



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/689747/2020
EMA/H/C/št. zdravila

Libmeldy (obogatena populacija avtolognih celic CD34+, ki vsebuje hematopoetske matične in progenitorske celice, transducirane ex vivo z lentivirusnim vektorjem, ki kodira gen za humano arilsulfatazo A.

Pregled zdravila Libmeldy in zakaj je odobreno v EU

Kaj je zdravilo Libmeldy in za kaj se uporablja?

Libmeldy je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje otrok z metakromatsko levkodistrofijo (MLD). Metakromatska levkodistrofija je redka prirojena motnja, pri kateri pride do spremembe (mutacije) v genu, potrebnem za izdelovanje encima, imenovanega arilsulfataza A (ARSA), ki razgrajuje snovi, imenovane sulfatidi. Zaradi tega se sulfatidi nalagajo v živčevju in drugih organih ter povzročajo poškodbe, kar privede do pojava simptomov, kot so težave pri hoji, postopno duševno poslabšanje in morebitna smrt.

Zdravilo Libmeldy se uporablja pri otrocih z metakromatsko levkodistrofijo, ki imajo mutacije v genu za ARSA. Daje se:

- bolnikom s pozno infantilno ali zgodnjo juvenilno obliko bolezni, pri katerih se še niso pojavili simptomi;
- bolnikom z zgodnjo juvenilno metakromatsko levkodistrofijo, ki imajo začetne simptome, vendar lahko še vedno neodvisno hodijo, in pri katerih se še ni pojavilo duševno poslabšanje.

Zdravilo Libmeldy spada v skupino zdravil za napredno zdravljenje, ki se imenujejo „gensko zdravljenje“. Gre za skupino zdravil, ki delujejo tako, da prenesejo gene v telo. Učinkovina v zdravilu Libmeldy so matične celice (celice CD34+), pridobljene iz bolnikovega lastnega kostnega mozga ali krvi, ki so bile spremenjene tako, da vsebujejo kopijo gena za tvorjenje ARSA in se lahko delijo, da proizvajajo druge vrste krvnih celic.

Ker je metakromatska levkodistrofija redka bolezen, je bilo zdravilo Libmeldy 13. aprila 2007 določeno kot „zdravilo sirota“ (zdravilo za zdravljenje redkih bolezni). Nadaljnje informacije glede določitve zdravila sirote lahko najdete tukaj:

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



Kako se zdravilo Libmeldy uporablja?

Predpisovanje in izdaja zdravila Libmeldy je le na recept, zdravljenje pa se sme izvajati samo v specializiranem centru za presaditve.

Za pripravo zdravila Libmeldy se odvzame vzorec, ki vsebuje **matične celice**, bodisi iz bolnikovega kostnega mozga bodisi krvi. Te so spremenjene tako, da se jim doda kopija gena za izdelavo ARSA, iz njih pa se nato izdelava zdravilo Libmeldy.

Zdravilo Libmeldy se lahko daje le bolniku, katerega celice so bile uporabljene za izdelavo zdravila. Gre za enkratno zdravljenje, dano z infundiranjem (kapalno infuzijo) v veno, odmerek pa je odvisen od telesne mase bolnika. Nekaj dni pred zdravljenjem se daje drugo zdravilo, busulfan, kot tako imenovano pripravljalno zdravljenje, da se **izločijo obstoječe celice** kostnega mozga in se lahko v zdravilu Libmeldy nadomestijo s spremenjenimi celicami. Bolniki pred zdravljenjem prejmejo tudi druga zdravila za zmanjšanje tveganja za pojav reakcij.

Za več informacij glede uporabe zdravila Libmeldy glejte navodilo za uporabo ali se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako zdravilo Libmeldy deluje?

Za izdelavo zdravila Libmeldy se celice CD34+ (celice, ki izdelujejo bele krvne celice) pridobivajo iz krvi ali kostnega mozga. Gen, ki jim **omogoča** tvorjenje encima ARSA, se vstavi v celice CD34+ z uporabo vrste virusa, imenovanega lentivirus, ki je bil genetsko spremenjen, da lahko prenaša gen za ARSA v celice in ne **povzroči** virusnih bolezni pri ljudeh.

Po dajanju zdravila Libmeldy v veno bolnika se zdravilo prenese po krvnem obtoku do kostnega mozga, kjer celice CD34+ **začnejo** rasti in izdelovati normalne bele krvne celice, ki proizvajajo **delujoč** gen za ARSA. Te bele krvne celice se širijo po telesu in tvorijo ARSA, kar pomaga razgraditi sulfatide v sosednjih celicah in tako nadzorovati simptome bolezni. **Učinki** naj bi bili dolgotrajni.

Kakšne koristi zdravila Libmeldy so se pokazale v študijah?

