



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/689752/2020
EMA/H/C/Nummer des Arzneimittels

Libmeldy (mit autologen CD34+-Zellen angereicherte Population hämato-poetischer Stamm- und Vorläuferzellen, die ex vivo unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für humane Arylsulfatase A codiert, transduziert wurden)

Übersicht über Libmeldy und warum es in der EU zugelassen ist

Was ist Libmeldy und wofür wird es angewendet?

Libmeldy ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Kindern mit metachromatischer Leukodystrophie (MLD). MLD ist eine seltene Erbkrankheit, bei der es zu einer Veränderung (Mutation) in einem Gen kommt, das zur Herstellung eines Enzyms, der so genannten Arylsulfatase A (ARSA), benötigt wird, das Substanzen abbaut, die als Sulfatide bezeichnet werden. Dadurch reichern sich Sulfatide an und schädigen das Nervensystem und andere Organe, was Symptome wie Schwierigkeiten beim Laufen, allmählicher Abbau der geistigen Fähigkeiten verursacht und schließlich zum Tod führt.

Libmeldy wird bei Kindern mit MLD angewendet, die Mutationen im ARSA-Gen aufweisen. Es wird angewendet bei:

- Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen der Erkrankung, die noch keine Symptome entwickelt haben;
- Kindern mit im frühen Kindesalter auftretender MLD, die erste Symptome aufweisen, jedoch noch unabhängig gehen können und deren geistige Fähigkeiten sich noch nicht verschlechtert haben.

Libmeldy gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln für neuartige Therapien, die „Gentherapeutikum“ genannt werden. Diese Arzneimittel wirken, indem sie Gene in den Körper einbringen. Der Wirkstoff in Libmeldy sind Stammzellen (CD34+-Zellen), die aus dem körpereigenen Knochenmark oder Blut des Patienten gewonnen werden und so modifiziert wurden, dass sie eine Kopie des Gens enthalten, um ARSA zu bilden und sich teilen zu können, damit sie andere Arten von Blutkörperchen bilden.

MLD ist „selten“, und Libmeldy wurde am 13. April 2007 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen. Weitere Informationen zur Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden finden sich hier:

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



Wie wird Libmeldy angewendet?

Libmeldy ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich, und die Behandlung sollte nur in einem spezialisierten Transplantationszentrum durchgeführt werden.

Zur Zubereitung von Libmeldy wird eine Stammzellprobe entweder aus dem Knochenmark oder aus dem Blut des Patienten entnommen. Diese werden so modifiziert, um Libmeldy durch Einfügen einer Kopie des Gens zur Bildung von ARSA herzustellen.

Libmeldy darf nur dem Patienten verabreicht werden, dessen Zellen zur Herstellung des Arzneimittels verwendet wurden. Es handelt sich um eine einmalige Behandlung, die als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht wird, und die Dosis hängt vom Gewicht des Patienten ab. Einige Tage vor der Behandlung wird ein anderes Arzneimittel, Busulfan, als Konditionierungsbehandlung gegeben, um vorhandene Knochenmarkszellen zu eliminieren, damit sie durch die modifizierten Zellen in Libmeldy ersetzt werden können. Die Patienten erhalten vor der Behandlung zudem andere Arzneimittel, um das Risiko von Reaktionen zu senken.

Weitere Informationen zur Anwendung von Libmeldy entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie wirkt Libmeldy?

Um Libmeldy herzustellen, werden die CD34+-Zellen (Zellen, die weiße Blutkörperchen bilden können) aus dem Blut oder dem Knochenmark extrahiert. Mithilfe eines Virustyps namens Lentivirus, das genetisch so verändert wurde, dass es das ARSA-Gen in Zellen transportieren kann und beim Menschen keine Viruserkrankung auslöst, wird ein Gen in die CD34+-Zellen eingebracht, das es ihnen ermöglicht, ARSA zu bilden.

Wenn Libmeldy dem Patienten über eine Vene wieder zugeführt wird, wird es über die Blutbahn zum Knochenmark transportiert, wo sich die CD34+-Zellen zu vermehren beginnen und normale weiße Blutkörperchen bilden, die funktionierende ARSA produzieren können. Diese weißen Blutkörperchen breiten sich im Körper aus und produzieren ARSA, was zum Abbau von Sulfatiden in den umgebenden Zellen beiträgt und somit die Symptome der Krankheit eindämmt. Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkungen langfristig anhalten.

Welchen Nutzen hat Libmeldy in den Studien gezeigt?

Der Nutzen von Libmeldy bei der Behandlung von MLD wurde in einer Hauptstudie nachgewiesen, an der 20 Kinder mit im späten Säuglingsalter oder im frühen Kindesalter auftretenden MLD teilnahmen. Die ARSA-Aktivität stieg bei allen Kindern innerhalb von 3 Monaten nach der Behandlung auf Werte über oder innerhalb des Bereichs für gesunde Kinder an. Nach 2 Jahren betrug der Gesamtscore des Index der grobmotorischen Funktion (GMFM) (ein Wert zwischen 0 und 100, der die Fähigkeit eines sich entwickelnden Kindes misst, normale Bewegungen, wie z. B. Krabbeln, Stehen und Laufen, auszuführen) 72,5 in der Gruppe mit Kindern mit im späten Säuglingsalter auftretender MLD, im Vergleich zu 7,4 in Krankenakten von ähnlichen unbehandelten Kindern. Auch bei Kindern mit im frühen Kindesalter auftretender MLD betrug der durchschnittliche Wert 2 Jahre nach der Behandlung mit Libmeldy 76,5, während der Wert bei zuvor unbehandelten Fällen bei 36,3 lag. Der größte Nutzen war bei Kindern festzustellen, die noch keine Krankheitssymptome entwickelt hatten. Bei Kindern, die nicht mehr unabhängig gehen konnten oder eine Verschlechterung der geistigen Fähigkeiten aufwiesen, schien kein Nutzen feststellbar zu sein.

Es gab Belege für einen anhaltenden Nutzen bei der Nachbeobachtung über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren.

Welche Risiken sind mit Libmeldy verbunden?

Eine sehr häufige Nebenwirkung von Libmeldy (die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen kann) ist die Entwicklung von Antikörpern gegen ARSA, obwohl dies anscheinend nicht die Wirkung von Libmeldy beeinträchtigt. Als Ergebnis der Konditionierungsbehandlung mit Busulfan sind eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, mitunter einhergehend mit Fieber (einem Anzeichen für eine Infektion), metabolische Azidose (Ungleichgewicht des Körpersäurespiegels), Stomatitis (Mundentzündung), Erbrechen, Hepatomegalie (vergrößerte Leber), Lebervenen-Verschlusskrankheit (wenn die Blutgefäße zur Leber verstopft werden, was zu Leberschädigung führt) und Ovarialinsuffizienz bei Mädchen ebenfalls sehr häufig.

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Libmeldy berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Libmeldy darf nicht bei Patienten angewendet werden, die zuvor eine Gentherapie mit Blutstammzellen erhalten haben, oder bei Patienten, denen keine Arzneimittel verabreicht werden können, die zur Zubereitung für die Herstellung oder die Verabreichung von Libmeldy benötigt werden. Die vollständige Auflistung der Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Libmeldy in der EU zugelassen?

Der Nutzen von Libmeldy bei Patienten mit MLD, bei denen noch keine Symptome aufgetreten waren, war eindeutig und die Patienten hielten während der Studiendauer einen ähnlichen Fortschritt wie bei gesunden Probanden aufrecht. Bei Patienten mit im frühen Kindesalter auftretender MLD, die bereits Symptome aufweisen, war der Nutzen weniger ausgeprägt und variabel. Deshalb war die Anwendung in dieser Gruppe auf diejenigen beschränkt, die noch gehen konnten und noch keinen Abbau der geistigen Fähigkeiten aufwiesen.

Obwohl der Nutzen von Libmeldy mehrere Jahre andauerte, ist noch nicht klar, ob er lebenslang bestehen wird und eine erweiterte Nachbeobachtung erforderlich ist. Da es sich bei MLD um eine seltene Krankheit handelt, sind die Studien zwangsläufig von geringem Umfang und ist die Menge der verfügbaren Daten zu Nebenwirkungen begrenzt, zudem ist eine langfristige Nachbeobachtung erforderlich. Die bislang beobachteten Nebenwirkungen entsprechen jedoch denen, die für diese Art von Erkrankung zu erwarten sind. Angesichts der Schwere der Erkrankung und des Mangels an bestehenden Behandlungen gelangte die Europäische Arzneimittel-Agentur zu dem Schluss, dass der Nutzen von Libmeldy gegenüber den Risiken überwiegt und dass es zur Anwendung in der EU zugelassen werden kann.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Libmeldy ergriffen?

Das Unternehmen, das Libmeldy in Verkehr bringt, wird eine Langzeitstudie durchführen, um weitere Informationen über den Nutzen und die Sicherheit des Arzneimittels bereitzustellen. Darüber hinaus wird es Schritte unternehmen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel bei Patienten, die für die Behandlung infrage kommen, schnell hergestellt werden kann, damit diese so früh wie möglich, noch vor dem Einsetzen oder Fortschreiten der Symptome behandelt werden können. Außerdem wird das Unternehmen für Angehörige der Heilberufe und Patienten bzw. deren Betreuungspersonen Schulungsmaterialien über die Anwendung von Libmeldy und die Überwachung der Behandlung

bereitstellen und für Patienten einen Patientenpass über ihre Behandlung zur Verfügung stellen, der ihnen bei Erhalt der medizinischen Versorgung ausgehändigt wird.

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Libmeldy, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden auch in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Wie bei allen Arzneimitteln werden Daten zur Anwendung von Libmeldy kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Libmeldy werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

Weitere Informationen über Libmeldy

Weitere Informationen zu Libmeldy finden Sie auf den Internetseiten der Agentur:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy.