



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/689757/2020
EMA/H/C/numéro du produit

Libmeldy (population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoiétiques transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A (ARSA) humaine)

Aperçu de Libmeldy et pourquoi il est autorisé dans l'Union européenne (UE)

Qu'est-ce que Libmeldy et dans quel cas est-il utilisé?

Libmeldy est un médicament utilisé pour le traitement des enfants atteints de leucodystrophie métachromatique (LDM). La LDM est une maladie héréditaire rare caractérisée par une modification (mutation) du gène nécessaire à la fabrication d'une enzyme appelée arylsulfatase A (ARSA), qui dégrade des substances appelées sulfatides. Il résulte de cette modification que les sulfatides s'accumulent et endommagent le système nerveux et d'autres organes, ce qui provoque des symptômes (tels que des difficultés à marcher et une détérioration mentale progressive) et peut finir par entraîner la mort.

Libmeldy est utilisé chez les enfants atteints de LDM qui présentent des mutations du gène de l'ARSA. Il est administré:

- aux enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce de la maladie qui n'ont pas encore développé de symptômes;
- aux enfants atteints de la forme juvénile précoce de LDM qui présentent les premiers symptômes de la maladie, mais qui peuvent toujours marcher de manière autonome et n'ont pas encore développé de détérioration mentale.

Libmeldy est un type de médicament de thérapie innovante dénommé «produit de thérapie génique». Il s'agit d'un type de médicament qui agit en apportant des gènes dans le corps. La substance active de Libmeldy est constituée de cellules souches (cellules CD34+), dérivées de la moelle osseuse ou du sang du patient, qui ont été modifiées pour y insérer une copie du gène afin de fabriquer l'enzyme ARSA et qui peuvent se diviser pour produire d'autres sortes de cellules sanguines.

La LDM est rare et Libmeldy a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) le 13 avril 2007. De plus amples informations sur les désignations de médicaments orphelins peuvent être trouvées ci-après:



Comment Libmeldy est-il utilisé?

Libmeldy n'est délivré que sur ordonnance et le traitement ne doit être administré que dans un centre de transplantation spécialisé.

Pour préparer Libmeldy, un échantillon contenant des cellules souches est prélevé à partir de la propre moelle osseuse du patient ou de son propre sang. Ces cellules sont modifiées pour produire Libmeldy en y insérant une copie du gène afin de fabriquer l'enzyme ARSA.

Libmeldy ne peut être administré que chez les patients dont les cellules ont servi à fabriquer le médicament. Il s'agit d'un traitement unique, administré par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine, et la dose dépend du poids du patient. Quelques jours avant le traitement, un autre médicament, le busulfan, est administré sous la forme d'un traitement dit de «conditionnement», destiné à éliminer les cellules de moelle osseuse existantes afin de pouvoir les remplacer par les cellules modifiées qui constituent Libmeldy. Les patients reçoivent également d'autres médicaments avant le traitement afin de réduire le risque de réactions.

Pour plus d'informations sur les conditions d'utilisation de Libmeldy, voir la notice ou contacter votre médecin ou pharmacien.

Comment Libmeldy agit-il?

Pour fabriquer Libmeldy, les cellules CD34+ (cellules capables de fabriquer des globules blancs) sont extraites du sang ou de la moelle osseuse. Afin de leur permettre de fabriquer l'enzyme ARSA, un gène est inséré dans ces cellules à l'aide d'un type de virus appelé lentivirus, qui a été modifié génétiquement de sorte à pouvoir porter le gène de l'enzyme ARSA et l'amener dans les cellules sans provoquer de maladie virale chez les humains.

Une fois réinjecté dans une veine du patient, Libmeldy est transporté dans la circulation sanguine jusqu'à la moelle osseuse où les cellules CD34+ commencent à se multiplier et à fabriquer des globules blancs normaux qui peuvent produire une enzyme ARSA fonctionnelle. Ces globules blancs se propagent dans le corps et produisent des enzymes ARSA, ce qui contribue à dégrader les sulfatides dans les cellules avoisinantes et permet ainsi de contrôler les symptômes de la maladie. Les effets devraient être de longue durée.

Quels sont les bénéfices de Libmeldy démontrés au cours des études?

Les bénéfices de Libmeldy dans le traitement de la LDM ont été démontrés dans une étude principale incluant 20 enfants atteints de LDM juvénile tardive ou juvénile précoce. L'activité de l'enzyme ARSA a augmenté chez tous les enfants pour atteindre des niveaux compris dans la plage applicable aux enfants sains ou supérieurs à celle-ci dans un délai de trois mois suivant le traitement. Après 2 ans de traitement, le score total de mesure de la fonction motrice globale (valeur comprise entre 0 et 100, qui mesure la capacité d'un enfant en développement à effectuer des mouvements normaux comme marcher à quatre pattes, se tenir debout et marcher) était de 72,5 dans le groupe atteint de LDM infantile tardive, contre 7,4 (valeur issue de dossiers médicaux) chez des enfants similaires non traités. De même, chez les enfants atteints de LDM infantile précoce, le score moyen 2 ans après le traitement par Libmeldy était de 76,5, contre 36,3 chez les enfants non traités auparavant. Les bénéfices étaient les plus importants chez les enfants n'ayant pas encore développé de symptômes et semblaient

inexistants chez ceux qui ne pouvaient plus marcher de manière autonome ou qui avaient développé une détérioration mentale.

Certains éléments indiquaient des bénéfices prolongés en cas de poursuite du traitement sur une période allant jusqu'à 8 ans.

Quels sont les risques associés à l'utilisation de Libmeldy?

L'effet indésirable le plus couramment observé sous Libmeldy (qui peut toucher plus d'une personne sur 10) est le développement d'anticorps dirigés contre l'enzyme ARSA, même si cela ne semble pas avoir d'incidence sur la façon dont Libmeldy agit. En raison du traitement de conditionnement par busulfan, les effets indésirables suivants sont également très courants: faible nombre de globules blancs, parfois avec fièvre (signe d'infection), acidose métabolique (déséquilibre du taux d'acide dans le corps), stomatite (inflammation de la bouche), vomissements, hépatomégalie (augmentation du volume du foie), maladie veino-occlusive du foie (blocage des vaisseaux sanguins allant vers le foie qui provoquent des lésions hépatiques) et insuffisance ovarienne chez les filles.

Pour une description complète des effets indésirables observés sous Libmeldy, voir la notice.

Libmeldy ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont déjà suivi une thérapie génique à base de cellules souches sanguines, ni chez ceux à qui l'on ne peut pas administrer les médicaments nécessaires pour les préparer à produire ou à recevoir Libmeldy. Pour une liste complète des restrictions, voir la notice.

Pourquoi Libmeldy est-il autorisé dans l'UE?

Les bénéfices de Libmeldy chez les patients atteints de LDM qui n'avaient pas encore développé de symptômes étaient manifestes et, au cours de la période d'étude, les patients ont maintenu une progression similaire à celle des sujets sains. Les bénéfices observés étaient moins marqués et plus variables chez les patients atteints de LDM juvénile précoce qui avaient déjà des symptômes, de sorte que l'utilisation du médicament dans ce groupe était limitée aux personnes qui pouvaient encore marcher et qui ne présentaient pas de déclin de la fonction mentale.

Même si les bénéfices tirés de Libmeldy ont perduré plusieurs années, leur persistance tout au long de la vie n'est pas encore clairement établie et un suivi prolongé est nécessaire. La LDM étant une maladie rare, les études réalisées sont nécessairement de faible envergure et la quantité de données disponibles sur les effets indésirables est limitée: un suivi à long terme sera donc également nécessaire; toutefois, les effets indésirables observés à ce jour étaient conformes à ceux attendus pour ce type de traitement. Compte tenu de la gravité de la maladie et du manque de traitements existants, l'Agence européenne des médicaments a estimé que les bénéfices de Libmeldy sont supérieurs à ses risques et a autorisé l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE.

Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Libmeldy?

La société qui commercialise Libmeldy réalisera une étude à long terme afin de fournir des informations supplémentaires sur les bénéfices et la sécurité du médicament et prendra des mesures pour s'assurer que les patients répondant aux conditions de prise du traitement puissent bénéficier d'une production rapide du médicament, afin de pouvoir être traités aussi rapidement que possible, avant l'apparition ou la progression des symptômes. En outre, la société fournira du matériel éducatif aux professionnels des soins de santé et aux patients ou à leurs soignants sur la façon d'utiliser

Libmeldy et d'en suivre les effets, ainsi qu'une carte d'alerte du patient, descriptive du traitement, que celui-ci devra présenter avant de recevoir des soins de santé.

Les recommandations et les précautions à observer par les professionnels de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Libmeldy ont également été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.

Comme pour tous les médicaments, les données sur l'utilisation de Libmeldy sont surveillées en permanence. Les effets indésirables rapportés avec Libmeldy sont soigneusement évalués et toutes les mesures nécessaires sont prises pour protéger les patients.

Autres informations relatives à Libmeldy:

Des informations sur Libmeldy sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy.