



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/689744/2020
EMA/H/C/número do medicamento

Libmeldy (população autóloga enriquecida em células CD34+ que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas [CEPH] transduzidas ex vivo utilizando um vetor lentiviral que codifica o gene da arilsulfatase A [ARSA] humana)

Um resumo sobre Libmeldy e porque está autorizado na UE

O que é Libmeldy e para que é utilizado?

Libmeldy é um medicamento utilizado no tratamento de crianças com leucodistrofia metacromática (LDM). A LDM é uma doença hereditária rara na qual ocorre uma alteração (mutação) num gene necessário para produzir uma enzima chamada arilsulfatase A (ARSA), que decompõe substâncias chamadas sulfatídeos. Em resultado, os sulfatídeos acumulam-se e danificam o sistema nervoso e outros órgãos, causando sintomas como dificuldades de marcha, deterioração mental gradual e morte.

Libmeldy é utilizado em crianças com LDM que apresentam mutações no gene ARSA. É administrado a:

- crianças com as formas infantil tardia ou juvenil precoce da doença e que ainda não desenvolveram sintomas;
- doentes com LDM juvenil precoce que tenham sintomas iniciais, mas que ainda consigam andar de forma autónoma e que não apresentem deterioração mental.

Libmeldy é um tipo de medicamento de terapia avançada denominado terapia genética, que atua através da transferência de genes para o organismo. A substância ativa de Libmeldy são células estaminais (células CD34+) colhidas a partir da medula óssea ou do sangue do doente e que foram modificadas com a inserção de uma cópia do gene para a produção da ARSA, conseguindo dividir-se para produzir outros tipos de células sanguíneas.

A LDM é uma doença rara, e Libmeldy foi designado medicamento órfão (medicamento utilizado em doenças raras) a 13 de abril de 2007. Mais informações sobre a designação órfã podem ser encontradas aqui:

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



Como se utiliza Libmeldy?

Libmeldy só pode ser obtido mediante receita médica e o tratamento só deve ser administrado num centro de transplantes especializado.

Para preparar Libmeldy, é colhida uma amostra com células estaminais da medula óssea ou do sangue do doente. Estas são modificadas através da inserção de uma cópia do gene para a produção de ARSA.

Libmeldy só pode ser administrado ao doente cujas células foram utilizadas para a preparação do medicamento. Trata-se de um tratamento único administrado por perfusão (gota a gota) numa veia. A dose depende do peso do doente. Alguns dias antes do tratamento, é administrado um outro medicamento, o bussulfano, como tratamento condicionante, para eliminar as células existentes da medula óssea, de modo que estas possam ser substituídas pelas células modificadas presentes em Libmeldy. Os doentes recebem também outros medicamentos antes do tratamento para reduzir o risco de reações.

Para mais informações sobre a utilização de Libmeldy, consulte o Folheto Informativo ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

Como funciona Libmeldy?

Para produzir Libmeldy, são extraídas células CD34+ (células que produzem glóbulos brancos) do sangue ou da medula óssea. Um gene que lhes permite produzir ARSA é inserido nas células CD34+ utilizando um tipo de vírus denominado lentivírus, que foi alterado geneticamente de modo a conseguir transportar o gene ARSA para as células e que não causa doença viral no ser humano.

Depois de administrado ao doente numa veia, Libmeldy é transportado na corrente sanguínea até à medula óssea, onde as células CD34+ começam a crescer e a produzir glóbulos brancos normais que conseguem produzir ARSA funcional. Estes glóbulos brancos disseminam-se pelo organismo e produzem ARSA, ajudando a decompor os sulfatídeos nas células circundantes e, deste modo, a controlar os sintomas da doença. Espera-se que os efeitos se mantenham no tempo.

Quais os benefícios demonstrados por Libmeldy durante os estudos?

