



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/689755/2020  
EMA/H/C/tootenumber

## Libmeldy (autoloogsete CD34+ rakkudega rikastatud populatsioon, mis sisaldab vereloome tüvirakke ja nende eellasrakke, mida on *ex vivo* transdutseeritud inimese arüülsulfataas A geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga) Ülevaade ravimist Libmeldy ja ELis müügiloa väljastamise põhjendus

### Mis on Libmeldy ja milleks seda kasutatakse?

Libmeldy on ravim, mida kasutatakse metakromaatilise leukodüstroofiaga (MLD) laste raviks. MLD on haruldane pärilik haigus, mille korral esineb muutus (mutatsioon) geenis, mida on vaja sulfatiide (teatud ained) lagundava ensüümi arüülsulfataasi A (ARSA) tootmiseks. Selle tulemusel sulfatiidid akumuleeruvad ning kahjustavad närvisüsteemi ja muid elundeid, põhjustades selliseid sümptomeid nagu kõndimisraskused, vaimse seisundi järkjärguline halvenemine ja lõpuks surm.

Libmeldyt kasutatakse metakromaatilise leukodüstroofiaga lastel, kellel esineb mutatsioone ARSA geenis. Seda kasutatakse järgmistel patsientidel:

- kellel on haiguse hilisinfantiilne või varajuveniilne vorm, kuid sümptomid ei ole veel tekkinud;
- kellel on MLD varajuveniilse vormi sümptomid, kuid kes saavad veel iseseisvalt kõndida ja kellel ei ole veel tekkinud vaimseid häireid.

Libmeldy on geeniteraapiaravimite hulka kuuluv uudne ravim. Need on ravimid, mille toime avaldub geenide viimisel organismi. Libmeldy sisaldab toimeainena tüvirakke (CD34+ rakke), mis on saadud patsientide enda lümfotsüütidest või verest ja mida on modifitseeritud, nii et need sisaldavad ARSA geeni koopiat, et neil tekiks seda ensüümi ja nad saaksid jaguneda, tekitades muud liiki vereloomerakke.

MLD esineb harva ja Libmeldy nimetati 13. aprillil 2007 harvikravimiks. Lisateave harvikravimiks nimetatud ravimi kohta on leitav:

[ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu307446](http://ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu307446).

### Kuidas Libmeldyt kasutatakse?

Libmeldy on retseptiravim. Ravi sellega peab toimuma eripädevusega siirdamiskeskuses.

Libmeldy valmistamiseks võetakse patsiendi lümfotsüütidest või verest tüvirakke sisaldav proov. Libmeldy valmistamiseks modifitseeritakse rakke, lisades neisse ARSA tekkeks vajaliku geeni koopia.



Libmeldyt tohib manustada üksnes patsiendile, kelle rakke ravimi valmistamiseks kasutati. Seda manustatakse ühekordse veeniinfusioonina ja soovitatav annus sõltub patsiendi kehamassist. Mõni päev enne ravi manustatakse teist ravimit busulfaani nn ettevalmistava ravina, et eemaldada olemasolevad lüüdi rakud, et need saaks asendada Libmeldy modifitseeritud rakkudega. Enne ravi saavad patsiendid ka muid ravimeid, et vähendada reaktsioonide riski.

Lisateavet Libmeldy kasutamise kohta saate pakendi infolehel või küsige oma arstilt või apteekrilt.

## Kuidas Libmeldy toimib?

Libmeldy valmistamiseks eraldatakse CD34+ rakud (rakud, millest võivad areneda leukotsüüdid ehk vere valgelibled) verest või lüüdist. CD34+ rakkudesse sisestatakse ARSA-t kodeeriv geen, kasutades lentiviirust (teatud tüüpi viirus), mida on geneetiliselt muudetud, et see kannaks ARSA geeni rakkudesse ega põhjustaks inimestel viirushaigust.

Pärast patsiendi veeni manustamist kandub Libmeldy verrega lüüdisse, kus CD34+ rakud hakkavad kasvama ja neist tekib normaalseid leukotsüüte, mis on võimelised tootma toimivat ARSA-t. Need leukotsüüdid levivad kogu organismis ja toodavad ARSA-t, aidates lagundada ümbritsevates rakkudes sulfatiide ning vähendades seega haiguse sümptomeid. Eeldatakse, et toime on pikaajaline.

## Milles seisneb uuringute põhjal Libmeldy kasulikkus?

Libmeldy kasulikkust MLD ravis tõendati põhiuuringus, milles osales 20 MLD infantiilse või varajuveniilse vormiga last. 3 kuuga suurenes ARSA aktiivsus kõigil neil lastel tasemini, mis oli suurem või samas vahemikus kui tervetel lastel. Pärast 2 aastat oli suurmotoorika toimivuse määramise (*Gross Motor Function Measure*) skoor ehk GMFM-skoor (väärtnus vahemikus 0–100, millega mõõdetakse lapse võimet teha tavalligutusi, nt roomata, seista ja kõndida) 72,5 MLD hilisinfantiilse vormiga rühmas ja 7,4 sama seisundiga ravimata lastel. Sarnaselt oli 2 aastat pärast ravi Libmeldyga MLD varajuveniilse vormiga lastel keskmine skoor 76,5 ja varem ravimata juhtudel 36,3. Ravi kasulikkus oli suurim lastel, kellel ei olnud veel tekkinud sümptomeid, ja näis kaduvat neil, kes ei suutnud enam iseseisvalt kõndida või kellel olid tekkinud vaimsed häired.

Järeluuringus tõendati kestev kasulik toime kuni 8 aasta jooksul.

## Mis riskid Libmeldyga kaasnevad?

Libmeldy kõige sagedam kõrvalnäht (võib esineda enam kui 1 patsiendil 10st) on antikehade teke ARSA vastu, kuigi näib, et see ei mõjuta Libmeldy toimivust. Ettevalmistava ravi tõttu busulfaaniga esinevad sageli ka vere valgeliblede vähesus, mõnikord koos palavikuga (põletiknäht), metaboolne atsidoos (organismi happe-aluse tasakaalu teatud häire), stomatiit (suupõletik), oksendamise, hepatomegalia (maksu suurenemine), venooklusiivne maksahaigus (seisund, kui maksa varustavad veresooned on ummistunud, põhjustades maksakahjustust) ja munasarjapuudulikkus tüdrukutel.

Libmeldy kõrvalnähtude täielik loetelu on pakendi infolehel.

Libmeldyt ei tohi kasutada patsiendid, kes on varem saanud tüvirakupõhist geeniteraapiat või kellele ei saa manustada Libmeldy valmistamiseks või manustamiseks vajalikke ravimeid. Piirangute täielik loetelu on pakendi infolehel.

## Miks Libmeldy ELis heaks kiideti?

Libmeldy on selgelt kasulik varem ravimata MLD-patsientidel ning uuringuperioodil oli patsientidel tervete isikutega sarnane progresseerumine. Kasulikkus oli vähem selge ja varieeruvam MLD varajuveniilse vormiga patsientidel, kellel olid sümptomid juba tekkinud, seetõttu piirati kasutamist selles rühmas patsientidega, kes veel suudavad kõndida ja kellel ei ole vähenenud vaimsed funktsioonid.

Kuigi Libmeldy kasulikkus kestis mitu aastat, ei ole veel selge, kas see on elukestev, mistõttu on vaja pikemat järeluuringut. Et MLD on harvikaigus, on uuringud paratamatult väikesed ja kõrvalnähtude kohta on vähe andmeid, mistõttu on samuti vaja pikaajalist järeluuringut. Seni teatatud kõrvalnähtud vastavad siiski nende ravimite puhul eeldatavatele kõrvalnähtudele. Arvestades haiguse raskust ja olemasolevate ravimeetodite puudumist, otsustas Euroopa Raviamet, et Libmeldy kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid ja ravimi kasutamise võib ELis heaks kiita.

## Mis meetmed võetakse, et tagada Libmeldy ohutu ja efektiivne kasutamine?

Libmeldy turustaja teeb pikaajalise uuringu, et saada lisateavet ravimi kasulikkuse ja ohutuse kohta, ning võtab meetmeid, tagamaks, et ravi saamiseks kvalifitseeruvad patsiendid saaksid ravimi kiiresti ja nende ravi algaks võimalikult vara enne sümptomite teket või progresseerumist. Peale selle annab ettevõtte tervishoiutöötajatele ja patsientidele või nende hooldajatele teabematerjalid, kuidas Libmeldyt kasutada ja ravi jälgida, ning patsientidele hoiatuskaardi, et teavitada neid ravivaid tervishoiutöötajaid.

Libmeldy ohutu ja efektiivse kasutamise soovitusel ja ettevaatusmeetmed tervishoiutöötajatele ja patsientidele on samuti lisatud ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele.

Nagu kõigi ravimite puhul, tehakse Libmeldy kasutamise kohta pidevat järelvalvet. Libmeldy kõrvalnähte hinnatakse hoolikalt ja patsientide kaitseks võetakse vajalikke meetmeid.

## Muu teave Libmeldy kohta

Lisateave Libmeldy kohta on ameti veebilehel:  
[ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy).