EMA/689743/2020
EMEA/H/C/numer produktu

Libmeldy (*populacja komórek wzbogacona w autologiczne komórki CD34+, która zawiera krwiotwórcze komórki macierzyste i komórki progenitorowe (HSCP) transdukowane ex vivo* za pomocą *wektora lentiwirusowego kodującego gen ludzkiej arylosulfatazy A (ARSA)*).

Przegląd wiedzy na temat leku Libmeldy i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE

Czym jest lek Libmeldy i w jakim celu **się** go stosuje

Libmeldy to lek stosowany w leczeniu dzieci z leukodystrofią metachromatyczną (ang. metachromatic leukodystrophy, MLD). MLD to rzadka choroba dziedziczna, w której występuje zmiana (mutacja) w genie potrzebnym do wytwarzania enzymu o nazwie arylosulfataza A (ARSA) rozkładającego substancje zwane sulfatydami. W wyniku tego sulfatydy odkładają się i niszczą układ nerwowy i inne narządy, powodując objawy takie jak trudności w chodzeniu, postępującą utratę sprawności umysłowej i w końcu zgon.

Lek Libmeldy stosuje się u dzieci z MLD, u których występują mutacje w genie ARSA. Lek podaje się:

- dzieciom z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, u których nie rozwinęły się jeszcze objawy;
- dzieciom z wczesną młodzieńczą postacią MLD z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie i u których nie pogorszyła się sprawność umysłowa.

Libmeldy jest rodzajem leku do zaawansowanego leczenia, zwanym „terapią genową". Ten rodzaj leku działa poprzez dostarczanie genów do organizmu. Substancja czynna leku Libmeldy to komórki macierzyste (komórki CD34+), pochodzące z własnego szpiku kostnego lub krwi pacjenta, które zostały zmodyfikowane tak, aby zawierały kopię genu produkującego ARSA i mogły dzielić się w celu wytwarzania innych typów krwinek.

Ze względu na to, że MLD uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 13 kwietnia 2007 r. lek Libmeldy uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach). Więcej informacji na temat przyznania statusu leku sierocego można znaleźć tutaj: ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu307446.

© European Medicines Agency, 2020. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Jak **stosować** lek Libmeldy

Lek wydawany na receptę. Leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w specjalistycznym ośrodku transplantologicznym.

W celu przygotowania leku Libmeldy pobiera się próbkę zawierającą komórki macierzyste ze szpiku kostnego lub z krwi pacjenta. Komórki te zostały zmodyfikowane tak, aby wyprodukować lek Libmeldy poprzez zamieszczenie kopii do wytworzenia ARSA.

Lek Libmeldy można podawać wyłącznie pacjentom, których komórki wykorzystano do produkcji leku. Jest to jednorazowe leczenie podawane jako wlew dożylny (kroplówka), a dawka zależy od masy ciała pacjenta. Kilka dni przed zastosowaniem leku podaje się inny lek, busulfan, jako tak zwane leczenie kondycjonujące w celu usunięcia istniejących komórek szpiku kostnego, tak aby mogły one zostać zastąpione zmodyfikowanymi komórkami leku Libmeldy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentom podaje się także inne leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji.

Więcej informacji o sposobie stosowania leku Libmeldy znajduje się w ulotce dla pacjenta lub udzieli ich lekarz lub farmaceuta.

Jak **działa** lek Libmeldy

W celu wytworzenia leku Libmeldy z krwi lub szpiku kostnego pobiera się komórki CD34+ (komórki, które mogą wytwarzać białe krwinki). Do komórek CD34+ wprowadzany jest gen umożliwiający im wytwarzanie ARSA z użyciem rodzaju wirusa zwanego lentiwirusem, który został zmieniony genetycznie, tak aby mógł przenosić gen ARSA do komórek i nie powodował choroby wirusowej u ludzi.

Po podaniu do żyły pacjenta lek Libmeldy jest transportowany w krwiobiegu do szpiku kostnego, w którym komórki CD34+ zaczynają rozwijać się i produkować prawidłowe białe krwinki, które są zdolne do wytwarzania działającego ARSA. Te białe krwinki rozprzestrzeniają się w organizmie i wytwarzają ARSA, pomagając w rozkładzie sulfatydów w otaczających komórkach, i w ten sposób kontrolując objawy choroby. Oczekuje się, że działanie leku będzie utrzymywać się przez długi czas.

Korzyści ze stosowania leku Libmeldy wykazane w badaniach

Korzyści ze stosowania leku Libmeldy w leczeniu MLD wykazano w badaniu głównym z udziałem 20 dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami MLD. U wszystkich dzieci aktywność ARSA zwiększyła się do poziomu wynoszącego powyżej lub w zakresie dla zdrowych dzieci w ciągu 3 miesięcy leczenia. Po 2 latach całkowity wskaźnik umiejętności motoryki dużej (ang. Gross Motor Function Measure, GMFM) (wartość między 0 a 100 mierząca zdolność rozwijającego się dziecka do prawidłowego ruchu, np. raczkowanie, stawanie i chodzenia) wynosił 72,5 w grupie z późną niemowlęcą postacią MLD w porównaniu z 7,4 w grupie podobnych nieleczonych dzieci. I podobnie u dzieci z wczesnymi młodzieńczymi postaciami MLD średni wynik 2 lata po terapii lekiem Libmeldy wynosił 76,5, natomiast wynik w grupie wcześniej nieleczonych przypadków – 36,3. Największe korzyści odnotowano u dzieci, u których nie wystąpiły jeszcze objawy, natomiast wydaje się, że u osób, które nie były już w stanie niezależnie chodzić lub u których doszło do pogorszenia się sprawności umysłowej, korzyści te zostały utracone.

Istnieją dowody na dalsze korzyści na podstawie obserwacji kontrolnej przez okres do 8 lat.

Ryzyko **związane** ze stosowaniem leku Libmeldy

Najczęstsze działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku Libmeldy (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to wytwarzanie przeciwciał przeciwko ARSA, chociaż nie wydaje się to wpływać na skuteczność działania leku Libmeldy. W wyniku leczenia kondycjonującego busulfanem bardzo często występują również: niska liczba białych krwinek, niekiedy z gorączką (oznaka zakażenia), kwasica metaboliczna (zaburzenia poziomu kwasu mlekowego), zapalenie jamy ustnej, wymioty, hepatomegalia (powiększenie wątroby), choroba zarostowa żył wątrobowych (gdy naczynia krwionośne wątroby zostają zablokowane, powodując uszkodzenie wątroby) i niewydolność jajników u dziewcząt.

Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Libmeldy znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Leku Libmeldy nie wolno stosować u pacjentów, którzy byli wcześniej poddawani terapii genowej z udziałem komórek macierzystych krwi, ani u pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać leków niezbędnych do przygotowania ich do wytwarzania lub otrzymania leku Libmeldy. Pełny wykaz ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Libmeldy w UE

Korzyści ze stosowania leku Libmeldy u pacjentów z MLD, u których nie rozwinęły się jeszcze objawy, były wyraźne, a w czasie trwania badania postęp pacjentów był podobny jak u zdrowych osób. Korzyści były mniej zauważalne i bardziej zróżnicowane u osób z wczesną młodzieńczą postacią MLD, u których występują już objawy; w związku z tym stosowanie leku w tej grupie ograniczało się do osób, które wciąż mogą chodzić i u których nie pogorszyła się sprawność umysłowa.

Chociaż korzyści ze stosowania produktu Libmeldy trwały kilka lat, nie jest jeszcze jasne, czy będą one utrzymywać się przez całe życie, w związku z czym konieczne jest wydłużenie obserwacji kontrolnej. Ze względu na to, że MLD jest rzadką chorobą, badania są z konieczności niewielkie, a ilość dostępnych danych dotyczących działań niepożądanych jest ograniczona, a ponadto będzie konieczna długoterminowa obserwacja. Jednak zaobserwowane do tej pory działania niepożądane były zgodne z działaniami oczekiwanymi dla tego rodzaju leczenia. Ze względu na powagę choroby i brak istniejących metod leczenia Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Libmeldy przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Libmeldy

Firma wprowadzająca produkt Libmeldy do obrotu przeprowadzi długoterminowe badanie w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących korzyści i bezpieczeństwa stosowania leku oraz podejmie działania mające na celu zapewnienie, by dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia można było szybko wyprodukować lek, tak aby można było jak najwcześniej wdrożyć leczenie przed wystąpieniem i nasileniem się objawów. Dodatkowo firma dostarczy materiały edukacyjne dla personelu medycznego i pacjentów lub ich opiekunów dotyczące sposobu stosowania i monitorowania leku Libmeldy oraz kartę ostrzeżeń dla pacjenta do okazania przez pacjentów podczas otrzymywania leczenia.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Libmeldy w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania leku Libmeldy są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Libmeldy są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Inne informacje **dotyczące** leku Libmeldy

Dalsze informacje dotyczące leku Libmeldy znajdują się na stronie internetowej Agencji pod adresem: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy.