



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/689742/2020  
EMA/H/C/productnummer

## *Libmeldy (autologe, met CD34+-cellen verrijkte populatie hematopoëtische stam- en voorlopercellen die ex vivo zijn getransduceerd met behulp van een lentivirale vector om het humane arylsulfatase A-gen te coderen)*

Een overzicht van Libmeldy en waarom het is geregistreerd in de EU

### Wat is Libmeldy en wanneer wordt het voorgeschreven?

Libmeldy is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen met metachromatische leukodystrofie (MLD). MLD is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij zich een verandering (mutatie) voordoet in een gen dat nodig is voor het aanmaken van het enzym arylsulfatase A (ARSA), dat stoffen genaamd sulfatiden afbreekt. Dit leidt tot een ophoping van sulfatiden en schade aan het zenuwstelsel en andere organen, wat symptomen als moeite met lopen en geleidelijke achteruitgang van het verstandelijke vermogen veroorzaakt en ten slotte de dood tot gevolg heeft.

Libmeldy wordt gebruikt bij kinderen met MLD die mutaties in het ARSA-gen hebben. Het wordt toegediend aan:

- kinderen met de laat-infantiele of vroeg-juvenilele vorm van de ziekte bij wie zich nog geen symptomen voordoen;
- kinderen met vroeg-juvenilele MLD die eerste symptomen hebben, maar nog zelfstandig kunnen lopen en nog niet lijden aan achteruitgang van het verstandelijke vermogen.

Libmeldy is een geneesmiddel voor een geavanceerde vorm van behandeling, zogenoemde gentherapie. Dit type geneesmiddel werkt door genen aan het lichaam toe te dienen. De werkzame stof in Libmeldy bestaat uit stamcellen (CD34+-cellen) die zijn afgeleid van het eigen beenmerg of bloed van de patiënt, die zodanig zijn gemodificeerd dat zij een kopie bevatten van het gen voor het aanmaken van ARSA en zich kunnen verspreiden om andere soorten bloedcellen te produceren.

MLB is zeldzaam, en Libmeldy werd op 13 april 2007 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen). Meer informatie over de aanwijzing als weesgeneesmiddel vindt u op:

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



## Hoe wordt Libmeldy gebruikt?

Libmeldy is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar en mag alleen worden toegediend in een gespecialiseerd transplantatiecentrum.

Om Libmeldy te bereiden wordt een monster met stamcellen afgenomen uit het beenmerg of het bloed van de patiënt. Libmeldy wordt verkregen door deze stamcellen te modificeren door er een kopie van het gen voor het aanmaken van ARSA aan toe te voegen.

Libmeldy mag alleen worden verstrekt aan de patiënt van wie de cellen zijn gebruikt om het geneesmiddel te bereiden. Het wordt eenmalig toegediend via infusie (indruppeling) in een ader. De dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Enkele dagen voorafgaand aan de behandeling wordt een ander geneesmiddel, busulfan, toegediend als zogenaamde conditioneringsbehandeling om bestaande beenmergcellen te verwijderen, zodat deze kunnen worden vervangen door de gemodificeerde cellen in Libmeldy. Patiënten krijgen voor de behandeling ook andere geneesmiddelen om het risico op bijwerkingen te verlagen.

Raadpleeg de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Libmeldy .

## Hoe werkt Libmeldy?

Om Libmeldy te bereiden worden de CD34+-cellen (cellen die witte bloedcellen kunnen aanmaken) uit het bloed of het beenmerg geëxtraheerd. Een gen dat de cellen in staat stelt om ARSA aan te maken, wordt in de CD34+-cellen ingebracht met gebruikmaking van een type virus dat een lentivirus wordt genoemd. Dit virus is genetisch gewijzigd zodat het het ARSA-gen bij cellen naar binnen kan sluizen, zonder een virusziekte bij mensen te veroorzaken.

Zodra Libmeldy via een ader in de bloedsomloop van de patiënt is teruggebracht, wordt het naar het beenmerg getransporteerd, waar de CD34+-cellen beginnen te groeien en normale witte bloedcellen beginnen aan te maken die ARSA kunnen produceren. Deze witte bloedcellen verspreiden zich in het lichaam en produceren ARSA, wat helpt om sulfatiden in de omliggende cellen af te breken en zo de symptomen van de ziekte onder controle te houden. Dit effect houdt naar verwachting langdurig aan.

## Welke voordelen bleek Libmeldy tijdens de studies te hebben?

De voordelen van Libmeldy bij de behandeling van MLD werden aangetoond in een hoofdstudie onder 20 kinderen met laat-infantiele of vroeg-juvenile MLD. De activiteit van ARSA nam bij alle kinderen binnen 3 maanden behandeling toe tot boven of binnen het bereik voor gezonde kinderen. Na 2 jaar was de score voor een motoriektest, de zogenoemde "Gross Motor Function Measure" (een waarde tussen 0 en 100 waarmee wordt gemeten in hoeverre een zich ontwikkelend kind in staat is tot normale bewegingen zoals kruipen, staan en lopen), 72,5 in de groep met laat-infantiele MLD, tegenover 7,4 in dossiers van vergelijkbare, onbehandelde kinderen. Bij kinderen met vroeg-juvenile MLD was de gemiddelde score 2 jaar na behandeling met Libmeldy 76,5, tegenover 36,3 bij patiënten die nog niet waren behandeld. De voordelen waren het grootst bij kinderen die nog geen symptomen hadden ontwikkeld, terwijl de behandeling geen voordeel leek op te leveren bij degenen die niet langer zelfstandig konden lopen of die aan achteruitgang van het verstandelijke vermogen leden.

Bij opvolging tot 8 jaar waren er aanwijzingen voor een aanhoudend voordeel.

## Welke risico's houdt het gebruik van Libmeldy in?

De meest voorkomende bijwerking van Libmeldy (die bij meer dan 1 op de 10 personen kan optreden) is de ontwikkeling van antilichamen tegen ARSA, hoewel dit niet van invloed lijkt te zijn op de werking van Libmeldy. Als gevolg van de conditioneringsbehandeling met busulfan, is er bovendien vaak sprake van lage aantallen witte bloedcellen, soms gepaard met koorts (een teken van infectie), metabole acidose (onbalans in de zuurspiegels van het lichaam), stomatitis (mondontsteking), braken, hepatomegalie (vergroete lever), veno-occlusieve leverziekte (wanneer bloedvaten naar de lever verstopt raken en leverschade veroorzaken) en ovariumfalen bij meisjes.

Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle bijwerkingen van Libmeldy.

Libmeldy mag niet worden gebruikt bij patiënten die eerder genterapie met bloedstamcellen hebben ondergaan, noch bij patiënten aan wie de geneesmiddelen die nodig zijn om ze voor te bereiden voor de bereiding van of behandeling met Libmeldy, niet kunnen worden toegediend. Zie de bijsluiter voor de volledige beschrijving van de beperkende voorwaarden.

## Waarom is Libmeldy geregistreerd in de EU?

Libmeldy had duidelijke voordelen bij patiënten met MLD die nog geen symptomen hadden, en tijdens de onderzoeksperiode vertoonden patiënten een vooruitgang vergelijkbaar met die bij gezonde kinderen. Het voordeel was minder uitgesproken en gekenmerkt door grotere verschillen bij patiënten met vroeg-juvenile MLD die al symptomen hadden. Het gebruik in deze groep werd daarom beperkt tot degenen die nog konden lopen en bij wie zich geen afname van het verstandelijk functioneren had voorgedaan.

Hoewel het voordelig effect van Libmeldy meerdere jaren aanhield, kan nog niet worden uitgemaakt of het gedurende het gehele leven zal doorzetten. Hiervoor is een verlengde follow-up nodig. Omdat MLD een zeldzame ziekte is, zijn de studies per definitie kleinschalig en is de hoeveelheid beschikbare gegevens over bijwerkingen beperkt, zodat ook in dit verband een follow-up op lange termijn nodig zal zijn. De tot dusver waargenomen bijwerkingen kwamen echter overeen met de bijwerkingen die voor deze behandelingsvorm werden verwacht. Gezien de ernst van de aandoening en het gebrek aan bestaande behandelingen heeft het Europees Geneesmiddelenbureau geconcludeerd dat de voordelen van Libmeldy groter zijn dan de risico's en dat dit middel geregistreerd kan worden voor gebruik in de EU.

## Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Libmeldy te waarborgen?

Het bedrijf dat Libmeldy in de handel brengt, zal een langetermijnstudie uitvoeren om verdere informatie over de voordelen en veiligheid van het geneesmiddel te verstrekken en zal stappen nemen om ervoor te zorgen dat het middel voor patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling, snel kan worden geproduceerd zodat zij zo vroeg mogelijk kunnen worden behandeld voordat de symptomen beginnen of verergeren. Daarnaast zal het bedrijf voorlichtingsmateriaal verstrekken aan beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en patiënten of hun verzorgers over het gebruik van Libmeldy en de controle van de behandeling, en zal het aan patiënten een waarschuwingskaart over hun behandeling verstrekken die zij dienen te tonen wanneer zij medische zorg ontvangen.

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Libmeldy zijn ook opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Zoals voor alle geneesmiddelen worden gegevens over het gebruik van Libmeldy continu gevolgd. Bijwerkingen waargenomen voor Libmeldy worden nauwkeurig geëvalueerd en indien nodig worden maatregelen genomen om patiënten te beschermen.

## Overige informatie over Libmeldy

Meer informatie over Libmeldy is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy](https://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy).