
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce LIBMELDY, 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion (atidarsagène autotemcel)

Rapport n°1 Période du 16 novembre 2021 au 16 juin 2022

1- Introduction

Le 20/10/2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM, pour le médicament 15. Résumés des rapports AP2 n°1 et n°2 Libmeldy.docx dans l'indication : 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.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce post-AMM a démarré le 16 novembre 2021.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 17 décembre 2020 (procédure centralisée).

2- Données recueillies

Les données présentées ci-dessous sont celles collectées pendant la période couverte par ce rapport. S'agissant du premier rapport, les données cumulées sont les mêmes que celles sur la période.

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Nombre de patients inclus	Nombre de patients exposés
2	1

- Nombre de patients exposés pour lesquels les données ont été recueillies : 1 (0% de données manquantes).

Caractéristiques générales des patients au moment de la demande d'accès au traitement

N°AP	Age	Poids (kg)	Taille (cm)	Genre
LIB2001	10 mois	8	69	Féminin
LIB2002	6 ans	20	118	Féminin

La moyenne d'âge est de 3,5 ans.

La moyenne du poids est de 14 kg.

La moyenne de la taille est de 93.5 cm.

Caractéristiques de la maladie

N°AP	Date du diagnostic	Mutation de la maladie_Allèle 1	Mutation de la maladie_Allèle 2	Méthode de séquençage utilisée	Sulfatidurie (nmol/h/ml)	Score GMFC-MLD ou de PEDS:DM	Précision date	Activité ARSA dans le sang périphérique (nmol/mg/h)	Normes du laboratoire ayant effectué le test (Znmol/mg/h)	Température de réalisation du test (0°C ou 37°C)
LIB2001	27/10/2021	p.Arg116X (c.346C>T)	p.Leu429AlafsX4 (c.1283dup)	Sanger	555,3 (soit 175,8µmol/mol de créatinine, N<120,0)	0	16/11/2021	0,1 µkat/kg de protéine	3,1-9,1µkat/kg de protéine	0
LIB2002	05/04/2022	c.1283C>T	c.641C>T	Sanger	539,8 µmol/mol de créatinine nmol/h/mL	M0	28/04/2022	0	≥3,1	0°C

Pour le 1er patient (LIB2001), le diagnostic a été posé environ 10 mois après la naissance.

Pour le 2ème patient (LIB2002), le diagnostic a été fait environ 6 ans après sa naissance.

Administration du traitement :

Le patient LIB2001 a reçu le traitement le 31 janvier 2022 ; aucun effet indésirable n'a été rapporté au moment de l'administration.

Pour le patient LIB2002, l'administration du traitement est prévue en juillet 2022.

3 mois après l'administration du traitement pour le patient LIB2001 :

N°AP	Date de la visite	Nombre de jours d'aplasie (ANC<0.5G/l) :	Nombre de jours nécessaire à la reconstitution d'une numération absolue des neutrophiles (NAN) > 500 neutrophiles/ μ L défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux NAN $\geq$ 0.5 G/L	Nombre de jours nécessaire à la greffe de plaquettes : défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux de plaquettes $\geq$ 20 G/L en l'absence de support transfusionnel	PEDS :DM (enfant âgé de moins de 18 mois) :
LIB2001	05/05/2022	18	18	40	PEDS:DM 11-13 mois pour la motricité 14-16 mois pour le langage

Caractéristiques des prescripteurs

Les deux demandes d'initiation de traitement ont été faites par un professeur d'hématologie de l'hôpital Robert Debré à Paris.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Deux (2) patients ont été inclus dans l'AP2 depuis le 16 novembre 2021. Un patient a reçu le traitement en janvier 2022 ; le 2e patient sera traité le 25 juillet 2022.

Aucun effet indésirable n'a été signalé au cours de cette période.

c. Données d'efficacité

Le premier patient traité a reçu LIBMELDY en janvier 2022, à l'âge de 12 mois environ. Lors de la visite de suivi, 3 mois après le traitement (soit à l'âge de 15 mois environ), le médecin a signalé un score PEDS:DM compris entre 11 et 13 mois pour la motricité et entre 14 et 16 mois pour le langage.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Un (1) patient a été traité via le programme d'accès précoce AP2 au cours de la période.