Os benefícios de Libmeldy no tratamento de LDM foram demonstrados num estudo principal que incluiu 20 crianças com LDM infantil tardia ou juvenil precoce. A atividade ARSA aumentou em todas as crianças, atingindo níveis acima ou dentro dos limites para crianças saudáveis nos 3 meses que se seguiram ao tratamento. Após 2 anos, a pontuação global no *Gross Motor Function Measure* (GMFM) [Teste de Medida das Funções Motoras] (um valor entre 0 e 100 que mede a capacidade da criança para fazer movimentos normais como gatinhar, ficar de pé e andar) foi de 72,5 no grupo com LDM infantil tardia, em comparação com 7,4 em registos de crianças semelhantes não tratadas. Do mesmo modo, nas crianças com LDM juvenil precoce, a pontuação média 2 anos após o tratamento com Libmeldy foi de 76,5, enquanto nos casos anteriormente não tratados foi de 36,3. O benefício foi maior em crianças que ainda não tinham desenvolvido sintomas, parecendo, contudo, perder-se nos doentes que já não andavam de forma autónoma ou que já apresentavam deterioração mental.

Comprovou-se a manutenção do benefício durante o período de seguimento, até um máximo de 8 anos.

Quais são os riscos associados a Libmeldy?

O efeito secundário mais frequente associado a Libmeldy (que pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) é o desenvolvimento de anticorpos anti-ARSA, embora tal pareça não afetar o funcionamento de Libmeldy. Devido ao tratamento de condicionamento com bussulfano, são também muito frequentes contagens baixas de glóbulos brancos, por vezes associadas a febre (um sinal de infecção), acidose metabólica (desequilíbrio nos níveis de ácido do organismo), estomatite (inflamação da boca), vômitos, hepatomegalia (aumento do volume do fígado), doença hepática veno-oclusiva (quando os vasos sanguíneos para o fígado ficam bloqueados, causando lesões no fígado) e insuficiência ovárica em raparigas.

Para a lista completa dos efeitos secundários comunicados relativamente a Libmeldy, consulte o Folheto Informativo.

Libmeldy é contra-indicado em doentes que já tenham sido submetidos a uma terapia genética com células estaminais sanguíneas e em doentes que não possam receber os medicamentos necessários para os preparar para a produção ou a administração de Libmeldy. Para a lista completa de restrições de utilização, consulte o folheto informativo.

Porque está Libmeldy autorizado na UE?

Os benefícios de Libmeldy em doentes com LDM que ainda não tinham desenvolvido sintomas foram claros e, durante o período do estudo, os doentes mantiveram uma progressão semelhante a indivíduos saudáveis. O benefício foi menos acentuado e mais variável nos doentes com LDM juvenil precoce que já apresentavam sintomas, pelo que a utilização neste grupo foi limitada aos doentes que ainda conseguiam andar e que não apresentavam declínio da função mental.

Embora o benefício com Libmeldy tenha durado vários anos, ainda não é claro se irá persistir para toda a vida, sendo necessário um seguimento prolongado. Dado que a LDM é uma doença rara, os estudos são necessariamente reduzidos e a quantidade de dados disponíveis sobre os efeitos secundários limitada, carecendo de seguimento de longo prazo; no entanto, os efeitos secundários observados até à data estiveram em consonância com os esperados para este tipo de tratamento. Dada a gravidade da patologia e a ausência de tratamentos existentes, a Agência Europeia de Medicamentos decidiu que os benefícios do Libmeldy são superiores aos seus riscos e o medicamento pode ser autorizado para utilização na UE.

Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz de Libmeldy?

A empresa responsável pela comercialização de Libmeldy realizará um estudo de longo prazo destinado a fornecer informações adicionais sobre os benefícios e a segurança do medicamento e tomará medidas no sentido de garantir que os doentes elegíveis para o tratamento possam ter o medicamento produzido rapidamente, de modo a serem tratados com a maior brevidade possível, antes do início ou da progressão dos sintomas. Além disso, a empresa fornecerá aos profissionais de saúde e aos doentes ou aos seus prestadores de cuidados materiais informativos sobre a forma como o medicamento deve ser utilizado e monitorizado, bem como um cartão de alerta do doente sobre o tratamento, para os doentes mostrarem quando receberem cuidados de saúde.

No Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo foram igualmente incluídas recomendações e precauções a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes para a utilização segura e eficaz de Libmeldy.

Tal como para todos os medicamentos, os dados sobre a utilização de Libmeldy são continuamente monitorizados. Os efeitos secundários comunicados com Libmeldy são cuidadosamente avaliados e são tomadas quaisquer ações necessárias para proteger os doentes.

Outras informações sobre Libmeldy

Mais informações sobre Libmeldy podem ser encontradas no sítio da internet da Agência:

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