



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/689750/2020
EMA/H/C/číslo přípravku

Libmeldy (autologní buňky obohacené o CD34+ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky transdukované ex vivo pomocí lentivirového vektoru kódujícího gen lidské arylsulfatázy A)

Přehled pro přípravek Libmeldy a proč byl přípravek registrován v EU

Co je **přípravek** Libmeldy a k **čemu** se používá?

Libmeldy je léčivý přípravek používaný k léčbě dětí s metachromatickou leukodystrofií. Metachromatická leukodystrofie je vzácné dědičné onemocnění, při kterém dochází ke změně (mutaci) v genu, který je nezbytný k tvorbě enzymu zvaného arylsulfatáza A (ARSA), jenž štěpí látky zvané sulfatidy. V důsledku toho se sulfatidy hromadí a poškozují nervový systém a další orgány, výsledkem čehož jsou příznaky, jako jsou potíže s chůzí, postupné zhoršování duševních schopností a nakonec úmrtí.

Přípravek Libmeldy se používá u dětí s metachromatickou leukodystrofií, kteří mají mutace v genu ARSA. Podává se:

- dětem s pozdně infantilní nebo časně juvenilní formou onemocnění, u nichž se dosud nerozvinuly příznaky,
- dětem s časně juvenilní metachromatickou leukodystrofií, které mají počáteční příznaky, ale jsou stále schopny samostatně chodit a u nichž dosud nedošlo ke zhoršení duševních schopností.

Přípravek Libmeldy je druh léčivého přípravku pro moderní terapie označovaný jako „přípravek pro genovou terapii“. Jedná se o druh léčivého přípravku, který působí tak, že do těla dodává geny. Léčivou látkou v přípravku Libmeldy jsou kmenové buňky (buňky CD34+) získané z kostní dřeně nebo krve pacienta, které byly modifikovány (upraveny) tak, aby obsahovaly kopii genu a mohly tak vytvářet enzym ARSA a dokázaly se dělit za účelem tvorby jiných druhů krvinek.

Metachromatická leukodystrofie je vzácné onemocnění a přípravek Libmeldy byl označen dne 13. dubna 2007 jako „léčivý přípravek pro vzácná onemocnění“. Další informace o tomto vzácném onemocnění naleznete zde:

ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu307446.



Jak se **přípravek** Libmeldy používá?

Výdej přípravku Libmeldy je vázán na lékařský předpis. Měl by být podáván pouze ve specializovaném transplantačním centru.

Za účelem přípravy přípravku Libmeldy je z kostní dřeně, nebo krve pacienta odebrán vzorek obsahující kmenové buňky. Tyto buňky jsou modifikovány za účelem přípravy přípravku Libmeldy, a to tak, že je do nich vložena kopie genu, takže jsou schopny vytvářet enzym ARSA.

Přípravek Libmeldy lze podat pouze pacientům, jejichž buňky byly použity k jeho přípravě. Jedná se o jednorázovou léčbu. Přípravek se podává formou infuze (kapání) do žíly a dávka závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Několik dnů před podáním přípravku Libmeldy se v rámci tzv. přípravného režimu podá jiné léčivo – busulfan, a to za účelem odstranění stávajících buněk kostní dřeně, aby mohly být nahrazeny modifikovanými buňkami v přípravku Libmeldy. Před léčbou jsou pacientům podány také další léčivé přípravky ke snížení rizika nežádoucích reakcí.

Více informací o používání přípravku Libmeldy naleznete v příbalové informaci nebo se obraťte na svého lékaře či lékárníka.

Jak **přípravek** Libmeldy působí?

Za účelem přípravy přípravku Libmeldy jsou z krve nebo kostní dřeně odebrány buňky CD34+ (buňky, které dokáží vytvářet bílé krvinky). Do buněk CD34+ je zaveden gen, který umožňuje vytváření enzymu ARSA, a to pomocí druhu viru zvaného lentivirus, který byl geneticky pozměněn tak, aby přenesl gen ARSA do buněk a nezpůsobil virové onemocnění u lidí.

Po podání zpět do žíly pacienta je přípravek Libmeldy přepraven krevním oběhem do kostní dřeně, kde buňky CD34+ začnou růst a tvořit normální bílé krvinky, které dokáží produkovat funkční enzym ARSA. Tyto bílé krvinky se v těle šíří a vytvářejí enzym ARSA, čímž pomáhají štěpit sulfatidy v okolních buňkách a kontrolovat tak příznaky onemocnění. Očekává se, že tyto účinky jsou dlouhodobé.

Jaké **přínosy** přípravku Libmeldy byly prokázány v **průběhu** studií?

Přínosy přípravku Libmeldy v rámci léčby metachromatické leukodystrofie byly prokázány v hlavní studii zahrnující 20 dětí s pozdně infantilní nebo časně juvenilní metachromatickou leukodystrofií. Do tří měsíců od podání přípravku se aktivita ARSA u všech dětí zvýšila na hodnotu vyšší než hodnoty zaznamenané u zdravých dětí nebo v rozmezí těchto hodnot. Celkové skóre hrubé motoriky (hodnota od 0 do 100 bodů, kterou se posuzuje vývoj schopnosti dítěte normálně se pohybovat, např. lézt, stát a chodit) činilo po dvou letech 72,5 bodu ve skupině s pozdně infantilní metachromatickou leukodystrofií oproti 7,4 bodu zaznamenaného u neléčených dětí s podobnou poruchou. Obdobně u dětí s časně juvenilní metachromatickou leukodystrofií činilo průměrné skóre po dvou letech od podání přípravku Libmeldy 76,5 bodu oproti 36,3 bodu u dětí, které nebyly v minulosti léčeny. Největší přínos byl pozorován u dětí, u nichž se dosud nerozvinuly příznaky, přičemž u dětí, které již nedokázaly samostatně chodit nebo u nichž se zhoršily duševní schopnosti, se zdálo, že přínosy neexistují.

V rámci dalšího sledování dětí až po dobu 8 let bylo doloženo, že přínosy přetrvávají.

Jaká rizika jsou spojena s **přípravkem** Libmeldy?

Nejčastějším nežádoucím účinkem přípravku Libmeldy (který může postihnout více než 1 osobu z 10) je tvorba protilátek proti enzymu ARSA, ačkoli se zdá, že na účinnost přípravku Libmeldy to nemá vliv. V důsledku přípravné léčby pomocí busulfanu jsou velmi častými nežádoucími účinky také nízký počet

bílých krvinek, někdy provázený horečkou (znak infekce), metabolická acidóza (nerovnováha hladin kyselých látek v těle), stomatitida (zánět úst), zvracení, hepatomegalie (zvětšení jater), venookluzní nemoc jater (stav, kdy jsou krevní cévy vedoucí do jater v důsledku poškození jater zablokovány) a selhání vaječníků u dívek.

Úplný seznam nežádoucích účinků přípravku Libmeldy je uveden v příbalové informaci.

Přípravek Libmeldy se nesmí používat u pacientů, kteří v minulosti podstoupili genovou terapii zahrnující krevní kmenové buňky, ani u pacientů, kterým nelze podat přípravky nutné k jejich přípravě na výrobu nebo podání přípravku Libmeldy. Úplný seznam omezení je uveden v příbalové informaci.

Na základě čeho byl přípravek Libmeldy registrován v EU?

Přínosy přípravku Libmeldy u pacientů s metachromatickou leukodystrofií, u nichž se dosud nerozvinuly příznaky, byly zřejmé, přičemž ve sledovaném období byl u pacientů zaznamenán podobný pokrok jako u zdravých dětí. U dětí s časně juvenilní metachromatickou leukodystrofií, které již příznaky vykazovaly, byly přínosy méně markantní a různorodější. Použití přípravku v této skupině bylo tudíž omezeno na děti, které stále dokázaly chodit a nedošlo u nich ke zhoršení duševních schopností.

Přestože přínosy přípravku Libmeldy trvaly několik let, není stále jasné, zda přetrvávají po celý život, a je tudíž zapotřebí delší sledování. Vzhledem k tomu, že metachromatická leukodystrofie je vzácné onemocnění, jsou studie nevyhnutelně malé a množství dostupných údajů o nežádoucích účincích je omezené. Rovněž bude nutné dlouhodobé sledování. Dosud zaznamenané nežádoucí účinky však odpovídaly těm, které se u tohoto typu léčby očekávají. Vzhledem k závažnosti onemocnění a nedostatku stávajících možností léčby Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla, že přínosy přípravku Libmeldy převyšují jeho rizika, a může tak být registrován k použití v EU.

Jaká opatření jsou uplatňována k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku Libmeldy?

Společnost, která přípravek Libmeldy dodává na trh, provede dlouhodobou studii za účelem získání dalších informací o přínosech a bezpečnosti přípravku a přijme opatření k zajištění toho, aby pro pacienty, kteří jsou způsobilí pro léčbu tímto přípravkem, byl přípravek vytvořen rychle, aby mohli být léčeni co nejdříve, než se objeví nebo zhorší příznaky onemocnění. Společnost navíc poskytne zdravotnickým pracovníkům a pacientům nebo osobám, které o ně pečují, edukační materiály s informacemi o tom, jak má být přípravek Libmeldy používán a jak pacienty sledovat, a pacientům kartu pacienta s informacemi o jejich léčbě, kterou mají ukazovat, když je jim poskytována zdravotní péče.

Do souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace byla rovněž zahrnuta doporučení a opatření pro bezpečné a účinné používání přípravku Libmeldy, která by měla být dodržována zdravotnickými pracovníky i pacienty.

Jako u všech léčivých přípravků jsou údaje o používání přípravku Libmeldy průběžně sledovány. Nežádoucí účinky nahlášené v souvislosti s přípravkem Libmeldy jsou pečlivě hodnoceny a jsou učiněna veškerá nezbytná opatření, aby bylo chráněno zdraví pacientů.

Další informace o přípravku Libmeldy

Další informace o přípravku Libmeldy jsou k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy.