

Risicominimalisatie-materiaal voor zorgverleners over de risico's van Libmeldy

BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE VOOR ZORGPROFESSIONALS

LIBMELDY® ▼ 2 - 10 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie

(atidarsagen autotemcel)

De informatie in deze gids is essentieel om te zorgen voor doeltreffende opvolging van patiënten met metachromatische leukodystrofie (MLD) die Libmeldy gentherapie hebben gekregen, en passende monitoring en management van geselecteerde belangrijke risico's verbonden aan het gebruik ervan. Daarom wordt aangeraden dat u deze handleiding samen met de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) zorgvuldig leest voordat u het geneesmiddel voorschrijft en daarop het opvolgen van patiënten uitvoert.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Details voor het melden zijn te vinden aan het einde van deze handleiding.



Over deze handleiding

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van Libmeldy te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Deze handleiding bevat belangrijke risicobeperkende informatie voor zorgprofessionals die Libmeldy toedienen en/of langetermijn vervolgonderzoek uitvoeren bij patiënten met MLD na behandeling met Libmeldy (atidarsagen autotemcel).

Om Libmeldy te produceren, worden autologe CD34⁺-HSPC verrijkt vanuit gemobiliseerd perifere bloed (mPB) en worden getransduceerd met een lentivirale vector (ARSA LVV), die één of meer kopieën van het humane ARSA-gen inbrengt in het genoom van de cel, zodat genetisch gemodificeerde cellen in staat zijn het functionele ARSA-enzym tot expressie te brengen.

Libmeldy is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen enkel geval aan andere patiënten worden toegediend.

Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

Risico op maligniteit als gevolg van insertionele mutagenese

Om Libmeldy te produceren, wordt een gemodificeerd lentivirus gebruikt om één of meer functionele kopieën van het ARSA-gen in het genoom van de stamcellen van de patiënt te integreren. De integratie van een nieuw stukje DNA in het gastheercelgenoom kan een risico op maligniteit meebrengen zoals leukemie of lymfoom. Er werden geen gevallen van maligne klonale expansie, maligniteit of bijwerkingen (AE's) indicatief voor oncogene transformatie die definitief verband houdt met Libmeldy gemeld bij patiënten met MLD. Tot nu toe is er op basis van analyse van de integratieplaats, ook geen bewijs van afwijkend klonaal gedrag bij patiënten met MLD behandeld met Libmeldy. Maligniteit als gevolg van insertionele mutagenese blijft een theoretisch risico, daarom is het belangrijk om de behandelde patiënten te controleren op tekenen en symptomen van oncogene transformatie, leukemie of lymfoom.

Adviseren van ouders en patiënten om te controleren op tekenen en symptomen van leukemie of lymfoom

De ouders of voogden, verzorgers van kinderen met MLD behandeld met Libmeldy, en indien oud genoeg, patiënten die behandeld worden tijdens de kinderjaren, moeten geadviseerd worden over controle op symptomen en tekenen van leukemie of lymfoom (bijvoorbeeld, kortademigheid, klinische bleekheid, koorts, nachtelijk zweten, gezwollen lymfeklieren, gemakkelijk gaan bloeden/petechiën, veelvuldige infecties, vermoeidheid) en moeten meteen contact opnemen met de arts van de patiënt als ze één of meer van de symptomen zoals hierboven beschreven ontwikkelen.

Reguliere klinische controle wordt aanbevolen

Er moet regelmatig een volledige bloedbeeld met Hb en cel indices, witte bloedlichaampjes met differentiatie, aantal bloedplaatjes, en routine biochemie worden uitgevoerd volgens de lokale klinische richtlijnen. Deze kan gevolgd worden door een meer gedetailleerde analyse, indien geïndiceerd, bijvoorbeeld bloeditstrijkje/film of cytogenetisch onderzoek. Als bij een patiënt die Libmeldy heeft gekregen, leukemie of lymfoom wordt vastgesteld, dient een bloedmonster te worden afgenomen voor analyse van de integratieplaats.

Vertraagde bloedplaatjes-engraftment

Er zijn gevallen van vertraagde bloedplaatjes-engraftment geweest bij een klein aantal patiënten behandeld met Libmeldy. Dit was niet gecorreleerd met een verhoogde incidentie van bloeding, maar blijft een belangrijk risico.

Monitoring

Het aantal bloedplaatjes dient te worden gecontroleerd tot naar medisch oordeel engraftment van deze cellen en herstel zijn bereikt.

Management

Na myeloablatieve conditionering en behandeling met Libmeldy, moet ondersteunende transfusie van bloedplaatjes plaatsvinden volgens het medische oordeel en overeenkomstig de institutionele praktijk.

Anti-ARSA antilichamen

De ontwikkeling van anti-ARSA antilichamen (AAA) is een potentieel risico na behandeling met Libmeldy. Controle op AAA vóór behandeling en na behandeling met Libmeldy wordt daarom aanbevolen zoals hieronder beschreven (zie ook SmPC rubriek 4.4 voor meer informatie).

Monitoring

Monitoring van AAA wordt aanbevolen op de volgende tijdstippen:

- Voorafgaand aan behandeling
- Na behandeling: 1-2 maanden na gentherapie, 6 maanden, 1 jaar, 3 jaar, 5 jaar, 7 jaar, 9 jaar, 12 jaar, 15 jaar na behandeling.

Bij het optreden van ziekte of significante ziekteprogressie, wordt aanvullende AAA-monitoring aanbevolen.

Management

Als de aanwezigheid van AAA is bevestigd (d.w.z. Na tweede/herhaalde test), kan een korte behandeling met rituximab worden overwogen, naar het oordeel van de behandelend arts, rekening houdend met de geïdentificeerde AAA titers, klinische manifestaties van de ziekte (neurologische symptomen, vertraagde mijlpalen) of andere auto-immuunsymptomen waarvoor er een indicatie is voor een B-cel depletiebehandeling.

Patiënten bij wie AAA verdwenen zijn na een rituximab-kuur moeten regelmatig gecontroleerd blijven worden op de aanwezigheid van antilichamen gedurende ten minste één jaar.

Falen van *engraftment*

Falen van neutrofielen-*engraftment* is een kortdurend, maar belangrijk potentieel risico, gedefinieerd als het niet bereiken van een absoluut aantal neutrofielen (ANC) > 500 cellen/ μ l op dag 60 na myeloablatieve conditionering en infusie met Libmeldy geen aanwijzingen zijn voor beenmergherstel (d.w.z. hypocellulair beenmerg). In klinische onderzoeken, werd hematologisch herstel na conditionering met busulfan meestal vier tot vijf weken na het toedienen van Libmeldy gezien en geen van de proefpersonen rapporteerde een falen van transplantatie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van cytopenie gedurende minimaal 6 weken na de toediening.

Monitoring

Rode bloedcellen en bloedplaatjes dienen te worden gecontroleerd tot naar medisch oordeel *engraftment* van deze cellen en herstel zijn bereikt. De toediening van ondersteunende transfusie van rode bloedcellen en bloedplaatjes dient plaats te vinden naar medisch oordeel en overeenkomstig de institutionele praktijk. Als er klinische symptomen optreden die wijzen op bloeding, dienen de bepaling van het aantal bloedcellen en andere passende testen onmiddellijk te worden overwogen.

Management

Als cytopenie langer dan zeven tot acht weken aanhoudt ondanks het gebruik van granulocyt-mobiliserende geneesmiddelen, moeten de niet-getransduceerde reservestamcellen via infusie worden toegediend. Als cytopenie ondanks infusie met niet-getransduceerde reservestamcellen aanhoudt, dienen andere behandelingen te worden overwogen.

Snel progressieve fase van de ziekte

Behandeling met Libmeldy moet worden uitgevoerd voordat de ziekte in de snel progressieve fase komt.

Eerst moet de behandelend arts beoordelen of de patiënt in aanmerking komt voor behandeling met Libmeldy door middel van een volledig neurologisch onderzoek, beoordeling van de motorische functies en neurocognitieve beoordeling, passend bij de leeftijd van de patiënt.

Voor aanvang van de celafname en voordat de conditionering plaatsvindt, dient de behandelend arts erop toe te zien dat toediening van autologe HSPC-gentherapie klinisch passend blijft voor de patiënt, en dat behandeling met Libmeldy nog steeds geïndiceerd is.

Long-TERM MLD-onderzoek

Het Long-TERM MLD-onderzoek stelt Orchard Therapeutics in staat te voldoen aan wettelijke vereisten voor doorlopende verzameling van gegevens van de langdurige opvolging (tot 15 jaar na de behandeling met Libmeldy), om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van Libmeldy op de lange termijn.

Patiënten worden verwacht deel te nemen aan het Long-TERM MLD-onderzoek. Het Long-TERM MLD-onderzoek omvat patiënten die eerder zijn behandeld in het klinisch ontwikkelingsprogramma van Libmeldy en de patiënten die behandeld zullen worden nadat het in de handel is gebracht.

Belangrijke punten om te bespreken met patiënten en/of ouders/verzorgers

Zorg ervoor dat patiënten en/of ouders/verzorgers het volgende begrijpen:

- De mogelijke risico's van een behandeling met Libmeldy
- De tekenen van maligniteiten zoals leukemie/lymfoom en welke maatregelen moeten worden ondernomen
- De inhoud van de handleiding voor patiënt en ouder/verzorgers en de Patientenkaart
- De noodzaak om de Patientenkaart bij zich te dragen en de kaart aan elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te laten zien
- Het belang van regelmatige controle en langetermijnvervolgonderzoek

Contactgegevens voor het melden van vermoede bijwerkingen van Libmeldy

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Meld alle vermoede bijwerkingen met betrekking tot Libmeldy ook bij Orchard Therapeutics via e-mail naar drugsafety@orchard-tx.com.

Bij het melden van mogelijke bijwerkingen, voegt u het partijnummer van het geneesmiddel bij dat te vinden is op de Patientenkaart en het informatieblad van de partij.



Overige informatie

U kunt extra materiaal opvragen bij Medical Information van Orchard Therapeutics, te bereiken via medinfo@orchard-tx.com.

Het materiaal is online beschikbaar op www.orchard-tx.nl.

Aanvullende informatie betreffende Libmeldy is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en de bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.