

Décision n° 2023.0356/DC/SEM du 27 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LIBMELDY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 27 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2021.0228 du 26 octobre 2021 ;
Vu la décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0351 du 13 octobre 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE reçue le 29 juin 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 juillet 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 28 juillet 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 31 juillet 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 septembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 26 octobre 2021 à la spécialité LIBMELDY du laboratoire PHARMA BLUE dans l'indication « Traitement de la leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'ARSA entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA 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) » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 27 septembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Atidarsagène autotemcel

**LIBMELDY, 2-10 x 10⁶
cellules/mL,**

Dispersion pour perfusion

Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce

Adopté par la Commission de la transparence le 20 septembre 2023

- Maladie rare
- Enfant / Nourrisson

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans l'indication suivante : « traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA 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). »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	7
4.	Discussion	9
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	10
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	10
5.2	Absence de traitement approprié	10
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	10
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.5	Recommandations	11

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	Atidarsagène autotemcel (A16AB21) LIBMELDY 2-10 x 10 ⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion – Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 795 2 1)
Laboratoire	PharmaBlue (Exploitant)
Indications concernées par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le Collège de la HAS le 26 octobre 2021 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹ dans l'indication : « Traitement de la leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'ARSA entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA 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) ». Elle a été renouvelée par la HAS en date du 13 octobre 2022² dans les mêmes indications. Le laboratoire sollicite un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 21 avril 2021, la Commission a rendu un avis favorable³ au remboursement dans l'indication du périmètre de l'accès précoce, et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) modérée (ASMR III). En parallèle, la Commission a rendu un avis défavorable au remboursement dans le périmètre restant de l'indication AMM (cf. infra « Autre indication de l'AMM »).
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 17/12/2020 – PGR Etude demandée par l'AMM : étude de suivi à long-terme OTL-200-10 (15 ans) avec évaluation de la sécurité, de la durabilité de l'efficacité et de la survie après traitement avec LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ; à noter que le protocole de l'étude a été approuvé le 19 mai 2022 et le rapport intermédiaire est prévu en 2025 (rapport final prévu en 2038).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

¹ Décision n°2021.0228/DP/SEM du 26 octobre 2021 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité Libmeldy. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295376/fr/libmeldy-2-10-x-106-cellules/ml-dispersion-pour-perfusion-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 20/07/2023]

² Décision n°2022.0351/DC/SEM du 13 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LIBMELDY. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3379875/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 20/07/2023]

³ Avis de la Commission du 21 avril 2021. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263243/fr/libmeldy-population-autologue-enrichie-en-cellules-cd34-qui-contient-des-cellules-souches-progenitrices-hematopoietiques-transduites-ex-vivo-avec-un-vecteur-lentiviral-codant-le-gene-de-l-arylsulfatase-a-humaine [accédé le 20/07/2023]

	Statut particulier – Médicament orphelin (13/04/2007) – Accès précoce post-AMM (26/10/2021)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) à administrer est définie en fonction du poids du patient au moment de la perfusion. La dose minimale recommandée de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est de 3×10^6 cellules CD34+ par kg. Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 30×10^6 cellules CD34+ par kg ont été administrées. Le volume maximal de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) à administrer doit être inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient. LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est destiné à un usage autologue et ne doit être administré qu'une seule fois [...]. »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une thérapie génique <i>ex vivo</i> à base de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) CD34+ autologues génétiquement modifiées afin d'exprimer l'enzyme ARSA fonctionnelle.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est actuellement pris en charge en Allemagne, en Italie, au Royaume-Uni et en Suède.
Autre indication de l'AMM	LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est également indiqué dans le « traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA : – Chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif. »
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 20 septembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Depuis la dernière décision de la HAS en date du 13 octobre 2022⁴, le rapport clinique intermédiaire de l'étude 205756 relatif aux résultats intermédiaires incluant les 6 patients supplémentaire a été fourni par le laboratoire.

⁴ Décision n 2022.0351/DC/SEM du 13 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LIBMELDY (atidarsagène autotemcel). Disponible sur : [libmeldy_ap116_decision_et_avis_ct_2022-10-18_12-04-51_615.pdf \(has-sante.fr\)](#) (consulté en ligne le 06/09/2023).

L'étude 205756 est une étude de phase I/II, mono-bras, prospective, monocentrique, en ouvert évaluant l'efficacité de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée (correspondant à la formulation de l'AMM) chez des enfants présentant une LDM infantile tardive ou juvénile précoce asymptomatique.

A la date de l'analyse intermédiaire (date de cut-off : 06/06/2022), 13 enfants ont été sélectionnés dans l'étude parmi lesquels 10 ont été traités par atidarsagène autotemcel sous formulation cryoconservée. Parmi les 3 enfants n'ayant pas été traités par atidarsagène autotemcel, un enfant a été retiré de l'étude par l'investigateur car le séquençage du génome a confirmé qu'il n'était pas atteint de LDM et 2 enfants ont été retirés de l'étude car présentant un retard dans les capacités motrices et des signes neurologiques.

La majorité (90% ; N=9/10) des enfants de l'étude était des garçons et l'âge médian était de 8,8 mois (min-max : 0,4-51,7 mois). Quatre enfants étaient atteints de forme infantile tardive de LDM et 6 enfants étaient atteints de forme juvénile précoce. Tous les enfants étaient présymptomatiques. Les enfants ont reçu une dose d'atidarsagène autotemcel formule cryoconservée allant entre 10,5 et 30,0 x 10⁶ CD34+/kg, proche de celle reçue chez les enfants traités avec la formulation fraîche de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel), soit 4,2-25,9 x 10⁶ cellules CD34+. A la date de l'analyse intermédiaire (date de cut-off : 06/06/2022), la durée moyenne de suivi était de 2,80 ans, soit 33,6 mois (min-max : 2,0-3,9 ans). Les 10 enfants avaient respectivement complété les visites de suivi à : 6 mois et 1 an pour la totalité des enfants, 2 ans pour 9 enfants et 3 ans pour 4 enfants, aucun enfant à 4 ans. La proportion de colonies dérivées de la moelle osseuse abritant le génome du vecteur lentiviral (%LV+) a été la suivante :

- à 1 mois post-traitement (N=9/10), entre 55,6% et 92,2% de cellules LV+ (moyenne : 75,9% cellules LLV+),
- à 3 mois post-traitement (N=8/10), entre 29,2% et 95,8% de cellules LV+ (moyenne : 64,4%),
- à 6 mois post-traitement (N=6/10), entre 18,8% et 80,8% de cellules LV+ (moyenne : 52,1%),
- à 1 an post-traitement (N=10/10), entre 17,7% et 87,5% de cellules LV+ (moyenne : 57,0%),
- à 2 ans post-traitement (N=9/10), entre 20,8% et 87,5% de cellules LV+ (moyenne : 56,4%),
- à 3 ans post-traitement (N=3/10), entre 59,8% et 66,7% de cellules LV+ (moyenne : 63,6%).

Concernant l'activité ARSA :

- dans les cellules mononucléaires du sang périphérique : l'activité ARSA post-traitement a été comprise dans les valeurs normales (entre 30,6 -198,0 nmol/mg/h) à partir du 2^{ème} mois post-traitement (N=9/10) avec un maintien à un niveau de valeurs supérieures jusqu'à 1,5 ans post-traitement. A 2 ans post-traitement (N=8/10), un niveau légèrement inférieur a été observé, avec une valeur moyenne de 29,6 nmol/mg/h.
- dans le LCR : les niveaux d'activité étaient indétectables pour les 10 enfants à l'inclusion (moyenne : 0,0032 nmol/mg/h) puis ont été détectables, avec une moyenne de 0,5330 nmol/mg/h à 1 an post-traitement (N=10/10) et 0,6964 nmol/mg/h à 2 ans post-traitement (N=9/10).

Les résultats sur le critère de jugement principal du score total GMFM à 2 ans post-traitement sont présentés. A l'inclusion, le score moyen GMFM total était de 62,3 points dans la population totale (N=10/10), 39,9 points dans la sous-population infantile tardive (N=4/4) et 77,3 points dans la sous-population juvénile précoce (N=6/6). A 2 ans post-traitement, le score moyen GMFM total était, respectivement, de 89,7 points (soit une différence moyenne par rapport à l'inclusion de +27,4 points ; N=9/10), 82,2 points (soit une différence moyenne de +42,3 points par rapport à l'inclusion ; N=3/4) et 93,4 points (soit une différence moyenne de +16,1 points par rapport à l'inclusion ; N=6/6).

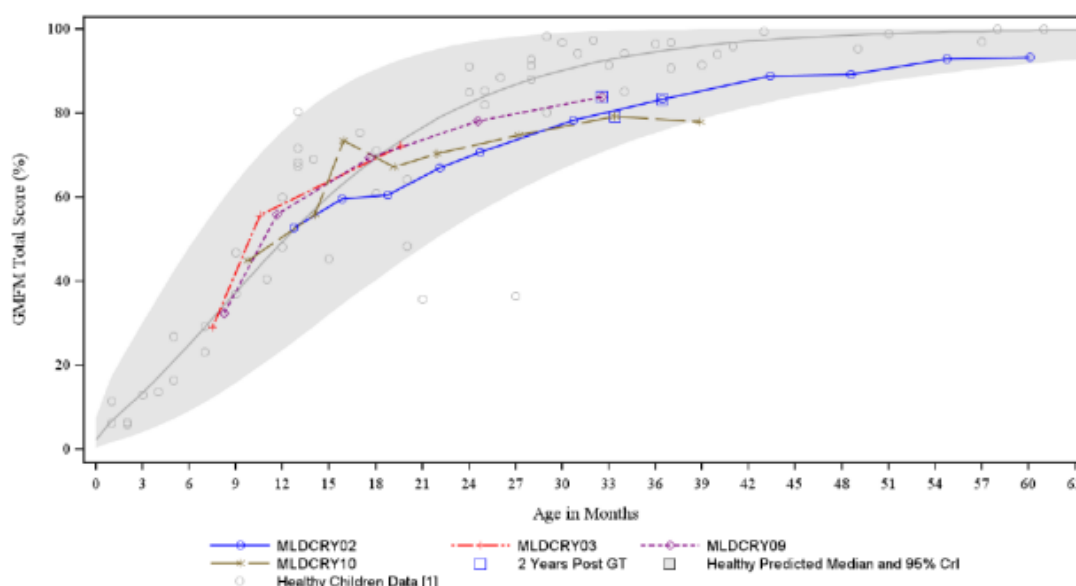


Figure 1. Scores totaux GMFM obtenus chez les enfants ayant une forme infantile tardive dans l'étude 205756 (N=4).
[1] Données chez des enfants sains issus d'une étude de Palisano et al. 1997⁵

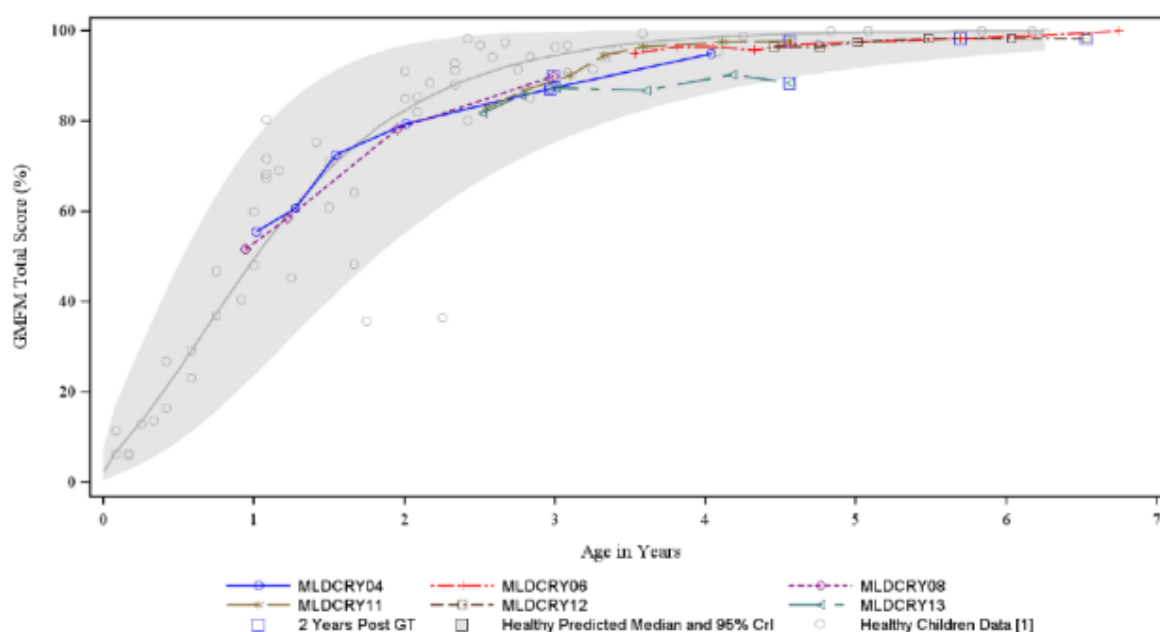


Figure 2. Scores totaux GMFM obtenus chez les enfants ayant une forme juvénile précoce dans l'étude 205756 (N=6).

Les résultats sur les critères de jugement d'efficacité secondaires (fonction motrice globale avec le score GMFC-LDM, vitesse de conduction nerveuse et score IRM cérébral total) ont été cohérents avec ceux observés au cours des études de atidarsagène autotemcel sous formulation fraîche.

Concernant la tolérance, à la date de l'analyse intermédiaire (date de cut-off : 06/06/2022), 6 enfants supplémentaires ont été traités portant la population de tolérance totale à 10 patients. La durée moyenne de suivi était de 2,8 ans, soit 33,6 mois (min-max : 2,0-3,9 ans).

5 Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. Apr;39(4):214-23.

Au cours de la période actualisée de 3 mois à 3 ans post-traitement, tous les enfants ont rapporté au moins un EI et également au moins un EI de grade 3. Les principaux EI rapportés (> 2 enfants) ont été : infection du tractus respiratoire supérieur (N=7/10), augmentation des IgE (N=5/10), carence en fer (N=5/10) ; et les principaux EI de grade 3 ont été : neutropénie fébrile (N=9/10) et stomatite (N=8/10).

Au cours de la période actualisée de 3 mois à 3 ans post-traitement, un EIG de type rhinopharyngite a été rapporté et résolu en 4 jours. Aucun décès n'est survenu.

Un total de 2 EI a été considéré comme lié au traitement par atidarsagène autotemcel par l'investigateur avec des anticorps anti-ARSA positif. A la date de l'analyse intermédiaire (date de cut-off : 06/06/2022), 1 de ces EI était en cours et 1 a été spontanément résolu.

A noter que depuis la précédente évaluation par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de droit commun (avis CT du 21 avril 2021)³, l'analyse réalisée sur une population intégrée, regroupant tous les patients traités par la forme fraîche LIBMELDY (atidarsagène autotemcel ; N=29) dans le cadre de l'étude 201222 (n=20) et des 3 programmes d'usage compassionnel (n=9), ayant été préalablement évaluée par la Commission a fait l'objet d'une publication⁶. Pour rappel, après exclusion des patients qui ne rentraient pas dans le périmètre de l'indication de l'AMM, les résultats d'efficacité ont été du même ordre que ceux observés dans l'étude 201222. Les données de tolérance issues de cette analyse ont également déjà été rapportées dans l'avis d'inscription (avis CT du 21 avril 2021)³.

A noter également que des données de suivi de 39 patients traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ont fait l'objet d'une présentation en congrès en février 2023. Ces 39 patients correspondaient aux 20 patients traités dans le cadre de l'étude principale 201222 avec LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche, 9 patients issus des 3 programmes d'usage compassionnel traités également par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche et 10 patients issus de l'étude 205756 évaluant la forme cryoconservée de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) (correspondant à sa forme commercialisée). Les résultats étant présentés uniquement sous forme d'abstract, ils ne seront par conséquent pas détaillés dans le présent avis.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD issues du second rapport de synthèse sur la période du 17 juin 2022 au 16 février 2023. Au cours de cette période, aucun nouveau patient n'a été inclus. Le suivi a été poursuivi pour les deux patients déjà inclus dans l'accès précoce durant la période précédente du 16 novembre 2022 au 16 juin 2023 de renouvellement d'AP du 5 octobre 2022⁷. A la date du 16 février 2023, les deux patients ont reçu le traitement (administrations le 31 janvier 2022 pour le premier et le 25 juillet 2022 pour le second).

A noter qu'un 3^{ème} patient français a reçu le traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) mais n'a pas été inclus dans l'accès précoce car diagnostiqué comme atteint d'une forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie.

⁶ Fumagalli F, Calbi V, Grazia Natali Sora M, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy : long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. Lancet. 2022 ; 399 :372-83

⁷ Avis de la Commission du 5 octobre 2022. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3379875/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 21/07/2023]

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est estimée à environ 3 enfants par année au maximum.
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande : 2 patients – la fiche d'initiation : 2 patients – au moins une fiche de suivi : 2 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Sans objet
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	2 patients

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Pour rappel, l'âge des deux patients inclus à la date de demande de l'accès précoce était respectivement de 10 mois (premier patient) et 6 ans (second patient), tous deux de sexe féminin. Le poids et la taille étaient respectivement de 8 kg et 69 cm pour le premier patient traité et 20 kg et 118 cm pour le second patient traité. Le diagnostic a été posé dans le même temps que l'inclusion dans l'accès précoce. Le premier patient traité en janvier 2022 a reçu le traitement à l'âge de 12 mois environ et le second patient traité en juillet 2022 a reçu le traitement à l'âge de 6 ans environ.

L'activité ARSA dans le sang périphérique était de 0,1 μ kat/kg de protéine et la sulfatidurie était de 555,3 nmol/h/mL pour le premier patient traité.

Le score PEDS:DM⁸ à l'inclusion était de 0 pour le premier patient traité et le score GMFC-MDL⁹ était également de 0 pour le second patient inclus.

Concernant les caractéristiques des prescripteurs, les deux demandes de traitement ont été faites dans le même centre par le même spécialiste hématologue.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

L'efficacité a été évaluée selon l'âge du patient soit par le score PEDS:DM⁸ (pour les enfants < 18 mois), soit par le score GMFC-MLD⁹ (pour les enfants $\geq$ 18 mois).

Concernant le premier patient traité, âgé de 12 mois lors du traitement, les scores évalués ont été :

- à 3 mois de suivi (soit à 15 mois d'âge) : le score PEDS:DM a été compris entre 11 et 13 mois pour la dimension de motricité et entre 14 et 16 mois pour la dimension de langage,
- à 6 mois de suivi (soit à 18 mois d'âge) : le score PEDS : DM a été compris entre 17 et 19 mois pour la motricité fine, le langage et les compétences adaptatives et socio-émotionnelles et le score GMFC a été évalué à 2,
- à 12 mois de suivi (soit à 25 mois d'âge), le score GMFC a été évalué à 2.

Concernant le second patient traité, âgé de 6 ans lors du traitement, le score GMFC évalué à 3 mois de suivi a été de 1.

⁸ Le score PEDS-DM est une échelle d'évaluation du retard de développement chez les enfants de la naissance à l'âge de 7 ans dans 6 à 8 domaines cognitifs (et 6-8 items associés) selon le rang d'âge évalué : motricité fine, motricité globale, langage réceptif, langage expressif, comportements adaptatifs, social/émotionnel, mathématiques, lecture/pré-lecture.

⁹ Le score GMFC-MLD est un outil développé et validé pour mesurer les capacités et limitations fonctionnelles des enfants de moins de 12 ans et plus de 18 mois (pour avoir atteint la capacité à marcher de manière indépendante), atteints de paralysie cérébrale. Il fournit une évaluation standardisée de tous les stades cliniquement pertinents de la maladie : du stade normal (GMFC-MLD niveau 0) à la perte de toute fonction motrice (GMFC-MLD niveau 6).

En termes de données biologiques :

Concernant le premier patient traité, âgé de 12 mois lors du traitement :

- à 3 mois de suivi : le nombre de jours d'aplasie (numération absolue des neutrophiles (NAN) <0,5 G/L) a été de 18 jours et le nombre de jours nécessaires à la greffe de plaquettes¹⁰ a été de 40 jours.

Concernant le second patient traité, âgé de 6 ans lors du traitement :

- à 3 mois de suivi : le nombre de jours d'aplasie (NAN < 0,5 G/L) a été de 18 jours et le nombre de jours nécessaires à la greffe de plaquettes¹¹ a été de 22 jours.

Profil de tolérance

Un effet indésirable a été signalé depuis le début de l'accès précoce. Cet effet indésirable a été déclaré pour le 3^{ème} patient non inclus dans l'accès précoce. Il s'agissait d'un effet indésirable grave de type encéphalite. A la date du rapport, le titulaire de l'AMM a considéré cet événement comme probablement non lié au traitement en raison de l'absence de mécanisme biologique clair et du possible rôle confondant lié à une étiologie infectieuse post-virale.

A noter que le laboratoire a également fourni des nouvelles données de tolérance issues du dernier PBRE couvrant la période du 17 juin 2022 au 16 décembre 2022. De façon cumulée, 50 patients ont été exposés au traitement dont 33 ayant reçu LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans trois études cliniques, 9 dans le cadre de trois programmes d'accès précoce et 8 dans le cadre d'usages compassionnels nominatifs. Huit patients ont reçu la forme commercialisée de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel). En termes de tolérance, aucun nouveau signal supplémentaire à ceux ayant déjà été identifiés avec LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) n'a été mis en évidence durant cette période cumulée.

Pour rappel, les risques identifiés avec LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sont les suivants :

Risques importants identifiés	- Retard de la greffe plaquettaire
Risques importants potentiels	- Malignité due à l'oncogenèse d'insertion - Anticorps anti-ARSA - Echec de la greffe - Utilisation hors AMM dans les autres sous-groupes de LDM
Informations manquantes	- Données de sécurité et d'efficacité à long terme

4. Discussion

Sans objet.

¹⁰ Le nombre de jours nécessaires à la greffe de plaquettes est défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux de plaquettes ≥ 20 G/L en l'absence de support transfusionnel.

¹¹ défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux de plaquettes ≥ 20 G/L en l'absence de support transfusionnel

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décisions de la HAS du 26 octobre 2021¹ et du 13 octobre 2022¹²).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare (prévalence européenne est estimée à 0,1/100 000 et la prévalence à la naissance à 1,47/100 000), grave et invalidante dans la mesure où elle entraîne une dégradation progressive des fonctions motrices et cognitives conduisant jusqu'au décès prématuré.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, seule option thérapeutique possible et réservée aux formes juvéniles, ne peut être retenue compte-tenu des données d'efficacité hétérogènes rapportées à celle-ci, des complications associées, de la nécessité de disponibilité d'un donneur compatible et d'un délai de mise en œuvre non adapté dès lors que le traitement doit être instauré dans les meilleurs délais dès diagnostic de la maladie compte-tenu de son évolution rapide.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée au regard de l'absence de traitement approprié pour cette maladie grave, et dans un contexte où le traitement doit être instauré dans les meilleurs délais dès le diagnostic de la maladie compte-tenu de son évolution rapide.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est toujours susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins,
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante,

¹² Décision n 2022.0351/DC/SEM du 13 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LIBMELDY (atidarsagène autotemcel). Disponible sur : [libmeldy ap116 decision et avis ct 2022-10-18 12-04-51 615.pdf \(has-sante.fr\)](#) (consulté en ligne le 06/09/2023).

- et le médicament comble un besoin médical non couvert pour les formes infantiles tardives (se manifestant avant 30 mois) asymptomatiques et partiellement couvert pour les formes juvéniles précoces (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) asymptomatiques.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans l'indication suivante : « traitement de la leuco-dystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA 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). »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 1 an.