

# Opas terveydenhuollon ammattilaisille

## TÄRKEÄÄ TURVALLISUUSTIETOA TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE

**LIBMELDY®▼ 2 - 10 x 10<sup>6</sup> solua/ml infuusioneste, dispersio**

(atidarsagene autotemcel)

**Tämän oppaan sisältämät tiedot ovat välttämättömiä, jotta voidaan varmistaa Libmeldy-geeniterapiaa saaneiden metakromaattista leukodystrofiaa (MLD) sairastavien potilaiden tehokas seuranta sekä käyttöön liittyvien merkittävien riskien asianmukainen valvonta ja hallinta. Siksi on suositeltavaa, että tämä opas luetaan yhdessä valmisteyhteenvedon kanssa huolellisesti ennen tuotteen määräämistä sekä tämän jälkeen potilaiden seuranta ajatellen.**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. *Ilmoitustiedot löytyvät tämän oppaan lopusta.*

## Tietoja tästä oppaasta

---

Tämä opas sisältää tärkeää tietoa riskien minimoinnista terveydenhuollon ammattilaisille, jotka antavat ja/tai tarjoavat pitkäaikaisseurantaa MLD-potilaille Libmeldy-hoidon jälkeen (autologisilla CD34<sup>+</sup>-soluilla rikastettu populaatio, joka sisältää hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), jotka on transduoitu *ex vivo* käyttämällä ihmisen aryyლისulfataasi A -geeniä (ARSA) koodaavaa lentivirusvektoria).

Libmeldyn valmistamiseksi autologisia CD34<sup>+</sup> hematopoieettisia kanta- ja esisoluja rikastetaan mobilisoinnin jälkeen perifeerisestä verestä. Ne transduoidaan lentivirusvektorilla (LVV), joka liittyy yhden tai useamman ihmisen ARSA-geenin kopion solun genomiin siten, että geenimuunnellut solut pystyvät ilmentämään toiminnallista ARSA-entsyymiä.

Libmeldy on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä valmistetta saa antaa muille potilaille.

## **Insertiomutageneesin aiheuttaman pahanlaatuisen sairauden riski**

---

Libmeldyn valmistamiseksi muunneltua lentivirusta käytetään liittämään yksi tai useampi toiminnallinen ARSA-geenin kopio potilaan kantasolun genomiin. Uuden DNA:n lisääminen isäntäsolun genomiin voi luoda onkogeenisten tapahtumien, kuten leukemian tai lymfooman, riskin. Tähän mennessä Libmeldy-valmisteella hoidetuilla MLD-potilailla ei ole ilmoitettu klonaalista laajentumista, pahanlaatuisista sairauksista tai haittatapahtumista, jotka viittaisivat onkogeeniseen transformaatioon. Tähän mennessä ei ole myöskään ollut näyttöä poikkeavasta klonaalisesta käyttäytymisestä Libmeldy-hoitoa saaneilla MLD-potilailla tehdyin insertiokohdan analyysin perusteella. Insertiomutageneesin aiheuttama pahanlaatuinen sairaus on edelleen riski; siksi on tärkeää seurata onkogeenisten muutosten, leukemian tai lymfooman merkkejä ja oireita Libmeldy-valmisteella hoidetuilla potilailla.

### *Vanhempien ja potilaiden neuvominen leukemian tai lymfooman merkkien ja oireiden tarkkailuun*

---

Libmeldy-valmisteella hoidettujen MLD:tä sairastavien lasten vanhempia tai huoltajia ja lapsuusaikana hoidettuja potilaita, kun he ovat riittävän vanhoja, on opastettava tarkkailemaan leukemian tai lymfooman oireita ja merkkejä (esimerkiksi hengenahdistus, kliininen kalpeus, kuumeet, yöhikoilu, turvonneet imusolmukkeet, herkästi tapahtuvat verenvuodot/hiussuonipurkaumat, toistuvat infektiot, uupumus). Heidän on otettava välittömästi yhteyttä potilaan lääkäriin, jos edellä kuvattuja oireita esiintyy.

### *Suosittelaa säännöllistä kliinistä seurantaa*

---

Täydellinen verenkuva, johon sisältyy punasoluindeksit, valkosolujen erittelylaskenta, verihiutaleiden määrä ja rutiininomainen biokemiallinen seulonta, on tehtävä säännöllisesti paikallisten kliinisten ohjeiden mukaisesti. Näihin voidaan tarvittaessa lisätä yksityiskohtaisempi analyysi, esimerkiksi veren sivelyvalmiste, verifilmi tai sytogeneettinen testaus. Jos Libmeldy-valmistetta saaneella potilaalla havaitaan leukemia tai lymfooma, on potilaalta otettava verinäyte integraatiokohdan analyysia varten.

Jos oireet, merkit tai laboratoriolöydökset viittaavat onkogeeniseen muutokseen, leukemiaan tai lymfoomaan, niistä on keskusteltava potilaan (vanhemman, huoltajan) kanssa. Ilmoita lisäksi näistä merkeistä ja löydöksistä sekä mahdollisista Libmeldyyn liittyvistä epäillyistä haittavaikutuksista käyttämällä tämän oppaan lopussa annettuja yhteystietoja.

## Viivästynyt verihutaleiden tarttuminen

---

Pienellä määrällä Libmeldy-hoitoa saaneita potilaita on esiintynyt viivästynyttä verihutaleiden tarttumista. Tämä ei korreloitunut lisääntyneeseen verenvuotojen esiintymistiheyteen mutta on kuitenkin merkittävä riski.

### *Seuranta*

---

Verihutaleiden määrää on seurattava lääketieteellisen harkinnan mukaan, kunnes verihutaleiden tarttuminen ja palautuminen on saavutettu.

### *Hoito*

---

Myeloablatiivisen esihoidon ja Libmeldy-hoidon jälkeen on annettava tukihoidona verihutalesiirto lääketieteellisen harkinnan ja hoitolaitoksen käytännön mukaisesti.

## Anti-ARSA-vasta-aineet

---

Anti-ARSA-vasta-aineiden (AAA) kehittyminen on mahdollinen riski Libmeldy-hoidon jälkeen. AAA-seuranta ennen hoitoa ja Libmeldy-hoidon jälkeen on siksi suositeltavaa alla kuvatulla tavalla (ks. lisätietoja myös valmisteyhteenvedon kohdasta 4.4).

### *Seuranta*

---

AAA-seurantaa suositellaan seuraavina ajankohtina:

- Ennen hoitoa
- Hoidon jälkeen: 1–2 kuukautta geeniterapian jälkeen, 6 kuukautta, 1 vuosi, 3 vuotta, 5 vuotta, 7 vuotta, 9 vuotta, 12 vuotta, 15 vuotta hoidon jälkeen.

Taudin puhkeamisen tai merkittävän taudin etenemisen tapauksessa suositellaan myös AAA-lisäseurantaa.

### *Hoito*

---

Jos AAA:n kehitys on vahvistettu (toisella/toistetulla testillä), voidaan harkita lyhyttä rituksimabihoitoa hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ottaen huomioon tunnistetut AAA-tiitterit, taudin kliiniset ilmentymät (neurologiset oireet, kehityksen viivästyminen) tai muut autoimmuuni-ilmentymät, joilla on B-soluja tuhoavan hoidon indikaatio.

Potilaita, joilla on todettu anti-ARSA-vasta-aineiden häviävän rituksimabin käytön jälkeen, on seurattava säännöllisesti vasta-aineiden mahdollisen ilmaantumisen varalta vähintään vuoden ajan.

## **Siirteen tarttumisen epäonnistuminen**

---

Neutrofiilien tarttumisen epäonnistuminen on lyhytaikainen mutta mahdollisesti merkittävä riski, joka määritellään absoluuttisen neutrofiilimäärän (ANC) > 500 solua/ $\mu$ l saavuttamisen epäonnistumisena, kun luuytimen palautumisesta (ts. hyposellulaarinen luuydin) ei ole näyttöä 60 päivää myeloablatiivisen esihoidon ja Libmeldy-infuusion jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa busulfaaniesihoidon jälkeinen hematologinen toipuminen havaittiin tyypillisesti 4–5 viikon kuluessa Libmeldy-infusiosta, eikä kukaan koehenkilöistä ilmoittanut siirron epäonnistumisesta. Potilaita on tarkkailtava sytopenian merkkien ja oireiden varalta ainakin kuuden viikon ajan infuusion jälkeen.

### *Seuranta*

---

Punasolujen ja verihiutaleiden määrää on seurattava lääketieteellisen harkinnan mukaan, kunnes näiden solujen tarttuminen ja palautuminen on saavutettu. Punasolujen ja verihiutaleiden tukisiirto on annettava lääketieteellisen harkinnan ja hoitolaitoksen käytännön mukaisesti. Verisolujen määrän määrittelyä ja muuta asianmukaista testausta on harkittava viipymättä, mikäli ilmenee verenvuotoon viittaavia kliinisiä oireita.

### *Hoito*

---

Jos sytopenia jatkuu yli 6–7 viikkoa granulosityttejä mobilisoivien valmisteiden käytöstä huolimatta, ei-transdusoidut varakantasolut tulisi infusoida. Jos sytopenia jatkuu ei-transdusoitujen varakantasolujen infusiosta huolimatta, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja.

## **Pitkäkestoinen Long-TERM MLD -tutkimus**

---

Pitkäkestoinen Long-TERM MLD -tutkimus auttaa Orchard Therapeuticsia täyttämään sääntelyvaatimukset, jotka koskevat pitkän aikavälin seurantatietojen jatkuvaa keräämistä (enintään 15 vuoden ajan Libmeldy-hoidon jälkeen). Tämä mahdollistaa Libmeldyn pitkän aikavälin turvallisuuden ja tehon paremman ymmärtämisen.

Potilaiden odotetaan osallistuvan Long-TERM MLD -tutkimukseen. Tähän tutkimukseen otetaan mukaan potilaita, joita on aiemmin hoidettu Libmeldy-valmisteella kliinisessä kehitysohjelmassa, sekä potilaita, joita hoidetaan valmisteella markkinoille tulon jälkeen.

## Tärkeitä seikkoja, joista on keskusteltava potilaiden ja/tai vanhempien/hoitajien kanssa

---

Pyydämme varmistamaan, että potilaat ja/tai vanhemmat/hoitajat ymmärtävät seuraavat seikat:

- Libmeldy-hoidon mahdolliset riskit
- Maligniteettien, kuten leukemian tai lymfooman merkit ja niihin reagoiminen
- Potilaan ja vanhemman/hoitajan oppaan ja potilaskortin sisältö
- Välttämättömyys pitää potilaskorttia mukana ja näyttää sitä terveydenhuollon ammattilaisille
- Säännöllisen seurannan ja pitkäaikaisseurannan tärkeys

## Yhteystiedot epäiltyjen Libmeldyn haittavaikutusten ilmoittamista varten

---

Ilmoita epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Ilmoita myös kaikista epäillyistä Libmeldyyn liittyvistä haittavaikutuksista Orchard Therapeuticsille sähköpostitse osoitteeseen [drugsafety@orchard-tx.com](mailto:drugsafety@orchard-tx.com).

Mahdollisista haittavaikutuksista ilmoittaessasi liitä mukaan potilaskortissa ja eräkohtaisessa selosteessa oleva lääkevalmisteen eränumero.

Fimean hyväksymispäivämäärä: 12.10.2023.