Koristi zdravila Libmeldy pri zdravljenju metakromatske levkodistrofije so dokazali v glavni študiji, v katero je bilo vključenih 20 otrok s pozno ali zgodnjo juvenilno metakromatsko levkodistrofijo. Aktivnost ARSA se je v obdobju treh mesecev pri vseh otrocih **povečala** na ravni, ki so nad ali znotraj razpona za zdrave otroke. Po dveh letih je meritev grobe motorike (vrednost med 0 in 100 glede na sposobnost otroka, da izvede normalne gibe, kot so plazenje, stanje in hoja) znašala 72,5 v skupini s pozno infantilno metakromatsko levkodistrofijo, v primerjavi s 7,4 v evidenci podobnih nezdravljenih otrok. Podobno je bila pri otrocih z zgodnjo juvenilno metakromatsko levkodistrofijo **povprečna** ocena dve leti po zdravljenju z zdravilom Libmeldy 76,5, medtem ko je bila v predhodno nezdravljenih primerih 36,3. Koristi so bile **največje** pri otrocih, ki še niso razvili simptomov, in se je zdelo, da so se izgubile pri tistih, ki niso mogli **več** samostojno hoditi ali pri katerih je prišlo do duševnega poslabšanja.

Obstajajo dokazi o nadaljnjih koristih, ki temeljijo na spremljanju v obdobju do osem let.

Kakšna tveganja so povezana z zdravilom Libmeldy?

Najpogostejši neželeni učinek zdravila Libmeldy (ki se lahko pojavi pri **več** kot 1 osebi od 10) je razvoj protiteles proti ARSA, **čeprav** se zdi, da to ne vpliva na **učinkovitost** zdravila Libmeldy. Posledica pripravljalnega zdravljenja z busulfanom je nizko število belih krvnih celic, **včasih** s povišano telesno temperaturo (znak okužbe), presnovna acidoza (neravnovesje ravni kisline v telesu), stomatitis (vnetje

slinavke), bruhanje, hepatomegalija (**povečana** jetra), venookluzivna bolezen jeter (ko se krvne žile v jetrih zamašijo, kar povzroči poškodbo jeter), zelo pogosta pa je tudi odpoved jajčnikov pri dekletih.

Za celoten seznam neželenih učinkov zdravila Libmeldy glejte navodilo za uporabo.

Zdravila Libmeldy ne smejo uporabljati bolniki, ki so predhodno že imeli gensko terapijo, ki je vključevala krvne matične celice, ali bolniki, ki ne smejo prejemati zdravil, potrebnih, da se jih pripravi za izdelavo ali prejetje zdravila Libmeldy. Za celoten seznam omejitev glejte navodilo za uporabo.

Zakaj je bilo zdravilo Libmeldy odobreno v EU?

Koristi zdravila Libmeldy pri bolnikih z metakromatsko levkodistrofijo, pri katerih se simptomi še niso pojavili, so bile jasne, v času trajanja študije pa so bolniki ohranili podoben napredek kot zdrave osebe. Koristi so bile manj izrazite in bolj spremenljive pri tistih z zgodnjo juvenilno metakromatsko levkodistrofijo, ki že imajo simptome, zato je bila uporaba v tej skupini omejena na tiste, ki še lahko hodijo in še niso razvili upada duševne funkcije.

Čeprav so koristi zdravila Libmeldy trajale več let, še ni jasno, ali bodo trajale vse življenje, zato je potrebno daljše spremljanje. Ker je metakromatska levkodistrofija redka bolezen, so študije nujno majhne, količina razpoložljivih podatkov o neželenih učinkih pa je omejena, zato bo tudi potrebno dolgoročno spremljanje; do zdaj opaženi neželeni učinki pa so bili v skladu s pričakovanimi za to vrsto zdravljenja. Glede na resnost bolezni in pomanjkanje obstoječih zdravljenj je Evropska agencija za zdravila zaključila, da so koristi zdravila Libmeldy večje od z njim povezanih tveganj in da se lahko odobri za uporabo v EU.

Kateri ukrepi se izvajajo za zagotovitev varne in učinkovite uporabe zdravila Libmeldy?

Podjetje, ki trži zdravilo Libmeldy, bo izvedlo dolgoročno študijo, da bo zagotovilo nadaljnje informacije o koristih in varnosti zdravila ter sprejelo ukrepe, s katerimi bo zagotovilo, da bo za bolnike, ki izpolnjujejo pogoje za zdravljenje, zdravilo hitreje izdelano, tako da jih bo mogoče zdraviti čim prej, tj. preden se simptomi pojavijo ali napredujejo. Poleg tega bo podjetje zagotovilo izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce in bolnike ali njihove skrbnike o uporabi in spremljanju zdravila Libmeldy ter opozorilno kartico za bolnike o njihovem zdravljenju, ki jo morajo pokazati ob prejemu zdravljenja.

Priporočila in previdnostni ukrepi, ki jih morajo za varno in učinkovito uporabo zdravila Libmeldy upoštevati zdravstveni delavci in bolniki, so vključeni tudi v povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo.

Tako kot za vsako zdravilo se tudi podatki o uporabi zdravila Libmeldy stalno spremljajo. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Libmeldy, se skrbno ovrednotijo in po potrebi se sprejmejo ukrepi za zaščito bolnikov.

Druge informacije o zdravilu Libmeldy

Nadaljnje informacije za zdravilo Libmeldy so na voljo na spletni strani agencije:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy.