



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/689738/2020
EMA/H/C/numero del prodotto

Libmeldy (popolazione arricchita di cellule autologhe CD34⁺ che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A)

Sintesi di Libmeldy e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

Cos'è Libmeldy e per cosa si usa?

Libmeldy è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD). La MLD è una malattia ereditaria rara in cui si verifica un'alterazione (mutazione) di un gene necessario per la produzione di un enzima denominato arilsulfatasi A (ARSA), che scompone sostanze note come solfatidi. Di conseguenza, i solfatidi si accumulano e danneggiano il sistema nervoso e altri organi, causando sintomi quali difficoltà di deambulazione, deterioramento mentale progressivo e infine la morte.

Libmeldy è usato in bambini affetti da MLD che presentano mutazioni del gene ARSA. È indicato:

- nei bambini con le forme infantile tardiva o giovanile precoce della malattia che non hanno ancora manifestato sintomi;
- nei bambini affetti da MLD giovanile precoce che riescono ancora a camminare autonomamente e prima dell'inizio del deterioramento mentale.

Libmeldy è un tipo di medicinale per terapia avanzata denominato "terapia genica", ossia un tipo di medicinale che agisce introducendo geni nell'organismo. Il principio attivo contenuto in Libmeldy sono cellule staminali (CD34⁺), ottenute dal midollo osseo o dal sangue del paziente stesso, che sono state modificate in modo da contenere una copia del gene per produrre ARSA e che possono dividersi per produrre altri tipi di cellule ematiche (del sangue).

La MLD è "rara" e Libmeldy è stato definito come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 13 aprile 2007. Maggiori informazioni sulle qualifiche di medicinale orfano sono disponibili sul sito web:

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



Come si usa Libmeldy?

Libmeldy può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica e il trattamento deve essere somministrato esclusivamente in un centro specializzato in trapianti.

Per preparare Libmeldy, un campione contenente cellule staminali viene raccolto dal midollo osseo o dal sangue del paziente, le quali vengono modificate per includere una copia del gene che produce ARSA.

Libmeldy può essere somministrato solo al paziente le cui cellule sono state prelevate per produrre il medicinale. Il trattamento è singolo ed è somministrato come infusione (flebo) in vena; la dose dipende dal peso del paziente. Alcuni giorni prima del trattamento viene somministrato un altro medicinale, busulfano, come regime di condizionamento per eliminare le cellule di midollo osseo esistenti affinché possano essere sostituite con quelle modificate presenti in Libmeldy. Ai pazienti vengono somministrati anche altri medicinali prima del trattamento per ridurre il rischio di reazioni allergiche.

Per maggiori informazioni sull'uso di Libmeldy, vedere il foglio illustrativo o contattare il medico o il farmacista.

Come agisce Libmeldy?

Libmeldy è preparato con cellule CD34⁺ (che possono produrre globuli bianchi) estratte dal sangue o dal midollo osseo. Nelle cellule CD34⁺ viene inserito un gene che permette loro di produrre ARSA, usando un tipo di virus denominato lentivirus, che è stato alterato geneticamente in modo che possa trasportare il gene ARSA all'interno delle cellule senza provocare malattie virali negli esseri umani.

Dopo essere stato reinserito nel paziente per via endovenosa, Libmeldy viene trasportato nella circolazione sanguigna fino al midollo osseo, dove le cellule CD34⁺ iniziano a crescere e a produrre globuli bianchi normali in grado di produrre ARSA funzionante. Questi globuli bianchi si diffondono in tutto l'organismo e producono ARSA, contribuendo alla scomposizione dei solfatidi nelle cellule circostanti, controllando quindi i sintomi della malattia. Si prevede che gli effetti siano di lunga durata.

Quali benefici di Libmeldy sono stati evidenziati negli studi?

I benefici di Libmeldy nel trattamento della MLD sono stati dimostrati in uno studio principale condotto su 20 bambini affetti da MLD infantile tardiva o giovanile precoce. L'attività di ARSA è aumentata in tutti i bambini a livelli superiori o compresi nell'intervallo rilevato nei bambini sani entro 3 mesi dal trattamento. Dopo 2 anni, il punteggio delle funzioni grosso motorie (un valore compreso tra 0 e 100 che misura la capacità del bambino di compiere movimenti normali, quali gattonare, stare in piedi e camminare) era 72,5 nel gruppo con MLD infantile tardiva, rispetto a 7,4 nei dati storici di bambini con affezione analoga non trattati. Analogamente, nei bambini con MLD giovanile precoce, il punteggio medio dopo 2 anni dal trattamento con Libmeldy era di 76,5, a fronte di 36,3 nei precedenti casi non trattati. Il beneficio è stato maggiore nei bambini che non avevano ancora sviluppato sintomi e sembrava invece assente in coloro che non riuscivano più a camminare autonomamente o nei quali era iniziato il deterioramento mentale.

È stato dimostrato un beneficio prolungato nel follow-up fino a 8 anni.

Quali sono i rischi associati a Libmeldy?

L'effetto indesiderato più comune di Libmeldy (che può riguardare più di 1 persona su 10) è lo sviluppo di anticorpi contro ARSA, sebbene ciò non sembri influire sul grado di azione di Libmeldy. A causa del regime di condizionamento con busulfano, sono altamente comuni bassa conta di globuli bianchi, talvolta associata a febbre (segno di infezione), acidosi metabolica (squilibrio dei livelli di acidi nell'organismo), stomatite (infiammazione della bocca), vomito, ematomegalia (fegato ingrossato), malattia veno-occlusiva epatica (quando i vasi sanguigni del fegato si bloccano causando danni a quest'ultimo) e insufficienza ovarica nelle ragazze.

Per l'elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Libmeldy, vedere il foglio illustrativo.

Libmeldy non deve essere somministrato a pazienti già sottoposti a terapia genica con cellule staminali emopoietiche o a soggetti che non possono assumere i medicinali necessari per la produzione e la somministrazione di Libmeldy. Per l'elenco completo delle limitazioni, vedere il foglio illustrativo.

Perché Libmeldy è autorizzato nell'UE?

I benefici di Libmeldy nei pazienti affetti da MLD che non avevano ancora manifestato sintomi erano evidenti e durante il periodo di studio lo sviluppo dei pazienti era analogo a quello dei soggetti sani. Il beneficio è stato inferiore e maggiormente variabile nei pazienti con MLD giovanile precoce che presentavano già sintomi; pertanto, l'uso in questi pazienti è stato limitato ai soggetti ancora in grado di camminare e prima dell'inizio del deterioramento mentale.

Sebbene i benefici con Libmeldy siano durati diversi anni, non è chiaro se continueranno a vita ed è necessario un follow-up più lungo. Dato che la MLD è una malattia rara, gli studi sono necessariamente di dimensioni ridotte e la quantità di dati disponibili sugli effetti indesiderati è limitata e sarà inoltre necessario un follow-up a lungo termine; tuttavia, gli effetti indesiderati osservati finora erano in linea con quelli previsti per questo tipo di trattamento. Data la gravità della malattia e l'assenza di trattamenti, l'Agenzia europea per i medicinali ha deciso che i benefici di Libmeldy sono superiori ai rischi e che il suo uso può essere autorizzato nell'UE.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Libmeldy?

La ditta che commercializza Libmeldy effettuerà uno studio a lungo termine per fornire ulteriori informazioni sui benefici e sulla sicurezza del medicinale e farà il necessario affinché la sua produzione per i pazienti idonei al trattamento sia rapida, in modo tale che possano essere sottoposti alla terapia il più presto possibile, prima che si manifestino o progrediscano i sintomi. Inoltre, la ditta fornirà materiale educativo per gli operatori sanitari e i pazienti o chi li assiste sulle modalità di utilizzo e monitoraggio di Libmeldy, nonché una scheda di allerta sulla terapia destinata ai pazienti da mostrare agli operatori sanitari in caso di altri trattamenti.

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Libmeldy sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Libmeldy sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati riportati con Libmeldy sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Altre informazioni su Libmeldy

Ulteriori informazioni su Libmeldy sono disponibili sul sito web dell'Agenzia:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/libmeldy.