Aucun cas grave ou non grave d'événement lié au traitement n'est survenu en France au cours de la période de déclaration. Aucun événement grave ou non grave n'est survenu en France au cours de la période.

3- Conclusion

Deux patients sont inclus dans l'accès précoce post-AMM depuis le 16 novembre 2021. Un patient a reçu le traitement en janvier 2022 et le second patient sera traité en juillet 2022.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté au cours de la période couverte par ce rapport.

Concernant les données internationales, depuis la date de référence internationale du développement (15 mars 2010) jusqu'à la date limite de collecte des données du PBRER n°02 (16 décembre 2021), 44 sujets ont été exposés à OTL-200 (Libmeldy). Sur ces 44 sujets, 39 ont été traités dans le cadre du programme de développement clinique de Libmeldy, et 5 ont ensuite été traités dans le cadre d'un usage compassionnel.

Sur la base de l'évaluation des informations recueillies au cours du PBRER n°02 et de l'évaluation des données cumulées, aucune modification du profil bénéfice-risque du Libmeldy n'a été observée.

Orchard prépare actuellement le PBRER n°03 (couvrant la période du 17 décembre 2021 au 16 juin 2022). Sur la base de l'analyse effectuée à ce jour, aucune nouvelle information significative de sécurité qui modifierait le profil bénéfice-risque de Libmeldy, n'a été identifiée.

Par conséquent, le titulaire de l'AMM considère que le résumé des caractéristiques du produit approuvé et le matériel éducatif fourni aux professionnels de la santé sont suffisants et appropriés pour informer sur les risques et les bénéfices de Libmeldy.

Aucune modification du SmPC/PIL, du RMP ou du PUT-RD n'est donc actuellement considérée comme nécessaire.

Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce LIBMELDY, 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion (atidarsagène autotemcel)

Rapport n° 2 Période du 17 juin 2022 au 16 Février 2023

4- Introduction

Le 21/10/2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament 15. Résumés des rapports AP2 n°1 et n°2_Libmeldy.docx 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).

Cette AAP a été renouvelée le 13/10/2022.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 30 novembre 2021.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 17 décembre 2020 (procédure centralisée).

5- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Nombre de patients inclus	Nombre de patients exposés
2	2

Nombre de patients exposés pour lesquels les données ont été recueillies : 2 (0% de données manquantes).

Caractéristiques générales des patients

N°AP	Age	Poids (kg)	Taille (cm)	Genre
LIB2001	10 mois	8	69	Féminin
LIB2002	6 ans	20	118	Féminin

L'âge moyen est de 3,5 ans.

Le poids moyen est de 14 kg.

La taille moyenne est de 93,5 cm.

Caractéristiques de la maladie

N°AP	Date du diagnostic	Mutation de la maladie _Allèle 1	Mutation de la maladie _Allèle 2	Méthode de séquençage utilisée	Sulfatidurie (nmol/h/ml)	Score GMFC-MLD ou de PEDS:DM	Activité ARSA dans le sang périphérique (nmol/mg/h)	Normes du laboratoire ayant effectué le test (≥nmol/mg/h)	Température de réalisation du test (0°C ou 37°C)
LIB2001	27/10/2021	p.Arg116X (c.346C>T)	p.Leu429AlafsX4 (c.1283dup)	Sanger	555,3 (soit 175,8 μmol/mol de créatinine, N<120,0)	0	0,1 μkat/kg de protéine	3,1-9,1 μkat/kg de protéine	0
LIB2002	05/04/2022	c.1283C>T	c.641C>T	Sanger	539,8 μmol/mol de créatinine	M0	0	≥3,1	0°C

Pour le 1er patient (LIB2001), le diagnostic a été établi environ 10 mois après la naissance.

Pour le 2ème patient (LIB2002), le diagnostic a été établi environ 6 ans après la naissance.

Administration du traitement

Le patient LIB2001 a reçu le traitement le 31 janvier 2022 ; pour le patient LIB2002, l'administration du traitement a eu lieu le 25 juillet 2022.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté au moment de l'administration.

Visites de suivi après l'administration du traitement

N°AP	Date de la visite	Nombre de jours d'aplasie (ANC<0.5G/l) :	Nombre de jours nécessaires à la reconstitution d'une numération absolue des neutrophiles (NAN) > 500 neutrophiles/ μ L défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux de NAN ≥ 0.5 G/L	Nombre de jours nécessaire à la greffe de plaquettes : défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux de plaquettes ≥ 20 G/L en l'absence de support transfusionnel	Score GMFC (Gross Motor Function Classification [classification de la fonction motrice globale], patients âgés de ≥ 18 mois) ou PEDS:DM (enfants âgés de moins de 18 mois)
LIB2001	05/05/2022	18	18	40	PEDS:DM 11-13 mois pour la motricité 14-16 mois pour le langage
LIB2001	10/08/2022	/	/	/	GMFC : 2 PEDS:DM : 17-19 mois pour la motricité fine, le langage et les compétences adaptatives et socio-émotionnelles
LIB2001*	20/03/2023*	/*	/*	/*	GMFC : 2*
LIB2002	10/11/2022	18	18	22	GMFC : 1

*La visite de suivi à 12 mois du patient LIB2001 a été retardée et a eu lieu en dehors de la période couverte par ce rapport. Malgré cela, la visite étant initialement programmée pendant la période couverte par ce rapport, les informations cliniques associées ont été ajoutées.

Caractéristiques des prescripteurs

Les deux demandes d'initiation de traitement ont été faites par un Professeur d'Hématologie de l'Hôpital Robert Debré à Paris.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Libmeldy est réservé à un usage autologue et ne doit être administré qu'une seule fois.

Seuls deux (2) patients ont reçu le traitement à la date de ce rapport, conformément aux conditions prévues dans le RCP.

Aucun effet indésirable n'a été signalé au cours de cette période.

c. Données d'efficacité

Le premier patient traité a reçu LIBMELDY en janvier 2022, à l'âge de 12 mois environ. Lors de la visite de suivi 3 mois après le traitement (soit à l'âge de 15 mois environ), le médecin a signalé un score PEDS:DM compris entre 11 et 13 mois pour la motricité et entre 14 et 16 mois pour le langage. A la visite de 6 mois (soit à l'âge de 18 mois environ), le score PEDS:DM a été évalué 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 par le médecin. A la visite de 12 mois (soit à l'âge de 25 mois environ), un score GMFC de 2 a été rapporté.

Le deuxième patient a reçu LIBMELDY en juillet 2022, à l'âge de 6 ans environ. Lors de la visite de suivi 3 mois après le traitement (soit à l'âge de 6 ans environ), le médecin a évalué le score GMFC à 1.

Aucune donnée d'efficacité mentionné dans le PUT-RD n'est manquante.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Deux (2) patients ont été traités via cet AP2 au cours de la période.

Un 3^{ème} patient a bénéficié du traitement à titre gracieux, ce patient n'a pas été inclus dans l'AP2 car il a été diagnostiqué comme atteint d'une forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie.

Un seul effet indésirable a été signalé depuis le début de l'AP2, en conséquence, les données cumulées sont identiques aux données de ce rapport pour la période.

Cet effet indésirable a été déclaré pour le 3^{ème} patient non inclus dans l'accès précoce.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés en France sur la période et en cumulé

Nombre d'effets indésirables	Nombre d'effets indésirables graves	Nombre de décès
1	1	0

Tableau 2 : Description des effets indésirables déclarés en France sur la période et en cumulé

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
MedDRA PT	Listé	Non listé	Listé	Non listé	Listé	Non listé
Infections and infestations	0	1	0	0	0	1
Encephalitis	0	1	0	0	0	1
TOTAL	0	1	0	0	0	1

6- Conclusion

Deux patients sont inclus dans cet accès précoce post-AMM depuis le 21 octobre 2021. Un patient a reçu le traitement en janvier 2022 et le second patient en juillet 2022.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté au moment de l'administration et au cours de la période couverte par ce rapport chez les patients inclus dans l'AP2.