aus Ethylenvinylacetat (EVA) mit zwei verfügbaren Stechdorn-Ports in einem EVA-Außenbeutel in einer Metallkassette.

Libmeldy wird in einem Kryoversandbehälter, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für jeweils einen Patienten bestimmt sind, vom Herstellungsort zum Lager des Behandlungszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel Libmeldy.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

- Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen müssen daher bei der Handhabung von Libmeldy angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.
- Libmeldy muss durchgehend bei < -130 °C aufbewahrt werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

Definition der anzuwendenden Dosis

- Unter Berücksichtigung der Angaben zur Dosierung in Abschnitt 4.2 sollten die zu infundierende Dosis und die Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel (d. h. die „zugeführte Dosis“, berechnet auf Basis des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Zellentnahme) auf der Grundlage der Gesamtzahl der bereitgestellten $CD34^{+}$-Zellen, die auf dem Chargeninformationsblatt angegeben ist, festgelegt werden. Im Zusammenhang mit der zu verabreichenden Libmeldy-Dosis sollten auch das Gewicht des Patienten zum Behandlungszeitpunkt und die Tatsache berücksichtigt werden, dass jeder verwendete Beutel vollständig infundiert werden sollte.

Vorbereitung vor der Anwendung

- Ein Patient kann mehrere Infusionsbeutel erhalten. Jeder Infusionsbeutel befindet sich in einem Außenbeutel, der sich wiederum in einer Metallkassette befindet.
- Die Infusionsbeutel sind in der Metallkassette/den Metallkassetten in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei < -130 °C aufzubewahren, bis sie aufgetaut und für die Infusion verwendet werden.
- Es sind alle Infusionsbeutel zu dokumentieren, und anhand des beiliegenden Chargeninformationsblatts ist zu bestätigen, dass das Verfallsdatum der Infusionsbeutel nicht abgelaufen ist.
- Zum Spülen des Schlauchs vor der Infusion und zum Spülen des Infusionsbeutels und des Schlauchs nach der Infusion sollte eine sterile Lösung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid für Injektionszwecke bereitstehen.

Vor dem Auftauen durchzuführende Überprüfungen

- Die Metallkassette erst dann aus der kryogenen Aufbewahrung nehmen bzw. Libmeldy erst dann auftauen, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Der Zeitpunkt des Auftauens des/der Infusionsbeutel mit Libmeldy und der Zeitpunkt der Infusion sind entsprechend aufeinander abzustimmen. Der Zeitpunkt der Infusion ist vorab zu bestätigen. Die Startzeit für das Auftauen ist so abzustimmen, dass die Behandlung für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist.

- Die Metallkassette öffnen und den Außenbeutel und den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Anzeichen von Beschädigungen überprüfen. Wenn ein Infusionsbeutel beschädigt ist, sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfällen von Humanmaterial zu befolgen, und Orchard Therapeutics ist unverzüglich zu benachrichtigen.
- Vor dem Auftauen von Libmeldy ist zu prüfen, ob die Identität des Patienten mit den individuellen Patienteninformationen übereinstimmt, die auf den Verpackungsetiketten und auf dem zugehörigen Chargeninformationsblatt angegeben sind. Libmeldy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Libmeldy darf nicht aufgetaut bzw. infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel und die Identität des zu behandelnden Patienten nicht übereinstimmen.

Auftauen

- Nach vorsichtiger Entnahme aus der Metallkassette wird der Infusionsbeutel in seinem versiegelten Außenbeutel bei 37 °C in einer kontrollierten Auftauvorrichtung aufgetaut, bis sich kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel befindet.
- Sobald der Auftauvorgang abgeschlossen ist, ist der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung zu nehmen.
- Den Außenbeutel vorsichtig öffnen, um den Infusionsbeutel zu entnehmen. Diesen bis zur Infusion bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) aufbewahren.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig massieren, um die Zellen zu resuspendieren. Der Inhalt des Infusionsbeutels sollte auf Vorhandensein etwaiger verbliebener sichtbarer Zellklumpen geprüft werden. Kleine Klumpen von zellulärem Material sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen dispergiert werden. Den Beutel nicht schütteln.
- Der Infusionsbeutel darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem anderen Medium resuspendiert werden, und es darf auch nichts aus dem Infusionsbeutel entnommen werden.
- Libmeldy darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung zu einer Inaktivierung des Produkts führen könnte.
- Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis des Patienten vorgesehen ist, sollte der nächste Beutel erst dann aufgetaut werden, wenn der Inhalt des vorhergehenden Beutels vollständig infundiert worden ist.

Anwendung

- Libmeldy sollte nach den in der die Behandlung durchführenden Einrichtung üblichen Vorgehensweisen für Zelltherapieprodukte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.
- Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist.
- Jeder Beutel sollte innerhalb von 2 Stunden nach dem Auftauen, einschließlich etwaiger Unterbrechungen der Infusion, durch Einwirkung der Schwerkraft infundiert werden, um eine maximale Viabilität des Produkts zu gewährleisten.
- Die Infusionsrate beträgt maximal 5 ml/kg/h, und der Inhalt jedes Beutels sollte innerhalb von ungefähr 30 Minuten infundiert werden.
- Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte pro Stunde nur ein Beutel infundiert werden.
- Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter genauer Beobachtung bleiben. Vor Beginn der Infusion, während der Infusion und nach der Infusion jedes Libmeldy-Beutels sollte eine Überwachung der Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und des Auftretens jeglicher Symptome gemäß Standards der Einrichtung stattfinden.
- Am Ende der Infusion sind alle im Infusionsbeutel und in daran angeschlossenen Schläuchen verbliebenen Restmengen von Libmeldy mit 9 mg/ml Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke herauszuspülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden. Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

- Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Libmeldy in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

- Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Libmeldy in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), ist nach den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Humanmaterial als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/20/1493/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 17. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2025

10. STAND DER INFORMATION

12.2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu.