

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-155/V1/01092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de atidarsagén autotemcel (Libmeldy®) en el tratamiento de la leucodistrofia metacromática

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

## Introducción

La leucodistrofia metacromática (LDM) es una enfermedad minoritaria de depósito lisosomal, neurodegenerativa y de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de la arilsulfatasa A (ARSA) lo que provoca una deficiencia de la actividad enzimática de la proteína para la que codifica. Se han descrito más de 200 mutaciones que pueden dar lugar a una proteína no funcional o a una proteína que mantiene cierta actividad residual. Su incidencia global en Europa se estima en 1,1/100.000 recién nacidos vivos<sup>1</sup>.

La enzima arilsulfatasa A (o cerebrósido sulfato sulfatasa) es una proteína lisosomal que degrada diversos esfingolípidos sulfatados o sulfátidos (galactosilceramida-3-O-sulfato) que son componentes principales de los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y de la membrana de mielina de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP). El déficit de esta enzima interrumpe la hidrólisis de estos sulfátidos lo que provoca su acumulación progresiva en los lisosomas de los oligodendrocitos, microglía, algunas neuronas del SNC, células de Schwann y macrófagos del SNP y otros tejidos como la vesícula biliar, hígado, páncreas y riñones. Esta acumulación conduce a daño microglial, desmielinización, fenómenos inflamatorios y neurodegeneración, que en los pacientes se traduce en una pérdida progresiva de funciones motoras y cognitivas y en muerte temprana<sup>2,3</sup>.

La clasificación más habitual se realiza en función de la edad de presentación y de la gravedad de los síntomas siendo tres las formas clínicas principales: infantil tardía, juvenil y adulta<sup>4</sup>. Algunas formas pueden superponerse entre ellas. Las tres formas principales son:

- Forma infantil tardía (ITa): es la más frecuente y grave representando un 40-60% del total. Está causada por mutaciones que conducen a una nula actividad de la enzima ARSA. El inicio de los síntomas ocurre a partir de los 6 meses de edad, principalmente entre los 12 y 24 meses, y siempre antes de los 30 meses, en forma de detención del desarrollo psicomotor, deterioro de la marcha y pérdida de algunas habilidades adquiridas. La evolución es rápida a una tetraparesia espástica, con deterioro

cognitivo, trastorno visual y epilepsia. En la fase final el estado vegetativo conduce a la muerte por neumonía aspirativa entre 3 y 6 años después del inicio de los síntomas (la supervivencia a los 5 años es del 25% y a los 10 años es del 0%).

- Forma juvenil: representa entre el 20 y el 35% de los casos. Los primeros síntomas aparecen entre los 30 meses y los 17 años de edad (edad media de diagnóstico, 10 años) con cambios de conducta, disminución del rendimiento escolar, disartria, ataxia e hiperreflexia. En los casos más precoces, el signo de presentación puede ser un trastorno de la marcha y caídas frecuentes. El deterioro es más lento y los pacientes pueden sobrevivir entre 10 y 20 años desde el inicio de los síntomas. Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años son del 70% y 44%, respectivamente. Suelen combinar una mutación que genera actividad nula con otra con actividad residual o dos mutaciones con actividad residual. Dentro de este grupo se distinguen dos subgrupos en relación con el momento de presentación de los primeros síntomas:
  - Juvenil temprana (JTe): 30 meses a 7 años
  - Juvenil tardía (Jta): 7 a 17 años
- Forma adulta: es el subtipo clínico menos frecuente (representa entre el 15 y el 25% de los casos) y existen menos de 100 casos reportados en la literatura. Los primeros síntomas aparecen a partir de los 17 años o hasta en la cuarta o quinta décadas de la vida en las formas más tardías. La muerte se puede producir entre 5 y 20 años después del inicio de los síntomas.

Actualmente, la detección de esta enfermedad no se encuentra incluida en los programas de cribado neonatal debido a la ausencia de un tratamiento curativo. El diagnóstico de la enfermedad requiere un alto grado de sospecha clínica en fases tempranas y de diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas de la infancia. El hallazgo de lesiones características de sustancia blanca en la resonancia magnética craneal ayuda a orientar otras exploraciones complementarias como la determinación de sulfátidos en orina (no disponible en España) para finalmente medir la actividad enzimática de arilsulfatasa A en leucocitos o fibroblastos y/o realizar el estudio genético confirmatorio<sup>1,5</sup>.

En estos momentos no existe un tratamiento curativo de la enfermedad y a los pacientes se les ofrece un tratamiento sintomático y/o paliativo con medidas de soporte para prevenir o tratar las complicaciones<sup>6</sup>. Al igual que en otras enfermedades lisosomales neurodegenerativas, se han realizado trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) con resultados variables que no aconsejan el tratamiento de todos los pacientes<sup>7,8</sup>. Los mejores resultados se han obtenido con las formas tardías de la LDM<sup>9</sup>. Sin embargo, el TPH se ha asociado con riesgos de complicaciones graves y se desconocen los efectos a largo plazo sobre la progresión a nivel del SNP.

## Atidarsagén autotemcel (Libmeldy®)

Atidarsagén autotemcel es una terapia génica constituida por una población autóloga enriquecida con células CD34+ que contiene células madre y progenitores hematopoyéticos (CPH) transducidas *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que codifica el gen de la arilsulfatasa A humana (ARSA).

Atidarsagén autotemcel está indicado para el tratamiento de pacientes afectados de LDM causada por mutaciones bialélicas en el gen ARSA y que conllevan una reducción de la actividad enzimática ARSA<sup>10</sup>. El tratamiento está indicado en:

- niños con formas infantiles tardías o juveniles tempranas, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad
- niños con la forma juvenil temprana, con manifestaciones clínicas tempranas de la enfermedad, que todavía tienen la capacidad de caminar de forma independiente y antes del inicio del deterioro cognitivo

El procedimiento de uso de atidarsagén autotemcel requiere tres etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células mediante leucoaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; 3) e infusión del medicamento al paciente.

Las CPH CD34 + autólogas se extraen de la médula ósea del paciente o de sangre periférica movilizada (SPM) y se transducen *ex vivo* utilizando un vector lentiviral (LVV), que inserta una o más copias del ácido desoxirribonucleico complementario humano (ADNc) de ARSA en el genoma de la célula.

Las células modificadas genéticamente se injertan y son capaces de repoblar el compartimento hematopoyético. Una subpoblación de las CPH infundidas y/o su progenie mieloide es capaz de migrar a través de la barrera hematoencefálica hasta el SNC e injertarse como microglía y macrófagos perivasculares. En el SNP se injerta en los macrófagos endoneurales. Estas células modificadas genéticamente pueden producir y secretar niveles suprafisiológicos del enzima ARSA, que puede ser absorbido por las células circundantes en un proceso conocido como corrección cruzada. Esto permite el correcto funcionamiento y la degradación adecuada de sulfátidos. El objetivo es que estas células modificadas genéticamente sean capaces de expresar el enzima ARSA funcional.

Tras un régimen de acondicionamiento mieloablativo con busulfan, atidarsagén autotemcel se administra en perfusión intravenosa en dosis única. La dosis de administración de atidarsagén autotemcel se define en función del peso del paciente en el momento de la perfusión.

La dosis mínima recomendada es de  $3 \times 10^6$  células/kg CD34+ y el volumen máximo no debe superar el 20% del volumen plasmático estimado del paciente.

Debe valorarse la asociación de una pauta de profilaxis para la enfermedad veno-oclusiva y las complicaciones de lesiones endoteliales relacionadas, como la microangiopatía trombótica asociada al trasplante o el síndrome hemolítico urémico atípico según las guías del propio centro, así como de profilaxis de infecciones o de epilepsia si se considera necesario.

Debe administrarse una pauta de premedicación con clorfeniramina intravenosa a dosis de 0,25 mg/kg, (dosis máxima 10 mg) o un medicamento equivalente unos 15-30 minutos antes de la infusión de atidarsagén autotemcel para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas.

No hay experiencia de atidarsagén autotemcel en pacientes:

- Mayores de 65 años
- Con insuficiencia renal
- Con disfunción hepática
- Forma juvenil tardía de inicio después de los 7 años

Atidarsagén autotemcel está contraindicado en pacientes que hayan recibido un trasplante de progenitores previamente.

## Farmacología

En los estudios realizados, se observó la estabilización del injerto a nivel periférico a partir del primer mes tras la administración de atidarsagén autotemcel en todos los pacientes evaluables. También se observó un número de copias vectoriales persistentes (VCN) en células CD34+ aisladas de la médula ósea durante todo el período de seguimiento. Estos hallazgos demuestran la persistencia del injerto de las células corregidas genéticamente, lo que es esencial para apoyar la producción mantenida del enzima ARSA a lo largo del tiempo y conseguir el efecto clínico deseado. En el seguimiento del primer año, la proporción de colonias derivadas de médula ósea que albergaban el genoma del LVV (%LV+) en la población tratada global fue del 54,8% (rango: 20,0% a 100%, [N=23]). La proporción de colonias derivadas de los progenitores hematopoyéticos que albergan el genoma de LVV (%LV+) en el 5º año fue del 45,0% (rango: 18,8% a 90,6% [n=6; 4 ITa y 2 JTe]). Estos resultados son indicativos de la estabilidad del injerto en la población tratada.

La recuperación de la actividad de ARSA en las células del sistema mononuclear sanguíneo se observó en todos los pacientes tratados, con valores superiores a los reportados en

sujetos sanos al mes y a los 3 meses del trasplante, y se mantuvieron estables en el seguimiento tal y como se muestra en el gráfico 1.

La actividad de ARSA se midió también en líquido cefalorraquídeo y se observó un incremento desde niveles indetectables hasta valores normales al año de la infusión y estables a partir de ese momento.

## Eficacia

El desarrollo clínico de Libmedly® incluye un ensayo clínico y tres programas de acceso expandido con una formulación no criopreservada, además de un pequeño estudio con una formulación criopreservada, que es la que finalmente se comercializará,

La eficacia clínica de la formulación no criopreservada se basa en el análisis integrado de los resultados de 29 pacientes tratados con atidarsagén autotemcel de los cuales:

- 20 pacientes pertenecen al ensayo 201222 (estudio fase I/II, abierto, prospectivo, no aleatorizado, con comparación con una cohorte control no tratada, de un brazo único y unicentrico), con una media de seguimiento de 4,0 años (0,6 a 7,5 años); identificadores del estudio en EudraCT: 2009-017349-77 y en ClinicalTrials.gov: NCT01560182). El seguimiento medio para el estudio pivotal en la fecha de corte de los resultados presentados a la agencia reguladora europea (EMA) fue de 5,4 años (rango: 2,98 a 7,51 años) y 3,5 años (rango: 0,64 a 6,55 años) para la población con LDM-ITa (n=9) y LDM-JTe (n=11), respectivamente.
- 9 pacientes fueron tratados en tres programas de acceso expandido (estudios 207394, 205029 y 206258), siete pacientes con LDM-ITa presintomáticos y 2 con LDM-JTe presintomáticos, con una media de seguimiento de 1,5 años (0,99 a 2,72 años)

La tabla 1 recoge las características de los pacientes de las 2 cohortes.

Adicionalmente se ha iniciado un nuevo ensayo con 9 pacientes tratados con la formulación comercial criopreservada de atidarsagén autotemcel (estudio 205756). Se dispone de resultados de los 6 primeros pacientes tratados, con una mediana de seguimiento de 0,87 años (rango: 0,0 a 1,47 años). Se trata de un estudio abierto, de un solo grupo de tratamiento en pacientes presintomáticos con LDM-ITa o LDM-JTe. Este estudio se realizó con una formulación criopreservada para corroborar que la eficacia clínica entre la formulación no criopreservada y la criopreservada era similar. Basándose en la experiencia de los estudios previos, solo se incluyeron pacientes presintomáticos<sup>17</sup>.

## Estudio 201222

En relación al estudio pivotal 201222, se trataron 20 pacientes (9 con LDM- ITa y 11 con LDM-JTe)<sup>14-16</sup>. Todos los pacientes con la forma ITa estaban asintomáticos en el cribado, pero uno inició síntomas antes de la infusión y no se analizó junto al resto de pacientes con LDM-ITa. Los pacientes asintomáticos (o presintomáticos) se definieron como pacientes sin deterioro neurológico, o sin síntomas o signos de LDM. Del grupo con la forma juvenil, 4 eran asintomáticos y 7 presentaban síntomas iniciales. Los pacientes sintomáticos tempranos se definieron como aquellos en los que no habían transcurrido más de 6 meses tras la aparición de los primeros síntomas o con un coeficiente intelectual (CI)  $\geq 70$  y capacidad de deambulación autónoma  $\geq 10$  pasos.

La cohorte control correspondía al estudio de la historia natural TIGET NHx, que recopiló los datos de una cohorte de 31 pacientes sintomáticos no tratados, con las mismas formas clínicas. En el estudio TIGET NHx se incluyeron 19 pacientes no tratados con LDM-ITa y 12 pacientes no tratados con LDM-JTe, en ambos casos con un seguimiento medio de 6,8 años. Se dispuso de datos emparejados de los hermanos de 9 pacientes tratados en el estudio 201222.

La dosis mínima planeada de atidarsagén autotemcel fue de  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> cels/kg, con una dosis diana de  $5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> cels/kg y una dosis máxima de  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> cels/kg. Todos los pacientes fueron acondicionados con busulfan y recibieron una dosis media de atidarsagén autotemcel de  $10,81 \times 10^6$  (4,2- 25,9) CD34<sup>+</sup> cels/kg en infusión intravenosa.

Los objetivos del estudio pivotal fueron:

- Evaluación de la seguridad de atidarsagén autotemcel (formulación no criopreservada) en pacientes con LDM, tanto del régimen de acondicionamiento, como de la administración de células transducidas, a corto y largo plazo.
- Evaluación de la eficacia de atidarsagén autotemcel (formulación no criopreservada), evaluada como la reducción en la progresión del deterioro motor en pacientes tratados en comparación con la progresión medida en pacientes con LDM no tratados dentro del estudio de historia natural (NHx) del Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) (estudio TIGET NHx 204949), acompañado de un aumento significativo de la actividad ARSA residual en comparación con los valores previos al tratamiento.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con LDM presintomáticos con la variante infantil tardía;
- Pacientes con LDM presintomáticos o con síntomas tempranos con la variante juvenil temprana.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con VIH, VHC y/o VHB;
- Pacientes con neoplasias;
- Pacientes con alteraciones citogenéticas típicas de SMD / LMA;
- Pacientes con funciones de órganos diana en estadios finales o con cualquier otra enfermedad grave que haría que el paciente fuera inadecuado para participar en el estudio.
- Pacientes que se hubieran sometido a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en los últimos seis meses.

Las co-variables principales de eficacia fueron: la reducción en la progresión de la alteración motora determinada mediante la puntuación de la medida de la función motora gruesa (GMFM) y la actividad enzimática, determinadas dos años después del tratamiento. Un retraso en la progresión del 10% en la puntuación total de GMFM se consideraba como éxito del tratamiento, junto con un aumento significativo ( $\geq 2$  desviaciones estándar) en la actividad ARSA residual medida en comparación con los valores previos al tratamiento transcurridos dos años de la administración de atidarsagén autotemcel [Actividad ARSA medida en células mononucleares de sangre periférica, médula ósea y líquido cefalorraquídeo (LCR)].

Las principales variables secundarias incluyeron la velocidad de conducción nerviosa (VCN), porcentaje LV (evaluación del injerto sostenido de las células transducidas); resonancia magnética cerebral (evaluación de la eficacia para reducir la progresión de la desmielinización en el SNC, así como la atrofia en el SNC 2 años después del tratamiento en comparación con el estudio TIGET NHx), pruebas neuropsicológicas (evaluación de la eficacia del procedimiento para reducir la progresión del deterioro cognitivo 2 años después del tratamiento), supervivencia (evaluación de la supervivencia entre pacientes tratados con el medicamento y la historia natural), número de copias del vector (NCV).

El estudio pivotal constaba de 4 fases: fase de screening, fase basal, fase de tratamiento y fase de seguimiento de 8 años.

Las principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio pivotal fueron:

- Para LDM-ITa: la edad media de diagnóstico fue de 8,7 meses y la mediana de edad de tratamiento fue de 15 meses (rango: 7,6 – 23,3 meses); el rango de CI de los pacientes osciló entre 80 y 115. Los niveles basales de actividad enzimática ARSA fueron en todos los pacientes inferiores al límite inferior de cuantificación.

- En el subgrupo con LDM-JTe asintomáticos se incluyeron 2 niños y 2 niñas de entre 18 y 66 meses de edad al diagnóstico; el rango de CI de los pacientes osciló entre 90 y 127.
- Entre los pacientes con LDM-JTe sintomáticos se incluyeron 5 niñas y 2 niños, todos con un gen con una mutación que genera actividad nula de la enzima y otra mutación que genera cierta actividad residual. El rango de CI de los pacientes osciló entre 50 y 119.

Resultados de eficacia del estudio pivotal. Ver tabla 2.

- La actividad enzimática de ARSA aumentó desde niveles inferiores al límite de detección a valores similares a los habituales en sujetos sanos. La actividad enzimática se normalizó a los 6 meses en todos los pacientes tratados en todos los tejidos estudiados y el efecto se mantuvo a los 2 años.
- Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la escala de función motora GMFM en el total de pacientes tratados comparado con estudios de historia natural (NH) a los 2 años de tratamiento. Para los pacientes con LDM-ITa la puntuación global de GMFM fue de 72,5 comparado con 7,4 en los de la HN (Diferencia 65,1 puntos, IC95%: 41,6; 88,6;  $p < 0,001$ ). Para los pacientes en el grupo LDM-JTe la media de GMFM a los 2 años en los pacientes tratados fue de 76,5 comparado con los 36,3 puntos en la cohorte de HN (diferencia 39,8 puntos IC95%: 9,6; 70,1;  $p = 0,026$ ).

Como resultados de las principales variables secundarias se informó sobre la evolución de las imágenes por resonancia magnética, el cambio en el coeficiente intelectual y la supervivencia.

- En cuanto a la capacidad intelectual, en el grupo de pacientes con la LDM- ITa y presintomáticos 12/15 mantuvieron el CI en rango normal ( $100 \pm SD 15$ ). En el grupo con LDM-JTe, los 4 presintomáticos y 4/6 con síntomas mostraron un CI normal durante el estudio.
- Respecto a la supervivencia, tras una media de seguimiento de 5,4 años (rango 2,98 a 7,51) todos los pacientes en el grupo con LDM-ITa permanecían vivos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de los pacientes en comparación con la cohorte de HNx. En el subgrupo de pacientes con LDM-JTe sintomáticos se produjeron dos muertes (18%) relacionadas con la progresión de la enfermedad en dos pacientes sintomáticos al inicio del tratamiento en los que los padres decidieron no continuar con el tratamiento de soporte. Estos dos pacientes no cumplirían con los criterios requeridos para ser tratados con atidarsagén autotemcel en la indicación autorizada por la EMA. En el grupo control de la historia natural, tres de los 12 pacientes con LDM-JTe habían fallecido (21%) cuando se realizó el análisis intermedio.



En las tablas 2 y 3 se recogen los datos de los 19 pacientes incluidos en los resultados.

### **Análisis integrado.**

Posteriormente, 9 pacientes presintomáticos (7 con LDM-ITa y 2 con LDM-JTe) fueron tratados en un programa de acceso expandido con una media de seguimiento de 1,5 años (0,99 a 2,72 años). Se realizó un análisis integrado de los 29 pacientes (20 del estudio 201222 y 9 de los usos expandidos).

En el momento del análisis de los datos de integración, es decir, en un tiempo medio de seguimiento de 3,035 años de los 16 pacientes del subgrupo con LDM-ITa tratados, todos presintomáticos en el momento del tratamiento excepto uno, ninguno había muerto (100% de supervivencia global). Cuatro pacientes presintomáticos con LDM-ITa habían sobrevivido seis o más años después del tratamiento y dos pacientes presintomáticos con LDM-ITa habían sobrevivido siete o más años después del tratamiento. En comparación, 12 de los 19 (63,2 %) pacientes con LDM-ITa no tratados en el estudio de HN habían fallecido en el momento del análisis.

Se observó una supervivencia general comparable en los grupos con LDM-JTe tratados y no tratados, con una mediana de tiempo de seguimiento de 3,49 años después del tratamiento (rango de 0,64 a 6,55). Uno de los cinco (20%) pacientes con LDM-JTe tratados en la etapa presintomática falleció debido a un infarto isquémico cerebral no considerado como relacionado con atidarsagén autotemcel. Se produjeron dos muertes entre los ocho (25,0%) pacientes con LDM-JTe tratados en la etapa sintomática temprana, ambas como consecuencia de la progresión de la enfermedad y que tampoco se consideraron relacionadas con el tratamiento con atidarsagén autotemcel. Ninguno de estos dos pacientes cumpliría con los criterios requeridos para ser tratados con atidarsagén autotemcel en la indicación autorizada por la EMA. Del mismo modo, tres de los 12 (25%) pacientes con LDM-JTe sin tratar en el estudio de HN habían fallecido en el momento del análisis.

### **Estudio con formulación criopreservada.**

Adicionalmente, se ha iniciado un nuevo ensayo con 9 pacientes tratados con la formulación comercial criopreservada de atidarsagén autotemcel (estudio 205756) de los cuales hay datos de normalización de la actividad en los 6 primeros pacientes tratados, con una mediana de seguimiento de 0,87 años (rango: 0,0 a 1,47). Todos los pacientes después del tratamiento tenían valores de ARSA dentro o por encima del rango normal en el mes 1, por encima en el mes 2, y se mantuvieron a los 3, 6 y 12 meses para los pacientes con datos disponibles.

## Seguridad

La seguridad de atidarsagén autotemcel se ha evaluado en 35 pacientes: 20 del estudio pivotal, 9 de los usos expandidos y 6 del estudio con la formulación comercial. La media de seguimiento de los pacientes fue de 4,51 años (0,64 a 8,85) para los 29 pacientes tratados con atidarsagén autotemcel no criopreservado y de 0,87 años para los 6 pacientes tratados con el medicamento comercial criopreservado<sup>17</sup>.

Tres pacientes fallecieron durante el programa de desarrollo clínico del medicamento: dos pacientes en el estudio 201222 y un paciente en el estudio 206258 (uno de los usos expandidos). Las 3 muertes se consideraron no relacionadas con atidarsagén autotemcel (formulación no criopreservada). Dos de estas muertes se atribuyeron a la rápida progresión de la enfermedad subyacente; los pacientes presentaron disfagia y fallecieron aproximadamente en cada caso 15 y 8 meses tras la infusión del medicamento. En ambos casos, los pacientes presentaban síntomas tempranos en el momento de la administración de la terapia. Una muerte se debió a un accidente cerebrovascular isquémico cerebral de causa desconocida. Se produjo aproximadamente un año tras la administración de la terapia y se consideró no relacionada con atidarsagén autotemcel.

El análisis de seguridad del estudio 201222 mostró que los eventos adversos (EA) más frecuentes tras la administración de atidarsagén autotemcel fueron infecciones (90% de casos), alteraciones hematológicas e inmunológicas (79% ), problemas gastrointestinales (79%), alteraciones bioquímicas (79%), fiebre relacionada con la infusión (76%), alteraciones hepato biliares (55%) y alteraciones neurológicas (52%). La mayoría de los EA se presentaron en los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento y probablemente se debieron al esquema de acondicionamiento con busulfán que los pacientes recibieron previo a la terapia génica.

En el seguimiento a corto plazo (entre 100 y 1098 días después de la terapia génica), se observaron EA relacionados con la progresión de la enfermedad como alteración de la marcha (31%), disfunción motora (24%), espasticidad muscular (31%), ataxia (10%), afasia (14%), disartria (14%) y disfagia (10%).

En el seguimiento a largo plazo (seguimiento > 3 años después de la administración de la terapia génica), los EA más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior (31%), disminución de vitamina D (25%) y pirexia (19%).

Todos los pacientes del estudio pivotal experimentaron al menos un efecto adverso grado 3 o superior. Los eventos de grado 3 más frecuentes (>50% de los pacientes) fueron neutropenia febril (79% de los pacientes), alteración de la marcha (52% de los pacientes) y estomatitis (41% de los pacientes). En cuatro pacientes (14%) se informó de eventos de grado 4, que fueron: disfagia en dos pacientes, acidosis metabólica en uno y enfermedad venooclusiva y síndrome urémico hemolítico atípico en otro paciente.

En el estudio 205756, los 6 pacientes presentaron al menos un efecto adverso en los primeros 3 meses, siendo los más frecuentes la neutropenia febril, la neutropenia y la estomatitis. Estos EA probablemente se debieron al esquema de acondicionamiento previo a la administración de Libmedly®. En este estudio no se observó ningún EA grado 4, ni grado 5.

El único EA que se consideró relacionado con el tratamiento con atidarsagén autotemcel fue la aparición de anticuerpos antiARSA. Cinco de los 35 pacientes tratados con Libmedly® presentaron anticuerpos anti-ARSA (AAA) positivos en diferentes momentos tras la infusión de la terapia. Todos los pacientes con AAA presentaban LDM-ITa. Los títulos de anticuerpos fueron generalmente bajos y se resolvieron espontáneamente o tras una pauta corta con rituximab. En ningún paciente con AAA positivos se observó repercusión en la actividad de ARSA estudiada en subpoblación celular de sangre periférica, médula ósea y en líquido cefalorraquídeo.

## Valoración del beneficio clínico

En el estudio pivotal, se define como beneficio clínico un retraso en la progresión del 10% en la puntuación de la función motora gruesa (GMFM) respecto a la historia natural. Sin embargo, en el informe EPAR se indica que la mínima diferencia clínica importante debería considerarse a la que llevara a subir un nivel en la escala específica para LDM (GMFC-MLD). Esto equivale a al menos un 15% de diferencia en la escala GMFM. Este objetivo se alcanzó en los pacientes presintomáticos con LDM-ITa y LDM-JTe a los dos y tres años, pero no en los pacientes con LDM-JTe sintomáticos. Los resultados fueron consistentes cuando se consideraron solamente los 5 pacientes LDM-JTe sintomáticos que cumplen con los requisitos aprobados especificados en la ficha técnica ( $GMFC \leq 1$  o  $CI \geq 85$ )<sup>17</sup>.

En esta misma línea, el Haute Autorité de Sante (HAS), en su informe de abril de 2021, indica que el beneficio aportado por atidarsagén autotemcel es importante sólo en niños asintomáticos sin manifestación clínica de la enfermedad, ya sea en términos de deterioro motor, cognitivo y / o conductual, con la forma infantil o la forma juvenil temprana<sup>18</sup>.

## Discusión

La LDM es una enfermedad lisosomal autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen ARSA que resultan en la deficiencia del enzima correspondiente. La enfermedad puede presentarse con diferentes formas clínicas, que se agrupan generalmente como: infantil tardía, juvenil y adulta. Las formas juveniles se estratifican en las formas tempranas y tardías.

El desarrollo clínico de Libmedly® se basa en dos estudios clínicos y tres programas de acceso ampliado, con un total de 35 pacientes (19 ITa y 16 JTe; 26 pre-sintomáticos y 9 pre-sintomáticos).

Los estudios son no aleatorizados, abiertos, prospectivos y unicentricos. El estudio pivotal es comparativo frente a una cohorte de historia natural.

Los parámetros farmacodinámicos de injerto de células transfectadas LV y niveles de actividad de ARSA se midieron en todos los estudios. En análisis adicionales se puede confirmar que los niveles de dosis celular pueden tener un impacto en los parámetros de injerto celular temprano y de actividad enzimática ARSA en células de sangre periférica pero no en la reconstitución hematológica ni en los resultados de eficacia clínica. No fue posible identificar un corte claro de la dosis celular que prediga la eficacia en términos de función motora y cognitiva. Por esta razón, la recomendación del intervalo de dosis se basa en la experiencia derivada del campo del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico y autólogo y se considera aceptable por la EMA.

El diseño del estudio principal de un solo brazo con una cohorte de historia natural comparativa se considera aceptable, dada la gravedad y la naturaleza progresiva de la enfermedad y la ausencia de tratamiento curativo en los pacientes con LDM-ITa. A pesar de las limitaciones bien conocidas relacionadas con el uso de un grupo de control de HN no tratado, se llevaron a cabo estrategias para reducir la variabilidad en la evaluación y el sesgo. (el mismo personal administró las escalas y realizó las pruebas a todos los pacientes utilizando la misma metodología, instrumentación y evaluaciones).

Todos los pacientes inscritos en el estudio 201222 y en la cohorte de HN tenían un diagnóstico de LDM basado en parámetros moleculares, bioquímicos y clínicos y se excluyeron las pseudodeficiencias de ARSA. La cohorte de historia natural estaba compuesta por 31 pacientes no tratados. El estudio pivotal incluyó pacientes presintomáticos con LDM-ITa y presintomáticos y sintomáticos tempranos con LDM-JTe. El laboratorio titular de la autorización de comercialización propuso en su dossier a la EMA una extrapolación de los resultados de los estudios clínicos a pacientes con LDM-JTa, basada en la similitud en la patología de la enfermedad y el mecanismo de acción de atidarsagén autotemcel, pero esto fue rechazado por el CHMP.

Se introdujeron varios cambios en el programa de desarrollo clínico. Se realizaron modificaciones en el proceso de fabricación, cambiándose la formulación de no criopreservada a criopreservada, se añadió la posibilidad de recoger el material de partida de sangre periférica por aféresis en lugar de por punción de médula ósea, y se realizó un cambio en el régimen de acondicionamiento mieloablativo con busulfan. Los pacientes recibieron inicialmente un régimen SMAC (4.800 µg\*h/L) que posteriormente fue

modificado a un régimen MAC ( $67.200 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ) con el objetivo de reducir la variabilidad del injerto celular transcudido.

Tras la revisión de los datos de los pacientes obtenidos en el programa de desarrollo se modificaron los criterios clínicos de indicación de tratamiento a;

- Pacientes presintomáticos: ausencia de síntomas, pero con alteraciones en las pruebas complementarias.
  - LDM-ITa: exploración neurológica anormal, pero sin retraso en la adquisición de la bipedestación o marcha autónomas.
  - LDM-JTe: ausencia de signos o síntomas neurológicos.
- Pacientes en con síntomas iniciales con LDM-JTe con  $\text{CI}>85$  y capacidad deambulatoria normal con  $\text{GMF-MLD}\leq 1$ .

Todos los estudios tenían las mismas co-variables primarias que consistían en una mejora en la puntuación total de GMFM y un aumento de la actividad de ARSA, ambas evaluadas 2 años después del tratamiento.

Las principales variables secundarias incluyen resonancia magnética cerebral (evaluación de la progresión de la desmielinización y de la atrofia en el SNC), clasificación de la función motora gruesa en LDM (GMFC-MLD), actividad de ARSA en LCR, pruebas neuropsicológicas y supervivencia. En general, las variables primarias y secundarias elegidas permiten evaluar el desarrollo neuronal (GMFM, pruebas neuropsicológicas) y la progresión de la enfermedad (RMN cerebral, NVC, GMFC-MLD, GMFM y pruebas neuropsicológicas).

En cuanto a la actividad enzimática, se consideró que la actividad de ARSA medida en células mononucleares de sangre periférica refleja bien el mecanismo de acción de atidarsagén autotemcel, ya que las células modificadas infundidas sistemáticamente migran al SNC después de cruzar la barrera hematoencefálica. Por el mismo motivo, los niveles de ARSA en LCR son también de interés. No obstante, no se observa correlación entre la actividad enzimática normal y el beneficio clínico en términos de descenso del deterioro de la función motora gruesa. Esto cuestiona la capacidad de ARSA como co-variable primaria para predecir el beneficio clínico de la terapia.

El efecto del cambio en la formulación de atidarsagén autotemcel sobre la eficacia, es decir, atidarsagén autotemcel no criopreservado vs atidarsagén autotemcel criopreservado, se evaluó en un estudio clínico independiente. Los datos se comparan con el estudio pivotal. Este estudio incluyó 6 pacientes, 3 con LDM-ITa y 3 con LDM-JTe. El tiempo de seguimiento osciló entre 0 meses y 1,5 años. Este estudio también tuvo un diseño similar al estudio pivotal y se usaron las mismas co-variables primarias.

Los resultados clínicos indican que atidarsagén autotemcel muestra una eficacia relevante en los pacientes con las formas presintomáticas de LDM-ITa y LDM-JTe. La terapia también podría ser efectiva en pacientes con la variante LDM-JTe con manifestaciones clínicas tempranas de la enfermedad, que todavía pueden caminar de forma independiente y antes del inicio del deterioro cognitivo, tal y como se ha autorizado finalmente en la ficha técnica. El seguimiento medio para el estudio pivotal fue de 5,4 años (rango: 2,98 a 7,51 años) y 3,5 años (rango: 0,64 a 6,55 años) para LDM-ITa (n=9) y LDM-JTe (n=11), respectivamente. Los efectos del tratamiento parecen positivos en la función motora global, función cognitiva, RM cerebral y supervivencia. Como parece haber una reducción en las células con alta concentración de VCN y los niveles de ARSA parecen disminuir con el tiempo, queda por ver si el efecto del tratamiento se mantiene o puede reaparecer una progresión a la enfermedad.

Como actualmente no existe un programa de cribado neonatal de LDM, la mayoría de los pacientes se identificarán cuando sean sintomáticos o cuando tengan hermanos con la enfermedad (en este caso podrían diagnosticarse siendo aún asintomáticos). El laboratorio ha indicado los puntos de corte para el tratamiento para los pacientes sintomáticos en la LDM-JTe. Se considera que, en los niños con la forma juvenil precoz y con manifestaciones clínicas tempranas de la enfermedad, el tratamiento sólo debe iniciarse si el paciente tiene la capacidad de caminar de forma independiente (puntuación GMFC-MLD  $\leq 1$ ), y antes de la aparición del deterioro cognitivo (coeficiente intelectual del paciente  $\geq 85$ ).

La evaluación de la seguridad se basa en un número limitado de pacientes (n=35) con una duración relativamente limitada de seguimiento [duración media de 4,51 años (rango: 0,64 a 8,85 años) para pacientes tratados con la formulación no criopreservada].

La seguridad de atidarsagén autotemcel en los primeros 3 meses tras la administración del medicamento, se puede considerar similar a la observada tras trasplante hematopoyético de células madre precedida por un régimen de acondicionamiento mieloablativo. La mayoría de los acontecimientos adversos observados parecen estar relacionados con el régimen de acondicionamiento de busulfan (neutropenia, neutropenia febril y estomatitis) o relacionados con la enfermedad tratada. El EA atribuido específicamente a atidarsagén autotemcel es la aparición de anticuerpos Anti-ARSA positivos que no parece afectar a la eficacia. No obstante, debido al pequeño tamaño muestral, no se pueden obtener conclusiones sólidas al respecto y, por tanto, es necesaria la monitorización de los AAA en todos los pacientes tratados con atidarsagén autotemcel en los estudios post-autorización.

Por otra parte, los datos de seguridad disponibles de la formulación criopreservada son muy limitados (n=6) para obtener conclusiones. Aparentemente, no se observan diferencias en la seguridad entre ambas formulaciones. Existen varias limitaciones que preocupan en cuanto al nivel de evidencia: número reducido de pacientes tratados, ausencia de comparaciones directas (no obstante, se realiza una comparación con una cohorte historia

natural con pacientes no tratados) y limitada duración del seguimiento, que crean dudas respecto al mantenimiento de la eficacia y en relación a la aparición de posibles efectos adversos en el futuro. Es por ello que el laboratorio titular de la autorización de comercialización realizará un estudio post-autorización para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo, hasta 15 años después de la infusión, incluyendo la evolución de la función motora, el rendimiento cognitivo, así como la aparición de neoplasias malignas secundarias. debido a oncogénesis, y la evolución e impacto de los anticuerpos Anti-ARSA (estudio LongTERM-MDL).

## Conclusión

Atidarsagén autotemcel es una terapia génica ex vivo consistente en células madre CD34+ derivadas de la propia médula ósea o sangre del paciente, a las que se inserta un gen que permite producir ARSA utilizando un vector lentiviral. Es el único tratamiento autorizado para la leucodistrofia metacromática, una enfermedad lisosomal neurodegenerativa.

El desarrollo clínico de Libmedly® se basa en 2 estudios clínicos y 3 programas de acceso ampliado, con un total de 35 pacientes con la forma infantil tardía y asintomáticos, o con la forma juvenil temprana, tanto presintomáticos, como sintomáticos.

Los resultados de la evaluación de la eficacia indican que atidarsagén autotemcel muestra un beneficio que puede ser relevante en la práctica clínica en los pacientes con las formas presintomáticas de LDM-ITa y LDM-JTe en términos de disminución del deterioro en la escala de la función motora (GMFM) y de incremento de la actividad enzimática ARSA en células mononucleares de sangre periférica a los 2 años de tratamiento con el medicamento, en comparación con una cohorte de historia natural de pacientes no tratados. Este beneficio podría ser relevante también en los pacientes con LDM-JTe sintomáticos tempranos, en los que se ha visto una ralentización del deterioro de la función motora, pudiendo llegar incluso a detenerse, así como el mantenimiento en el tiempo de las funciones cognitivas, lo que se considera un beneficio clínico del tratamiento.

Lo mismo ocurre en la supervivencia medida durante el seguimiento (mediana de 3 años), con un 100% de supervivencia en los pacientes con la forma ITa tratados con el fármaco frente al 63,2% de fallecidos en la serie histórica de pacientes no tratados. En esta variable no se encontraron diferencias entre los pacientes con la variante JTe de la enfermedad tratados y no tratados con el fármaco, independientemente de si eran o no sintomáticos.

La seguridad de atidarsagén autotemcel hasta ahora se puede considerar similar a la observada tras trasplante hematopoyético de células madre precedida por un régimen de acondicionamiento mieloablativo. La mayoría de los acontecimientos adversos observados en los 3 primeros meses tras la administración se consideran relacionados con el régimen de acondicionamiento con busulfán o relacionados con la enfermedad tratada.

Adicionalmente, existe incertidumbre con respecto a la seguridad a largo plazo y la presencia de anticuerpos anti-ARSA.

Existen varias limitaciones que preocupan en cuanto al nivel de evidencia: bajo número de pacientes tratados en el desarrollo clínico, brazo único y limitada duración del seguimiento que crean incertidumbres respecto a la duración de la efectividad y a la aparición de posibles efectos adversos en el futuro.

Por lo tanto, y a pesar de las limitaciones atidarsagén autotemcel parece aportar resultados beneficiosos para pacientes con LDM en las formas presintomáticas de LDM-ITa y LDM-JTe así como en las formas poco sintomáticas de LDM-JTe que mantienen la marcha independiente y ausencia de deterioro cognitivo ( $MGFG \leq 1$  y  $CI \geq 85$ ). En cualquier caso, la magnitud del beneficio presenta una incertidumbre elevada, más si cabe teniendo en cuenta el cambio de formulación realizado durante la investigación clínica.



## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

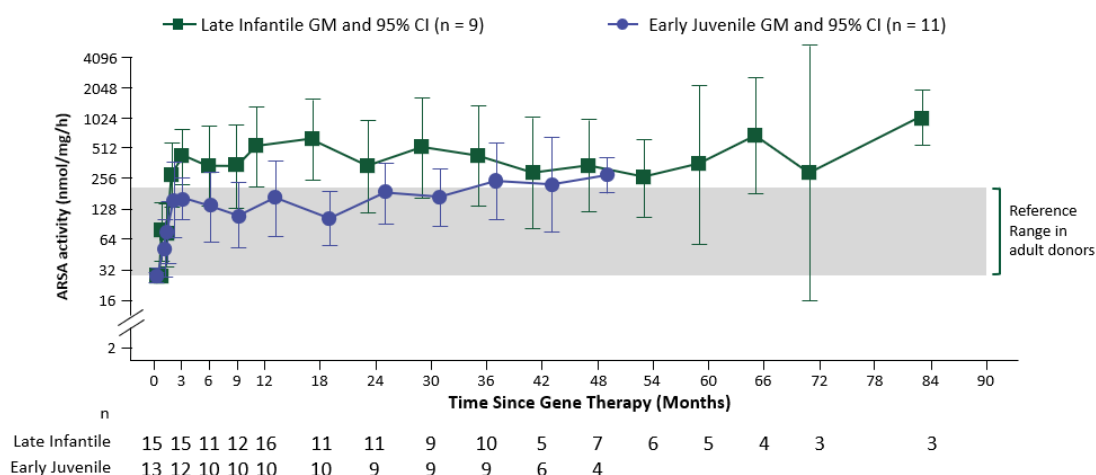
**Mireia del Toro.** Neuróloga pediátrica especialista en enfermedades raras. Hospital Vall d'Hebron.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Genética Humana, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Neurología Pediátrica y la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española Contra la Leucodistrofia, la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, la Federación Española de Enfermedades Raras, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Gráfico 1.** Actividad de ARSA en las células del sistema mononuclear sanguíneo a lo largo del tiempo (media geométrica e IC95%), por subtipo de enfermedad (conjunto de eficacia de integración; N=29). EPAR Libmeldy®.



**Tabla 1.** Resumen de las características demográficas por estado sintomático en el momento de la administración de atidarsagén autotemcel (análisis integrado) del estudio 201222 (20) y los pacientes del estudio de extensión (9).

	Pacientes presintomáticos		Pacientes sintomáticos tempranos	
	Subgrupo infantil tardío (N = 15)	Subgrupo juvenil temprano (N = 5)	Subgrupo infantil tardío (N = 1)	Subgrupo juvenil temprano (N = 8)
<b>Sexo, n %</b>				
<b>Mujer</b>	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
<b>Hombre</b>	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Edad durante la TG, en meses</b>				
<b>Mediana</b>	13,1	48,9	23,3	77,9
<b>Mín.</b>	7,6	11,4	23,3	38,8
<b>Máx.</b>	17,8	66,8	23,3	139,9

**Tabla 2.** Resultados de eficacia del estudio 201222 en (19 pacientes).

<b>Co-variables principales</b>				
<b>Leucodistrofia metacromática variante infantil tardía (LDM-IT)</b>				
	<b>Atidarsagén autotemcel (n=8)</b>	<b>TIGET-NHx (n=9)</b>	<b>Diferencia de medias (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>GMFM (media a los 2 años)</b>	72,5%	7,4%	65,1% (41,6 a 88,6)	< 0,001
<b>Actividad de la ARSA (nm/mg/h) (media a los 2 años)</b>	0,852 Mejoría > 2 desviaciones estándar respecto a la basal			
<b>Leucodistrofia metacromática variante juvenil temprana (LDM-JT) (población total)</b>				
	<b>Atidarsagén autotemcel (n=11)</b>	<b>TIGET-NHx (n=18)</b>	<b>Diferencia de medias (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>GMFM (media a los 2 años)</b>	76,5%	36,3%	39,8% (9,6 a 70,1)	0,026
<b>Actividad de la ARSA (nm/mg/h) (media a los 2 años)</b>	0,64 Mejoría > 2 desviaciones estándar respecto a la basal			
<b>Leucodistrofia metacromática variante juvenil temprana (LDM-JT) (presintomáticos)</b>				
	<b>Atidarsagén autotemcel (n=4)</b>	<b>TIGET-NHx (n=8)</b>	<b>Diferencia de medias (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>GMFM (media a los 2 años)</b>	96,7%	44,3%	52,4% (25,1 a 79,6)	0,008
<b>Leucodistrofia metacromática variante juvenil temprana (LDM-JT) (sintomáticos)</b>				
	<b>Atidarsagén autotemcel (n=7)</b>	<b>TIGET-NHx (n=10)</b>	<b>Diferencia de medias (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>GMFM (media a los 2 años)</b>	60,7%	32%	28,7% (-14,1 a 71,5)	0,35

<b>Variables secundarias</b>				
<b>Leucodistrofia metacromática variante infantil tardía (LDM-IT)</b>				
	<b>Atidarsagén autotemcel (n=8)</b>	<b>TIGET-NHx (n=9)</b>	<b>Diferencia de medianas (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>Supervivencia mediana (meses)</b>	NA (ningún paciente fallecido a los dos años)	134,9	(68,4 a 160,8)	0,062
<b>Eficacia por RMN cerebral (media puntuación)</b>	2,1	13,9	-11,8 (-15,4 a -8,1)	<0,001
<b>Leucodistrofia metacromática variante juvenil temprana (LDM-JT) (población total)</b>				
	<b>Atidarsagén autotemcel (n=11)</b>	<b>TIGET-NHx (n=18)</b>	<b>HR (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>Supervivencia mediana (meses)</b>	ND (dos pacientes fallecidos a los dos años)	ND	1,85 (0,26 a 13,30)	0,537
<b>Eficacia por RMN cerebral (media puntuación)</b>	9,1	13,2	-4,1 (-9,6 a 1,3)	0,123

Se utilizó un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) para cada subtipo de enfermedad ajustado por edad y tratamiento (atidarsagén autotemcel o TIGET-NHx). La edad se ajustó en meses para los pacientes con LDM-IT y en años en el caso de LDM-JT.

Los valores de p son de una prueba de hipótesis al 5% con hipótesis nula de un 10% de diferencia.

**Tabla 3.** Resultados de la escala motora GMFM del análisis integrado.

		Tratados	H <sup>a</sup> natural	Diferencia media (IC95%)	p
<b>PS</b>	<b>LDM-ITa</b>				
	<b>Año 2</b>	79,5% (n=10)	8,4% (n=8)	71,0% (60,4–81,7)	<0,001
	<b>Año 3</b>	82,6% (n=9)	2,8% (n=9)	79,8% (66,2 – 93,3)	<0,001
	<b>LDM-JTe</b>				
	<b>Año 2</b>	96,7% (n=4)	44,3% (n=8)	52,4% (25,1 – 79,6)	0,008
	<b>Año 3</b>	93,2% (n=4)	18,2% (n=9)	74,9% (50,8 –99,1)	<0,001
<b>SI</b>	<b>LDM-JTe</b>				
	<b>Año 2</b>	60,7% (n=6)	31,9% (n=10)	28,7% (-14,1–71,5)	0,350
	<b>Año 3</b>	59,8% (n=6)	15,9% (n=10)	43,9% (9,2 –78,2)	0,054

PS: presintomáticos.

SI: síntomas iniciales.

LDM-ITa: forma infantil tardía.

LDM-JTe: forma juvenil temprana.

