



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

21 AVRIL 2021

Population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches progénitrices hématopoïétiques transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A humaine
LIBMELDY, 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement chez les enfants asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique.

Avis défavorable au remboursement chez les enfants symptomatiques présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif, atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des enfants asymptomatiques atteints de forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans) de leucodystrophie métachromatique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie thérapeutique de la leucodystrophie métachromatique (LDM) repose actuellement sur une prise en charge à visée symptomatique.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique est une alternative actuellement disponible afin de corriger le déficit enzymatique et est généralement réservée aux formes atténuées de la LDM correspondant aux formes juvéniles et adultes. Les résultats actuels sur l'efficacité de la GCSH allogénique chez les patients atteints de forme juvénile sont cependant hétérogènes et ont portés sur de faibles cohortes de patients ou des études de cas. Il a été suggéré que la greffe aurait davantage d'impact lors d'une administration précoce en tout début de l'évolution de la maladie plutôt qu'à un stade avancé. La greffe allogénique est en revanche inefficace pour prévenir la progression de la maladie dans les formes agressives de type infantile tardive ou les formes précoces avec symptômes neurologiques manifestes ; en effet, la progression rapide de la maladie à ces stades est incompatible avec le délai de remplacement très progressif des cellules microgliales et des macrophages du système nerveux associé à la reconstitution centrale de l'activité arylsulfatase A (ARSA) suite à la greffe.

Enfin, des essais cliniques de phase I/II et II sont actuellement en cours avec les nouvelles modalités thérapeutiques suivantes, investiguées dans la LDM :

- l'enzymothérapie substitutive avec l'administration d'ARSA humaine recombinante par injections intraveineuses ou par injections intrathécales ;
- la thérapie génique :
 - o administration intra-cérébrale directe de vecteur viral associé à l'adénovirus.
 - o administration intra-cérébrale directe de vecteur lentiviral.
 - o administration de cellules CD34+ autologues transduites ex-vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène ARSA/ABCD1, dont le produit évalué dans le présent avis.

Place du médicament

Compte tenu :

- de l'efficacité observée :
 - en termes de motricité sur le score GMFM à 2 ans avec une différence de 65,1% chez les patients asymptomatiques ayant la forme infantile (se manifestant avant 30 mois) et de 52,4% chez les patients asymptomatiques ayant la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) par rapport à la cohorte d'histoire naturelle,
 - sur l'augmentation observée de l'activité ARSA à 2 ans (second co-critère de jugement principal) :
 - avec une activité multipliée par 8,6 (IC95%= [3,9 ; 19,2]) chez les enfants ayant une forme infantile tardive,
 - avec une activité multipliée par 7,3 (IC95%= [3,6 ; 14,9]) chez les enfants ayant une forme juvénile précoce
 - sur la cognition évaluée avec les échelles de QI, chez les enfants asymptomatiques atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus),
 - mais avec un bénéfice moindre chez les enfants symptomatiques atteints de forme juvénile précoce.
- des données de tolérance limitées à court terme avec des signaux relatifs à l'immunisation, et du risque important potentiel identifié au PGR sur la malignité associée à l'oncogenèse d'insertion,
- des contraintes liées au circuit de fabrication et d'administration avec notamment des événements indésirables liés au conditionnement au busulfan,

LIBMELDY constitue une option thérapeutique uniquement chez les enfants asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique.

Chez les autres enfants du périmètre de l'AMM de LIBMELDY correspondant aux enfants symptomatiques présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique et même s'ils ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif, la Commission considère que LIBMELDY n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. Une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

Selon le RCP, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière des anticorps anti-ARSA avant le traitement et jusqu'à 15 ans post-traitement. Le risque théorique de leucémie ou de lymphome après traitement par LIBMELDY doit être également surveillé.

► Recommandations particulières

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure de thérapie génique et aux risques encourus par le patient, en particulier :

- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme,
- les incertitudes sur la tolérance dont le risque potentiel d'immunisation et d'oncogénèse insertionnelle dans un contexte où le recul médian de suivi sous LIBMELDY est de 4,5 ans sur un effectif limité,
- l'impact sur la fertilité du traitement par LIBMELDY en lien avec l'administration de busulfan à l'étape du conditionnement.

Compte tenu de la complexité de la procédure de thérapie génique de LIBMELDY, de son usage strictement limité à une population restreinte de patients atteints de LDM et des incertitudes en termes de maintien de son efficacité et de sa tolérance au long cours :

- La décision de traitement par LIBMELDY doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence de professionnels du centre de référence ayant l'expérience de l'allogreffe de moelle et de la thérapie génique dans les leucodystrophies métachromatiques.
- La prescription de LIBMELDY et son administration doivent être réservées au centre de référence qualifié, par un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de leucodystrophie métachromatique, conformément aux exigences du RCP et selon avis d'expert.

Dans ce contexte, la Commission souligne l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire).

La Commission réévaluera LIBMELDY dans un délai maximal de 3 ans, sur la base des données demandées, y compris les analyses intermédiaires des études qui ne seraient pas achevées à cette date.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr