
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament pour
une demande d'autorisation d'accès
précoce

Validé par la CEESP et la CT les 8 et 9 nov. 22

Mise à jour mars 2024

Sommaire

Introduction	3
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	6
1. Questionnaire – Partie A	7
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	7
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	7
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	16
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	19
1.3. Le médicament évalué	20
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	21
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	22
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	22
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	26
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	26
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	26
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	26
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	27
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	28
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	30
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	30
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	31
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	33
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	34
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	35
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	35

Introduction

[La Commission de la transparence de la HAS](#) a notamment pour mission de rendre des avis :

- en vue du remboursement sur demande des fabricants de médicaments. Ces avis « en vue du remboursement », favorables ou défavorables, sont transmis au Ministère de la Santé qui devra en décider.
- au sujet des demandes d'autorisation d'accès précoce, également à la demande des industriels, pour une prise en charge immédiate et intégrale d'un produit qui n'est pas encore remboursé. C'est sur la base de cet avis que le Collège de la HAS émet la décision finale.

La HAS dispose de toutes les données médico-scientifiques, mais ne peut pas par elle-même donner les arguments de réflexion du point de vue des patients ou usagers concernés.

C'est pourquoi vous êtes invité(e)s à contribuer aux évaluations.

[La Commission d'évaluation économique et de santé publique](#) rend un avis économique sur certains de ces médicaments. La présente contribution lui sera transmise systématiquement.

L'équipe du « service engagement des usagers » se tient toujours à votre disposition pour toute question ou échange. Contact : contact.contribution@has-sante.fr / 01 55 93 71 18.



Toutes les associations ou groupes représentant les usagers du système de santé peuvent utiliser ce questionnaire.

Vous pouvez consulter les informations publiées destinées aux associations et de patients et d'usagers sur la page internet dédiée du site internet de la HAS.

Lors des premières fois, il peut être utile de recevoir des explications : il y a toujours un interlocuteur dédié pour vous répondre, vous orienter ou échanger avec vous par mail (contact.contribution@has-sante.fr) ou par téléphone (01 55 93 71 18). C'est le service Engagement des usagers qui vous répondra : il s'agit d'une équipe qui est à votre écoute.

Pour des informations détaillées sur les principes d'évaluation des médicaments par la Commission de la transparence, vous pouvez consulter les doctrines d'évaluation [en vue du remboursement](#) et [en vue d'une autorisation d'accès précoce](#). Cette lecture spécialisée n'est pas nécessaire pour remplir ce questionnaire.

NB : pour simplifier la lecture, le masculin est utilisé dans les phrases de ce questionnaire – ceci est simplement une convention de rédaction dans le présent document. [La HAS promeut l'inclusion et l'égalité sur tous les plans, y compris de genre et de sexe.](#)

Note importante

Les questions de ce formulaire ne sont pas contraignantes. Elles ont pour but de vous orienter si vous les trouvez pertinentes.

Si vous le souhaitez, vous pouvez n'utiliser que les cadres « Autres » qui peuvent être agrandis autant que nécessaire.

Seules les questions de la partie administrative tout au début de ce questionnaire sont obligatoires

La CT souligne l'intérêt de disposer d'informations spécifiques à toutes les tranches d'âges, en particulier les enfants et les adolescents.

Informations administratives (contact)

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

Association Européenne contre les Leucodystrophies ELA-France

Site internet :

<https://ela-asso.com/>

Adresse postale (le cas échéant) :

2 rue Mi-les-Vignes – CS 61024 – 54521 LAXOU CEDEX France

Principales activités de votre association ou groupe d'usagers :

- Accompagner les familles touchées par une leucodystrophie (accompagnement social et soutien financier, accompagnement psychologique, aide au répit, information aux familles)
- Financer la recherche médicale sur les leucodystrophies
- Sensibiliser le public sur les leucodystrophies
- Développer son action à l'international en coordination avec ELA International

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

LIBMELDY

Dénomination commune internationale (DCI) :

atidarsagene autotemcel (arsa-cel)

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

L'évaluation d'un médicament en vue d'autorisation d'accès précoce

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

Pour mémoire, cette information figure en regard du nom du médicament sur la page dédiée aux contributions sur le site de la HAS.

☐ En vue du remboursement de droit commun

☒ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des 'groupes', par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc. :

- Fatigue intellectuelle ou physique*
- Activités de la vie quotidienne*
- Mobilité/déplacement*
- Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur – Scolarité, activités sportives et ludiques, etc.*
- Vie professionnelle – Capacité de travail*
- Vie affective*
- Vie sexuelle*
- Vie sociale*
- Impacts psychologiques*
- Douleur*
- Aspects financiers*
- Autres aspects*

Médecine

Mieux comprendre la leucodystrophie métachromatique

La leucodystrophie métachromatique (ou MLD pour Metachromatic LeukoDystrophy) fait partie de la famille des leucodystrophies lysosomales. C'est une maladie génétique autosomale¹ récessive rare. Sa fréquence est de 1 pour 45 000 naissances. Elle peut débuter dès l'enfance, à l'adolescence ou à l'âge adulte et entraîne un dysfonctionnement neurologique sévère affectant la motricité et les fonctions cognitives pouvant conduire au décès.

Le gène dont la mutation est responsable de la leucodystrophie métachromatique est le gène ARSA qui est situé sur le chromosome 22 (en 22q13.31). Ce gène code pour l'arylsulfatase A, une enzyme située dans le lysosome des cellules. Cette enzyme est responsable de la dégradation des sulfatides, composant lipidique important de la myéline du cerveau et des nerfs périphériques mais aussi des neurones du cerveau. À ce jour, plus de 160 mutations du gène ARSA ont été identifiées.

Alternativement, un très faible nombre de patients portent une mutation sur le gène PSAP de la Saposine B, un co-activateur de l'enzyme ARSA.

Les mutations

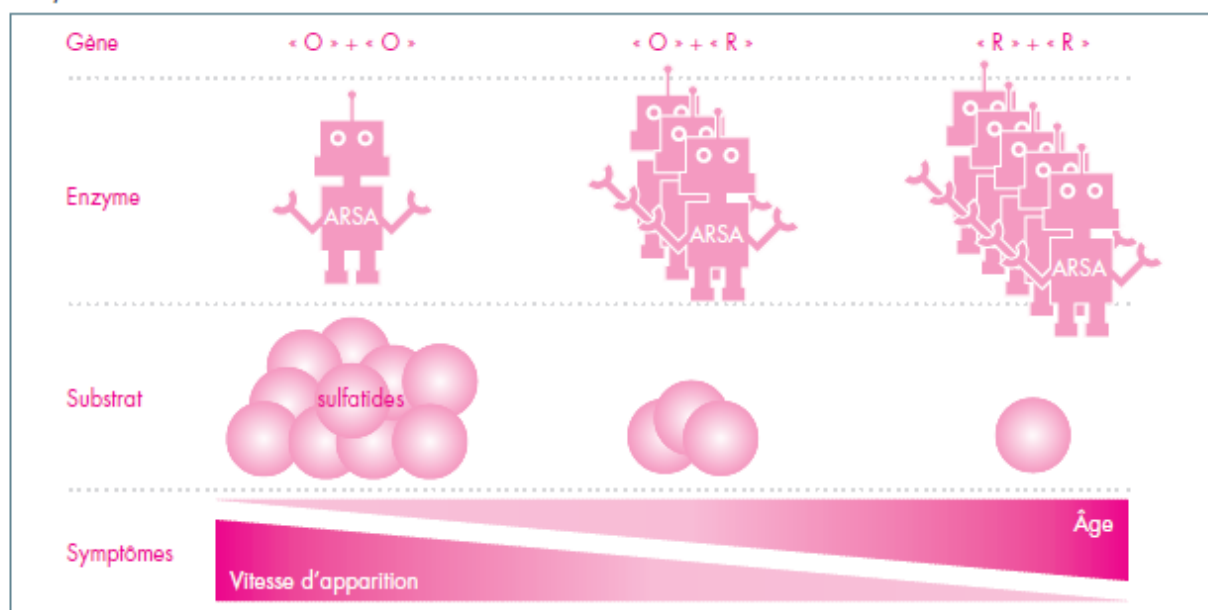
Les patients atteints de leucodystrophie métachromatique sont classés en deux grands groupes en fonction de la mutation dont ils sont porteurs : Les allèles « O » sont associés à une activité enzymatique extrêmement faible tandis que les allèles « R » sont associés à une activité enzymatique résiduelle.

Les porteurs d'un allèle « O » et d'un allèle « R » représentent 50 % des patients caucasiens. Les autres mutations sont uniques ou beaucoup plus rares.

Il existe une certaine corrélation entre le génotype des patients et l'apparition des symptômes.

- Lorsque les patients possèdent à la fois un allèle « O » et un allèle « R », ils font le plus souvent partie du groupe des formes juvéniles.
- Les patients homozygotes pour l'allèle « O » (qui ont deux copies de type « O »), ayant un niveau d'activité enzymatique ARSA très faible, sont retrouvés le plus souvent dans le groupe des patients présentant une forme infantile tardive.
- Ceux ayant deux allèles « R » sont retrouvés dans le groupe des formes adultes.

Donc plus l'enzyme reste « active », plus la maladie se développe tardivement.



La leucodystrophie métachromatique : du gène aux symptômes. En fonction des gènes (allèles « O » et « R »), l'enzyme ARSA est plus ou moins active. Moins l'enzyme est active (« O » + « O »), plus les sulfatides s'accumulent. Moins l'enzyme est active, plus les symptômes apparaissent jeune et évoluent rapidement.



Les symptômes de la maladie

La leucodystrophie métachromatique se caractérise par des déficits moteurs et cognitifs progressifs.

• Formes infantile tardive et juvénile précoce

Les leucodystrophies métachromatiques infantiles tardives et juvéniles précoces apparaissent avant l'âge de 6 ans. Ce sont les plus fréquentes (60 %). Elles se caractérisent par des déficits moteurs et cognitifs qui s'aggravent très rapidement et inexorablement. Le pronostic est très sévère et une prise en charge doit être envisagée très rapidement pour améliorer la qualité de vie de l'enfant.

• Forme juvénile tardive

Dans les formes juvéniles tardives, qui apparaissent en moyenne entre 6 et 16 ans d'âge, les difficultés cognitives peuvent précéder les troubles moteurs. La progression de la maladie tend à être plus lente.

• Forme adultes

Les formes adultes de la maladie, déclarées après la puberté, s'accompagnent de difficultés cognitives et de comportements anormaux qui sont au premier plan, avec dans de rares cas, une neuropathie périphérique isolée. Dans d'autres cas, les symptômes associent déficits moteurs et cognitifs comme dans une forme juvénile tardive, mais d'évolution plus lente.

Le diagnostic de la maladie

La leucodystrophie métachromatique est évoquée devant le tableau clinique et un aspect évocateur à l'IRM cérébrale. Elle est diagnostiquée par la mise en évidence d'un déficit enzymatique de l'enzyme ARSA dans les cellules sanguines et d'une excrétion anormale de sulfatides dans les urines. Ces 2 examens sont indispensables au diagnostic. Lorsque la maladie est due à une mutation du gène PSAP, l'activité de l'enzyme ARSA mesurée dans

les cellules du sang ou les fibroblastes est normale mais une excrétion anormale de sulfatides est observée dans les urines. Le diagnostic doit être confirmé par le séquençage du gène ARSA ou PSAP et l'identification de mutations pathogènes du gène.

Conseil génétique

Lorsqu'une mutation des 2 copies du gène ARSA ou PSAP est identifiée chez un patient (un patient atteint présente toujours une mutation sur les 2 copies du gène), il faut rechercher aussi la mutation d'une des copies du gène chez les 2 parents qui sont « hétérozygotes obligatoires »¹. Lors d'une future grossesse, le risque que l'enfant à naître soit atteint est de 25 %. Il est possible de proposer un diagnostic prénatal fiable de la maladie. Il est également indispensable de dépister les frères et sœurs, surtout s'ils sont plus jeunes. En effet, s'ils sont atteints de la maladie mais encore asymptomatiques ou au tout début de leur maladie sans que le diagnostic ne soit encore fait, un traitement expérimental peut leur être éventuellement proposé. Chacun des frères et sœurs d'un patient atteint a 25 % de risque d'être atteint, 50 % de risque d'être hétérozygote comme leurs parents et 25 % de ne présenter aucune mutation pathogène du gène ARSA ou PSAP. D'autres membres de la famille (frères et sœurs des 2 parents) peuvent aussi être hétérozygotes. Les personnes hétérozygotes ne développent jamais la maladie. Il est assez fréquent d'observer des sujets avec une baisse de l'activité de l'ARSA mais sans aucune excrétion anormale de sulfatides. Ces sujets, dits « pseudo-déficients » ne développent aucun symptôme.

¹ Portée par un chromosome non sexuel.

² Hétérozygote obligatoire : les parents d'enfants atteints de maladie à transmission autosomique récessive, sont appelés "hétérozygotes obligatoires" car ils sont obligatoirement porteurs d'une mutation.

Médecine

Le mécanisme simplifié conduisant à la maladie

L'enzyme ARSA est au travail dans le lysosome. Elle transforme son substrat, le 3-O-sulfogalactosylceramide (sulfatide) en un autre lipide. Les sulfatides sont des composants lipidiques importants de la myéline, mais aussi des neurones.

Le Lysosome : là où travaille ARSA

Lysosome vient du préfixe "lysis" (action de délier) et du suffixe grec "some" qui signifie "corps" (= soma). Un lysosome est donc un organe cellulaire « eucaryote »³ qui permet la dégradation de molécules, le plus souvent de lipides. C'est une petite structure sphérique (une vésicule) délimitée par une membrane lipidique située dans le cytoplasme des cellules eucaryotes. La membrane contient des canaux ioniques (des pompes à protons et d'autres spécifiques aux ions chlorures Cl-) qui permettent l'entrée active d'ions H⁺, afin de maintenir un pH acide (entre pH 3,5 et 5) au sein de la vésicule lysosomale.

Le lysosome a une fonction de destruction des déchets, où les molécules sont éliminées par digestion, grâce à des enzymes appelées hydrolases, actives à pH acide.

La majorité des maladies lysosomales sont graves, handicapantes et dégénératives, conduisant souvent à des décès prématurés.

Dans la leucodystrophie métachromatique, les sulfatides qui ne sont pas détruits par l'ARSA, s'accumulent en excès dans les cellules de la substance blanche (oligodendrocytes, microglie) du cerveau, les neurones du cerveau et les cellules de Schwann qui fabriquent la myéline des nerfs périphériques. Cette accumulation est toxique pour

les cellules, conduit à la mort cellulaire et est responsable de la démyélinisation et d'une destruction des neurones.

En fonction de la mutation, l'enzyme va être un peu ou pas du tout fabriquée et donc être peu active (résiduel) ou pratiquement sans activité (« 0 »).

Les traitements

• Greffe allogénique de moelle osseuse

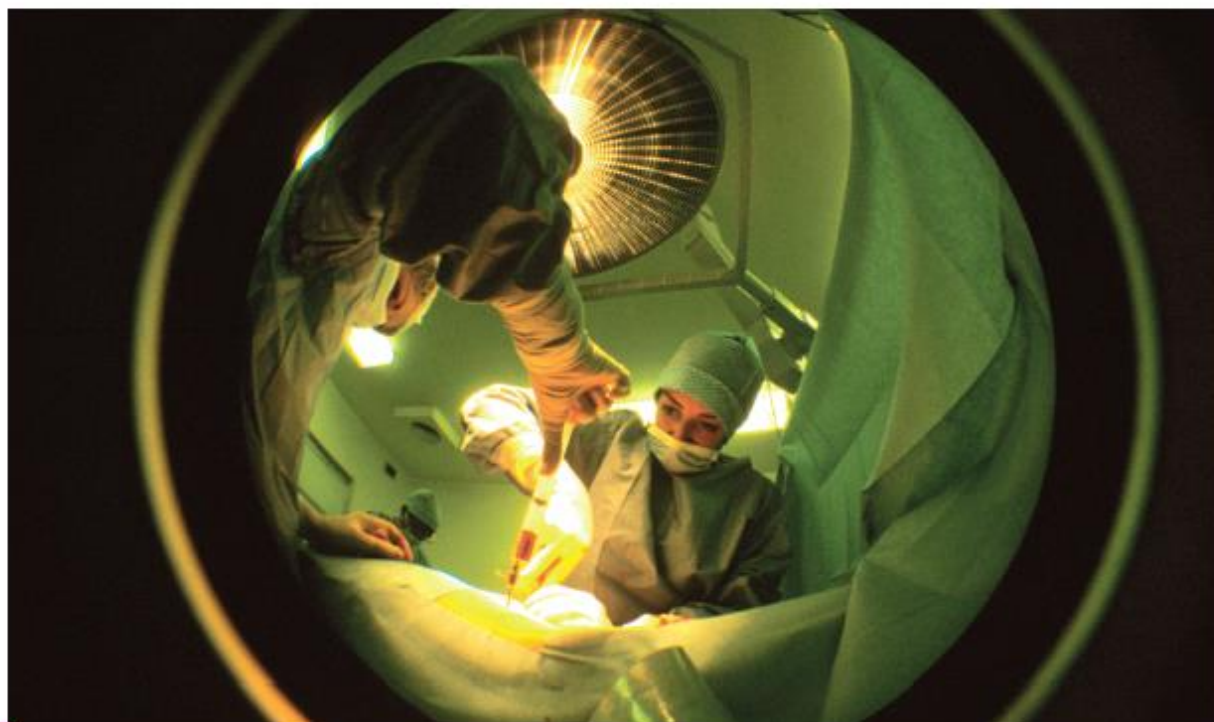
Une greffe de cellules souches hématopoïétiques⁴ issues de la moelle osseuse d'un donneur compatible peut être proposée aux patients atteints de formes juvénile tardive ou adulte de la maladie. Alternativement, des cellules issues de sang de cordon ombilical peuvent être utilisées comme source de cellules souches pour la greffe. La greffe nécessite 12 à 24 mois pour être efficace ce qui ne permet pas de traiter des patients atteints de la forme infantile tardive et juvénile précoce dont l'évolution est très rapide. Les résultats sont encourageants à moyen terme chez les patients dont la maladie évolue lentement. L'efficacité à long terme est moins certaine.

• Thérapie génique

Une étude clinique est en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'une thérapie génique chez des enfants atteints de MLD à différents stades, pré-symptomatique infantile tardif ou pré-symptomatique juvénile précoce, ou bien juvénile précoce au tout début de leur maladie. Cet essai consiste à prélever des cellules souches hématopoïétiques⁴ chez les patients, à injecter le gène normal de l'enzyme dans ces cellules en laboratoire avec un vecteur de thérapie génique lentiviral, et de leur ré-infuser les

³ Eucaryote : Ensemble des organismes (à une ou plusieurs cellules) ayant un noyau.

⁴ Hématopoïétique : adjectif qualifiant ce qui participe à l'élaboration des cellules sanguines.





cellules (après un conditionnement myéloablatif comme pour une greffe allogénique de moelle osseuse). C'est la thérapie génique *ex vivo*. Une première évaluation a pu être faite à Milan sur neuf enfants ayant été soumis à une thérapie génique depuis un minimum de 18 mois (Sessa et al., 2016). Ils sont tous vivants et l'activité de l'enzyme ARSA est restaurée progressivement dans les cellules hématopoïétiques circulantes et dans le liquide céphalo-rachidien. Cette étude, bien que précoce, est très encourageante sur la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique pour les enfants traités à un stade asymptomatique (avant l'apparition de tout signe neurologique anormal). L'évaluation de l'efficacité de cette approche sur les formes symptomatiques juvéniles précoces est toujours en cours. Mais d'autres interrogations font jour : l'utilisation d'un vecteur lentiviral⁵ permet l'insertion du gène médicament dans le génome et comporte donc le risque de perturber le bon fonctionnement du génome. Les risques à long terme, notamment de mutagenèse cancéreuse pouvant se traduire par l'apparition d'une leucémie de cette forme de thérapie génique *ex vivo* ne sont pas connus. Parallèlement, une étude clinique est menée à l'hôpital Bicêtre et consiste à injecter le gène normal de l'enzyme (inséré dans un vecteur viral) directement dans le cerveau des patients (NCT01801709). C'est la thérapie génique *in vivo*. Avec cette méthode, un prélèvement n'est pas nécessaire et le gène médicament entre dans les cellules cérébrales du patient. Si elle s'avère efficace, cette technique permettrait de contourner les risques liés à la thérapie génique *ex vivo*. En effet, le vecteur viral utilisé permet d'insérer le gène thérapeutique dans les cellules cérébrales mais pas dans le génome des cellules. Cette approche comporte aussi ses risques propres : le risque d'hématome aux points d'injection intra-cérébrale du vecteur.

• Le remplacement enzymatique

Une approche alternative consiste à injecter directement la protéine enzymatique dans le liquide céphalo-rachidien d'où elle pourrait intégrer les cellules cérébrales et rejoindre les lysosomes

de ces cellules pour y être active. Dans cette approche thérapeutique, ce n'est pas le gène mais bien l'enzyme qui est injecté, ce qui permet une action rapide mais transitoire. En effet la protéine est éliminée rapidement et perdue avec le temps, d'où la nécessité de faire des injections répétées. Une étude clinique est en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité de cette procédure (NCT01510028). Les injections sont faites toutes les deux semaines au moyen d'un cathéter implanté au niveau lombaire dans l'espace sous-dural autour de la moelle épinière où se trouve le liquide céphalo-rachidien, pendant 38 semaines. Les premiers résultats ne sont pas attendus avant 2018.

La prise en charge de la maladie au quotidien

Actuellement, le traitement de la MLD est un traitement symptomatique de soutien. Il est toujours possible d'offrir une solution de confort et l'ensemble des acteurs de la prise en charge, le corps médical et les proches, doit travailler conjointement pour identifier les obstacles et proposer des solutions.

La leucodystrophie métachromatique reste une maladie extrêmement grave, sauf dans les cas rares où une greffe de moelle précoce peut être réalisée à un stade précoce dans les formes juvéniles tardives ou adultes. La thérapie génique pourrait offrir une alternative à long terme pour les patients atteints de leucodystrophie métachromatique ne pouvant recevoir une greffe de moelle. Dans ce combat contre la mort, une combinaison de traitements efficaces à court terme (remplacement enzymatique) et à long terme (thérapie génique) pourrait être envisagée pour traiter même les plus jeunes enfants développant la maladie. Dans tous les cas, cependant, ces traitements n'ont une chance d'être efficaces qu'au tout début de la maladie ou mieux quand les patients sont encore asymptomatiques.

⁵ Vecteur lentiviral : vecteur issu d'un genre de rétrovirus caractérisés par une longue période d'incubation.

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportées par les patients¹ qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

☒ Non

☐ Oui, lesquels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Expérience de l'Assistante Sociale de l'association ELA

Connaissances concernant l'impact de la MLD sur les familles accompagnées par ELA

Comment la maladie change la vie de famille (patients et parents) ?

✓ De peu à complètement

La vie de famille est fortement impactée sur le plan financier/social/familial, quelle que soit la forme (infantile, juvénile).

- Forme infantile :

- Maintien en crèche ou accès scolarité en milieu ordinaire impossible en raison de l'évolution rapide de la maladie nécessitant une présence/surveillance/assistance constante.

- Mise entre parenthèses vie professionnelle des parents qui ont recours dans un premier temps aux différentes formes de congés possibles (Congés maladie, Congés de présence parentale, Congés de proche aidant, Congés grâce aux dons de jours), qui n'ont d'autres choix dans un second temps que de solliciter la MPDH afin de bénéficier d'un dédommagement pour pouvoir continuer à s'occuper de leur enfant.

- Forme juvénile :

- Scolarité en milieu ordinaire impossible - orientation vers un service de type EREA jusqu'aux 20 ans puis admission en établissement d'accueil spécialisé (MAS)

- Forme adulte :

Pas de patients identifiés avec la forme adulte - Les adultes accompagnés sont touchés par la forme juvénile.

Dans tous les cas, changement de véhicule/de domicile à très court/moyen terme en fonction de la forme.

¹ Parfois appelés PROMs. Les '*Patient reported outcomes measures*' sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

Impact social et financier

Impact financier important en raison :

- de la cessation d'activité professionnelle de l'adulte touché et de son/sa conjoint(e) ou dans le cas d'enfants touchés, la cessation d'activité professionnelle d'au moins l'un des deux parents avec parfois également un nécessaire aménagement du temps de travail de l'autre parent.
- du coût des nécessaires adaptations/aménagements ou frais spécifiques.

Les aides légales et extra-légales ne compensent pas en totalité les frais nécessités par la maladie/la situation de handicap (aménagement de domicile/ déménagement, adaptation de véhicule ou achat de véhicule aménagé, aides techniques, produits/protections urinaires, produits spécifiques pour certains prescrits par les centres experts mais non remboursés par la sécurité sociale : Sco-poderm...)

Impact social important en raison de :

- la « lourdeur » de la prise en charge pour les parents d'enfants touchés par la forme infantile.

Les parents mettent également, tout comme leur vie professionnelle, leur vie sociale entre parenthèses.

Les parents assurent quotidiennement et de façon ininterrompue la prise en charge de leur enfant.

Ils ne disposent que peu/voir pas de moments de répit leur permettant d'accéder à des moments de loisirs ou de détente.

Toute l'attention et l'énergie des parents est prioritairement tournée/déployée vers leur enfant afin de lui assurer la meilleure prise en charge, le meilleur confort de vie.

S'ils peuvent compter sur les solidarités familiales, les parents y recourent généralement exclusivement pour pouvoir se rendre ensemble aux consultations spécialisées ou à l'hôpital (en cas d'hospitalisations prolongées) dans le cas de fratrie.

S'agissant de la forme juvénile :

Les parents peuvent bénéficier de moments de répit grâce aux accueils temporaires (de week-end ou de semaine) proposés par les établissements qui accueillent habituellement leur enfant/conjoint en journée.

Changement de situation familiale, impact affectif et psychologique

✓ Impact psychologique.

- L'impact psychologique est très important, quelle que soit la forme.

Une fois le diagnostic posé, l'engagement du pronostic vital (à plus ou moins long terme selon que la forme est infantile ou juvénile) est clairement énoncé aux familles.

En raison du caractère évolutif de la maladie, celles-ci ont conscience que chacune des pertes de leur proche, liées à la maladie, est définitive.

Cette situation les oblige, plus ou moins facilement, avec très souvent le recours à un soutien psychologique, à faire le deuil de la personne telle qu'elles l'avaient connue quelques mois / quelques années auparavant.

- La maladie impacte très fortement les deux parents de l'enfant touché par la forme infantile, tant sur le plan physique que sur le plan psychologique :
- l'aidant familial principal qui a cessé ou interrompu temporairement son activité pour s'occuper de son enfant => parce qu'il assure quotidiennement la surveillance, la stimulation, les soins de son enfant.
- le parent continuant d'exercer son activité professionnelle => parce qu'il assure souvent une certaine forme de « relai » auprès de son conjoint/conjointe après sa journée de travail.

✓ Impact familial :

La survenue de la maladie laisse apparaître selon les cas un renforcement ou une fragilisation des relations au sein du couple.

Elle peut dans certains cas, entraîner la séparation du couple, précisément lorsque celui-ci présentait antérieurement des fragilités.

Fréquence des consultations médicales et paramédicales

✓ Centres experts :

Consultations très régulières concernant la forme infantile, peu fréquentes concernant les adultes touchés par la forme juvénile.

✓ Centres hospitaliers :

Consultations régulières des adultes touchés par la forme juvénile auprès des médecins spécialistes ou dans les centres hospitaliers dans le cadre des pathologies associées (prostatite, troubles urinaires, problèmes respiratoires, infectieux.)

✓ Pédiatres/Médecins traitants :

Pour la forme infantile, le neuropédiatre est l'interlocuteur principal pour le suivi de la maladie.

Pour les adultes touchés par la forme juvénile, le médecin traitant est l'interlocuteur principal pour la maladie ; il est l'interface entre le patient/la famille et le centre référence/compétence en cas de besoin de son expertise (exemple : vaccination anti-COVID).

✓ Paramédicaux :

Possibles prises en charge selon les situations :

Infirmière (lorsque soins spécifiques ou dispositifs médicaux)

Kiné/ergo/psychomotriciens

Orthophonistes

Quels sont les symptômes :

Les plus caractéristiques de la MLD

✓ Forme infantile :

Troubles moteurs / apprentissages stoppés / perte des acquis

✓ Forme juvénile :

Troubles psychiques (troubles de l'humeur, troubles anxieux)

Troubles cognitifs (troubles de l'attention, et de la concentration et de la mémoire) - Ces symptômes apparaissent comme les premiers signes de la maladie durant la scolarité de l'enfant qui tout à coup commence à avoir de moins bons résultats à l'école - Il est souvent orienté vers une psychologue scolaire avant d'être orienté vers un psychiatre puis vers un médecin neurologue qui va réaliser les examens aboutissant à la pose du diagnostic.

Troubles de la marche (marche sur la pointe des pieds, pieds rentrant au début de la maladie puis perte de la marche et de la mobilité ...)

Troubles de l'alimentation/déglutition (fausses routes) => Mise en place alimentation parentérale

Troubles de la parole

Troubles urologiques (prostatites, infections urinaires, ...)

Fragilité cutanée ++ : risque d'escarres, dermatites, ...

Troubles neurologiques (épilepsie)

Quels sont les symptômes :

Les plus impactants

✓ Forme infantile

Troubles moteurs avec perte des acquisitions/régression (le très jeune enfant ne parvient plus à se déplacer en rampant, à se retourner et à se tenir en position debout)

✓ Forme juvénile :

Troubles cognitifs

Quelle est la vitesse de progression de la maladie ?

✓ Evolution très rapide pour les formes infantiles

✓ Evolution par paliers pour les formes juvéniles

Qu'est-ce que vous aimeriez obtenir le plus d'un traitement de la MLD ?

✓ La stabilisation de la maladie.

1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des « groupes », par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc.

- *Fatigue intellectuelle ou physique*
- *Activités de la vie quotidienne*
- *Mobilité/déplacement*
- *Problématique spécifique aux maladies génétiques impactant d'autres membres de la famille*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*
- *Impacts psychologiques*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches ou les aidants ?

Point de vue de la Psychologue de l'association ELA

La MLD est une maladie GRAVE et RARE

En faisant le récapitulatif de ma mission d'accompagnement ?

Je pense avoir assuré le suivi de 14 familles, dont 12 avec qui je poursuis les contacts

- 6 enfants actuellement touchés par une MLD
- 8 enfants décédés dont 2 familles avec 2 enfants décédé.
- 2 patients adultes dont un qui a subi une greffe de moelle il y a plus de 20 ans.

L'annonce du diagnostic est un « tsunami » pour les parents. La réalité de cette annonce de maladie rare et orpheline n'est jamais bien reçue. Elle plonge dès lors la famille dans un monde insoupçonné, impensable, inenvisageable, dans une autre dimension qui la dépasse complètement.

En l'absence de traitement médical, l'interrogation principale des parents est : quel confort peut-on offrir à notre enfant s'il n'existe pas de médicament ?

Nous savons assurément que si une annonce de thérapie génique peut leur être faite, elle ne peut qu'être acceptée par la famille, même avec la connaissance des risques, les inconnues et l'absence de garantie qu'elle comporte. Quand il n'y a aucune solution possible, toute proposition de « traitement » est bien reçue et toujours validée par les parents.

Une prise en charge dans un établissement ou une structure spécialisée n'est jamais possible dans l'immédiat. Par ailleurs, c'est toujours une décision très difficile à prendre pour les parents que de se séparer de son enfant alors que sa santé est mise à mal.

Très rapidement, ces enfants ont besoin de nombreux intervenants médicaux et paramédicaux : kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste ... Maladie évolutive+++

La plupart du temps, la maman stoppe son activité professionnelle pour se consacrer à son enfant et lui apporter les soins nécessaires au quotidien. Elle fait seule et par la force des choses, l'apprentissage de la pratique des soins, des massages, de l'utilisation du matériel médical, de la gestion des rendez-vous, des hospitalisations, des nombreuses démarches administratives, de la prise des médicaments et de la nutrition.

Les mères sont généralement investies à 200% dans la prise en charge de leur enfant malade et n'ont d'autres choix que d'endosser le rôle d'infirmière, de médecin ou de soignante. Une prise en charge à réajuster au fil des jours et des semaines selon l'évolution et l'apparition des symptômes nouveaux.

Elles expriment bien souvent leur regret de n'être plus la « simple maman » pour chérir leur enfant.

Bien au-delà de la mère, c'est toute la famille qui est impactée et affectée. Les autres enfants de la fratrie peuvent se sentir délaissés par des parents accaparés par ce frère ou cette sœur gravement malade. Une situation qui engendre souvent une forte culpabilité du côté des parents.

Le couple peut être très affecté et fragilisé.

Le père peut se sentir dans l'obligation d'assumer un rôle de protecteur de la famille en surinvestissant ses activités professionnelles pour compenser la perte du salaire de son épouse restée au domicile pour s'occuper de l'enfant malade. Le travail peut également représenter un refuge dans un contexte familial difficile et parfois oppressant. Ici, il peut se montrer moins présent, moins soutenant et la famille peut en pâtir.

D'une autre façon, le père peut se sentir exclu ou mis à l'écart de la relation mère-enfant. Une maman retrouve très naturellement avec son enfant la relation de maternage qu'elle avait quand son enfant était bébé. Elle retrouve très aisément les gestes, les attentions, la pratique des soins à offrir à son enfant.

Certains pères supportant moins bien la maladie, l'incertitude, le pronostic et l'issue fatale, font le choix de la séparation. Le couple éclate.

Fort heureusement des couples « tiennent » dans la « tempête » et puisent au contraire leur force et leur détermination dans l'autre.

L'épreuve de la maladie atteint et perturbe profondément et douloureusement la cellule familiale. Celle-ci se retrouve précipitée dans une crise émotionnelle aiguë inévitable.

Le caractère évolutif de la maladie engendre des handicaps de plus en plus invalidants et des besoins croissants : déménagement pour un logement adapté, travaux d'adaptation de l'habitat, rapprochement des établissements scolaires et spécialisés et des structures d'aides et de prises en charge ponctuelles ou régulières.

Tout ceci représente un coût qui peut mettre la famille dans des difficultés financières plus ou moins importantes. Certaines peuvent s'endetter n'ayant pas de temps d'attendre les réponses des divers organismes, et administrations, sachant que l'évolution de la maladie est souvent plus rapide que la réactivité des organismes. Les aides peuvent arriver alors qu'elles ne sont plus d'actualité.

Les déménagements entraînent bien souvent des perturbations pour la fratrie qui doit changer d'école, quitter des amis ... Il n'est de ce fait, pas toujours facile de comprendre pourquoi ce frère, cette sœur apporte tant de désagréments /// Impact psychologique pouvant avoir des conséquences difficilement compréhensibles, mais qui obligent les parents à être vigilants +++ et attentifs.

Les divers handicaps apportés par la maladie peuvent obliger les familles à devoir changer de véhicule qui convenait parfaitement jusqu'ici et entraînant une fois encore des frais et soucis financiers.

Symptômes les plus caractéristiques de la MLD :

La leucodystrophie métachromatique est un trouble héréditaire du métabolisme, provoqué par un déficit en arylsulfatase A.

Il existe plusieurs formes, la plus sévère entraînant une paralysie et une démence progressive entraînant la mort vers l'âge de 10 ans.

Dans la leucodystrophie métachromatique, le déficit enzymatique en arylsulfatase A, entraîne une accumulation de lipides métachromatiques dans la substance blanche du système nerveux central, les nerfs périphériques, les reins, la rate et les autres viscères ; l'accumulation dans le système nerveux provoque une démyélinisation périphérique. Il existe de nombreuses mutations ; l'âge de début et la vitesse de la progression varient selon les patients.

La **forme infantile** est caractérisée par une paralysie et une démence progressive, qui débutent habituellement entre un an ou deux de vie et de toute façon avant l'âge de 4 ans, aboutissant à la mort environ 5 ans après le début des symptômes. Les signes les plus typiques sont des chutes fréquentes, l'apparition d'une maladresse dans les gestes, une déambulation sur les orteils et une désorganisation du langage.

Les premiers signes sont neurologiques avec hypotonie et faiblesse musculaire.

Les signes les plus tardifs sont une impossibilité de se tenir debout, des troubles de la parole, une dégradation des fonctions intellectuelles une hypertonie musculaire, des douleurs des bras et des jambes, des crises d'épilepsies focales ou généralisées, des troubles de la vue et une diminution de l'audition.

Au stade terminal de la maladie, l'enfant est grabataire, présente une hypertonie généralisée, il est aveugle et nourri par sonde gastrique. En l'absence de traitement la durée de vie est de trois ans mais peut aller jusqu'à dix ans avec une prise en charge correcte.

La **forme juvénile** se manifeste entre 4 ans et 16 ans par des troubles de la marche, une atteinte intellectuelle et une neuropathie périphérique. Contrairement à la forme infantile, les réflexes ostéo-tendineux sont habituellement conservés.

Les premiers signes sont une diminution des résultats scolaires et des troubles du comportement : maladresse, trouble de l'équilibre, langage inarticulé, incontinence et comportement bizarre.

La progression est identique à la forme infantile tardive mais la durée de vie est comprise entre 10 ans et plus de 20 ans après le diagnostic.

Il existe aussi la **forme adulte**, avec parfois les signes neurologiques qui sont au premier plan avec faiblesse musculaire, des troubles de la coordination des mouvements, l'apparition d'une hypertonie musculaire, d'une incontinence ou de crise d'épilepsie. Une neuropathie périphérique est fréquente.

L'évolution de la maladie est variable avec des périodes de stabilité suivies de périodes d'aggravation. Elle peut durer de 20 à 30 ans.

Les signes terminaux comprennent une indifférence avec détérioration intellectuelle importante, une incontinence urinaire et fécale, une quadriparésie et une hypertonie généralisée et une perte totale de la vision.

Dans la forme infantile tardive, les enfants gardent leur conscience lorsqu'ils ont perdu toute motricité, la parole et même la vue,

S'ils ne sont pas stimulés, les enfants sombrent dans un état de prostration. Une prise en charge complète : orthophonie, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, intégration scolaire, permet de communiquer longtemps avec l'enfant.

La leucodystrophie métachromatique est une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomique récessif. Ainsi, pour un couple dont les membres sont tous les deux porteurs de la mutation, le risque d'avoir un enfant atteint (fille ou garçon) est de 25 % pour chaque grossesse.

On estime que cette maladie touche entre 1/45 000 enfants à la naissance.

Évolutive, la leucodystrophie métachromatique demande de toujours s'adapter, puisqu'elle est neurodégénérative. Et s'adapter n'est pas chose aisée.

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)



Les informations demandées ici sont importantes pour la Commission de la transparence car elle évalue les nouveaux produits comparativement aux options thérapeutiques déjà disponibles. Les avis en vue du remboursement comportent notamment une gradation du progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament au regard des traitements actuellement disponibles ou de la prise en charge habituelle. C'est ce que l'on appelle « l'Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR). L'ASMR comporte cinq niveaux allant de « absente » (ASMR V) à « majeure » (ASMR I).



Merci de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le produit évalué (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.).

Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc...).

Quels sont les traitements actuels utilisés dans l'indication mentionnée pour ce dossier ? Par exemple, médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Arrêter l'évolution de la maladie.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

Une prise à vie d'immunosuppresseurs pour éviter tout rejet de greffe.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

Aujourd'hui, le patient ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques doit prendre un traitement immunosuppresseur tout au long de sa vie. Les résultats obtenus avec ce traitement sont inconstants.

1.3. Le médicament évalué



Les catégories ci-dessous sont proposées à titre indicatif, elles peuvent être utilisées dans certaines questions. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients principaux qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- l'état de santé de la personne concernée, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave ;*
- la qualité de vie (notamment impact sur la fatigue intellectuelle ou physique, les activités de la vie quotidienne, la mobilité et les déplacements, la vie professionnelle ou les capacités de travail, la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale ou d'autres aspects à préciser. Dans le cadre de la pédiatrie, il pourrait s'agir notamment de la croissance, la scolarité, des activités ludiques et sportives ;*
- la qualité de vie de ses proches ;*
- l'usage de ce traitement ;*
- le parcours de santé et de vie du patient ;*
- autres : n'hésitez pas à ajouter tout autre élément que vous souhaitez.*

1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ? Merci de justifier votre réponse.

Le traitement est disponible pour les **enfants asymptomatiques, sans manifestation clinique** de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, présentant la **forme infantile tardive** (se manifestant avant 30 mois) ou **juvénile précoce** (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) (*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*).

Toutefois dans la liste « des médicaments ouverts à contribution (accès précoce ou accès au remboursement) ou en cours d'instruction » pour « l'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement ou d'une autorisation d'accès précoce », le traitement est indiqué chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie pour l'évaluation du renouvellement à l'accès précoce post-AMM du LIBMELDY. Or pour l'évaluation en vue d'un remboursement de droit commun, les indications sont étendues aux 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.

De plus, la FDA autorise l'utilisation de ce traitement également pour les patients avec une forme juvénile précoce, présentant des symptômes précoces.

Au "2024 WORLDSymposium", de Février 2024 à San Diego, en Californie, le Dr. Vera Gallo, pédiatre à l'institut de thérapie génique de San Raffaele Telethon a présenté des résultats encourageants concernant les patients atteints d'une forme juvénile tardive et ayant reçu le traitement.

Ainsi, ELA encourage l'élargissement de l'accès à ce traitement chez les patients atteints de forme juvénile précoce avec des symptômes précoces ainsi que les patients atteints de forme juvénile tardive.



Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement remplir la rubrique « Si vous avez une expérience... » ci-dessous (§ 1.3.2).

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, ne remplir que la rubrique « Si vous n'avez pas d'expérience... » (§ 1.3.3).

Vous pouvez laisser vide l'une ou l'autre de ces rubriques.

1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)

1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport aux traitements actuels ?



Exemples d'amélioration (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaire, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Ci-après des témoignages de familles touchées. En gras, les améliorations souhaitées et effectives.

➤ **Témoignage d'une famille ayant deux enfants avec une MLD, dont le deuxième enfant a reçu le traitement de thérapie génique LIBMELDY**

Famille : #1 ; ont deux filles : A. 3 ans et C. 1 an ½

Premier entretien du 15/02/2021

A. née septembre 2017, a développé les 1^{ers} symptômes à 1 an, a marché difficilement à 18 mois, tombait souvent, puis, suite à une grosse fièvre, fin février 2020, elle a perdu ses capacités en quelques semaines (début avril, ne bouge plus), et elle était très douloureuse. 1^{ère} IRM en août 2019 tout à fait normal - 2^{ème} IRM en avril 2020 : altération importante du cerveau.

C. née en juin 2019, a été diagnostiquée (analyse de sang) en mai 2020 et greffée à l'âge d'un an à Milan en juillet 2020. Elle n'avait aucun symptôme.

Comment la maladie a changé votre vie de famille (patient et parents) ?

- De peu à complètement : complètement
- Changement d'école, de travail (a bénéficié de don de RTT des collègues, 4 mois d'arrêt pour accompagner Coline à Milan), de domicile, de voiture : RAS
- Impact social et financier : Maintenus dans l'emploi (employeur compréhensif), RAS
- Changement de situation familiale, impact affectif et psychologique : RAS
- Fréquence des consultations médicales et paramédicales : tous les 2 à 3 jours, pour A. surtout

Quels sont les symptômes :

- Les plus caractéristiques de la MLD ? perte de la motricité, la marche puis la motricité fine, de manière extrêmement rapide... les crises de douleur
- Les plus impactants ? **les crises de douleur**
- Quelle est la vitesse de progression de la maladie ? quelques semaines
- Qu'est-ce que vous aimeriez obtenir le plus d'un traitement de la MLD ? **une vie plus simple**

La thérapie génique a-t-elle réussi pour votre enfant ?

- L'état de santé de votre enfant est-il : moins bon, identique, meilleur ? **Identique**
- La vie est devenue : plus difficile, différente mais toujours difficile, plus facile ? **plus facile**
- Qu'est-ce qui est mieux aujourd'hui ? **C. n'a plus l'épée de Damoclès au-dessus de la tête**
- Qu'est-ce qui est moins bien ? **néant**
- Referiez-vous le même choix de procéder à ce traitement avec ce que vous en savez aujourd'hui ?
OUI

Deuxième entretien du 10/06/2024

La thérapie génique a-t-elle réussi pour votre enfant ? **OUI**

- L'état de santé de votre enfant est-il : moins bon, identique, meilleur ? **Il est identique.** C. a grandi normalement. Les troubles de l'équilibre sont toujours présents mais ils sont compensés par des séances de kiné, du renforcement musculaire.
- La vie est devenue : plus difficile, différente mais toujours difficile, plus facile ? **Situation identique.** Les contraintes liées à la situation de C. sont celles de février 2021 (séances kiné 2 fois par semaine en libéral). Suivi annuel à Strasbourg 1 fois par an + 2 fois par an à Paris.
- Qu'est-ce qui est mieux aujourd'hui ? **Situation identique.**
- Qu'est-ce qui est moins bien ? **Situation identique.**
- Referiez-vous le même choix de procéder à ce traitement avec ce que vous en savez aujourd'hui ?
OUI

A. est décédée des suites de la leucodystrophie métachromatique en août 2024 à l'âge de 6 ans.

- Témoignage d'une famille ayant trois enfants, dont un décédé suite à une MLD, et dont le troisième enfant a reçu le traitement de thérapie génique LIBMELDY

Famille : #2 ; ont 3 garçons

Premier entretien du 15/02/2021

L. né en décembre 2012. Aîné de la fratrie.

N. né en juin 2015, décédé en juillet 2019. Dégradation rapide (quelques mois). A partir de 18 mois, problèmes de vision, tremblements, à 2 ans, infection pulmonaire avec comme conséquences, perte du langage, de la position assise, à 2 ans ½, il a perdu tout le reste en une journée suite à une grippe.

A. né février 2017, a reçu une thérapie génique à Milan en mars 2018, à l'âge de 1 an. Il présentait un léger ralentissement à l'examen EMG et quelques petites lésions cérébrales.

Depuis la thérapie génique, séquelles motrices, mais il « croque la vie », il va à l'école avec une AVS à temps plein

Son état est bien meilleur que celui de N. au même âge. La prise en charge reste importante : 3 séances de kiné, 1 de motricité, 1 psychomotricité/semaine... Le suivi se fait à l'Hôpital de Milan tous les 6 mois durant 8 ans.

Comment la maladie a changé votre vie de famille (patient et parents) ?

- De peu à complètement : Complètement. La famille vit au rythme de la maladie des deux petits malades
- Changement d'école, de travail, de domicile, de voiture : Ils ont pu réduire l'activité professionnelle durant les hospitalisations. Collègues (don de congés) et employeurs très aidants
- Impact social et financier : RAS
- Fréquence des consultations médicales et paramédicales importante, pas de changement après la greffe

Quels sont les symptômes :

- Les plus caractéristiques de la MLD ? dégradations motrices et sensorielles
- Les plus impactants ? les pertes sensorielles qui coupent l'enfant de la relation avec ses proches
- Quelle est la vitesse de progression de la maladie ? extrêmement rapide. Quelques mois
- Qu'est-ce que vous aimeriez obtenir le plus d'un traitement de la MLD ? On n'a aucune certitude sur l'évolution de A., même après la greffe. On aimerait qu'il n'ait plus d'épée de Damoclès au-dessus de la tête.

La thérapie génique a-t-elle réussi pour votre enfant ?

- L'état de santé de votre enfant est-il : moins bon, identique, meilleur ? **meilleur**

- La vie est devenue : plus difficile, différente mais toujours difficile, plus facile ? **plus facile**
- Qu'est-ce qui est mieux aujourd'hui ? **il est heureux de vivre**
- Qu'est-ce qui est moins bien ? **la lourdeur de la prise en charge**
- Referiez-vous le même choix de procéder à ce traitement avec ce que vous en savez aujourd'hui ?
OUI

Deuxième entretien du 11/06/2024

La thérapie génique a-t-elle réussi pour votre enfant ?

Oui ! A. a aujourd'hui 7 ans et vit une vie de petit garçon de son âge : il va à l'école, fait du basket en club et fait du solfège. Il sourit et mange la vie à pleines dents !

- L'état de santé de votre enfant est-il : moins bon, identique, meilleur ?

Quand A. a eu la thérapie génique, il était encore dans la phase présymptomatique mais c'était limite... il a des séquelles d'avant thérapie et celles-ci sont de plus en plus visibles au fur et à mesure qu'il grandit. **Mais son état de santé reste stable aujourd'hui.**

Il a certes de nombreuses prises en charge mais il va bien ! Son état de santé est bien meilleur qu'il n'aurait dû l'être. A ce même âge son frère malade avait déjà gagné ses ailes d'ange depuis 3 ans...

- La vie est devenue : plus difficile, différente mais toujours difficile, plus facile ?

La vie n'est pas forcément plus facile avec un enfant traité par thérapie génique. A. a beaucoup de prises en charge, de rendez-vous médicaux, de suivis. Cela est lourd pour lui mais aussi pour nous, parents.

Mais la vie est bien différente de celle qu'elle aurait dû être sans traitement. Nous avons malheureusement connu les 2 versions. A. a l'immense chance de ne pas souffrir de douleurs neuropathiques, nous ne sommes pas avec lui dans un accompagnement palliatif, son pronostic vital n'est pas engagé et ça, ça change tout !

- Qu'est-ce qui est mieux aujourd'hui ? **Savoir que notre enfant a une grave maladie mais que celle-ci ne progresse plus. Qu'il ne souffre pas de douleurs neuropathiques. De pouvoir croire en l'avenir pour lui.** De le voir continuer de s'épanouir et grandir chaque jour

- Qu'est-ce qui est moins bien ? **La lourdeur des multiples suivis d'Augustin**

- Referiez-vous le même choix de procéder à ce traitement avec ce que vous en savez aujourd'hui ?

Bien sûr que oui. La thérapie génique a sauvé notre enfant, c'est un merveilleux cadeau que la vie nous a offert.

1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Quels sont les principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation



Exemples d'attentes (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaires, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport aux traitements actuels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

Quelles sont les principales craintes concernant ce médicament, notamment par rapport aux traitements actuels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)



Cette partie concerne uniquement les demandes d'autorisation d'accès précoce

Si votre contribution concerne un avis en vue du remboursement, merci de passer directement à la partie C « Synthèse ».



La décision d'autoriser ou non l'accès précoce prise par la HAS repose réglementairement sur quatre critères :

- 1. le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie traitée par le médicament pour lequel la demande d'autorisation précoce est faite.*
- 2. l'absence de traitement approprié disponible.*
- 3. le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*
- 4. l'impossibilité de différer le traitement.*

C'est pourquoi nous vous invitons dans cette rubrique à vous positionner sur ces questions.



Vous pouvez utiliser les champs « autres » d'une manière libre pour vous exprimer.

2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

La majorité des patients atteints de MLD ont des symptômes précoces. Il existe différentes formes de MLD. Toutes avec des symptômes invalidants et une espérance de vie réduite :

MLD infantile tardive : cette forme affecte les bébés âgés de moins de 30 mois. Due à des variants bialléliques, les patients ont une perte complète de la fonction de la protéine ARSA. Dans les mois qui suivent l'apparition des premiers symptômes, les patients souffrent d'une progression rapide et prévisible de la maladie vers un handicap sévère et un éventuel décès prématuré. Les patients peuvent présenter un retard ou une stagnation, en particulier à l'âge de la marche indépendante. Une fois les symptômes apparus, souvent sous la forme d'une anomalie de la marche, il y a invariablement une régression psychomotrice rapide et une perte des compétences motrices, linguistiques et cognitives précédemment acquises. Les patients atteints de MLD infantile tardive présentent un déclin plus rapide de la fonction motrice globale au fil du temps que les patients atteints de MLD juvénile. Les symptômes typiques sont une faiblesse, une hypotonie, des maladroitness, des chutes fréquentes, une marche sur les orteils et une dysarthrie. Les capacités linguistiques, cognitives, motrices et fines régressent au fur et à mesure que la maladie progresse. Les signes plus tardifs sont une spasticité, des douleurs, des crises d'épilepsie et des troubles de la vision et de l'audition. Au stade final, les enfants présentent un état grabataire avec tétraparésie spastique, absence de mouvements volontaires, perte de communication, cécité, troubles de déglutition, complications orthopédiques.

MLD juvénile précoce : cette forme affecte les enfants âgés de 30 mois à 6 ans. Les patients présentent une activité résiduelle de la protéine ARSA. Ils peuvent développer une dégradation comportementale et cognitive en même temps, ou légèrement plus tôt que l'invariable altération de la fonction motrice qui constitue le symptôme initial.

MLD juvénile tardif : cette forme affecte les enfants âgés de 6 à 16 ans. Les patients présentent une forte activité résiduelle de la protéine ARSA. Cette forme se manifeste souvent par des troubles comportementaux, suivies d'une baisse des performances scolaires, d'une régression du langage, de troubles de la marche, d'une ataxie, d'une polyneuropathie et de crises d'épilepsie. La plupart des patients meurent avant l'âge de 20 ans, mais la survie est variable.

MLD adulte : cette forme se déclare après l'âge de 16 ans. Les premiers symptômes chez l'adulte, sont le plus souvent des altérations cognitives, des troubles comportementaux ou des problèmes psychiatriques (syndrome frontal, atteinte psychotique atypique avec hallucinations, labilité émotionnelle, démence), puis plus tardivement une dégradation motrice (centrale +/- périphérique sur neuropathie), une épilepsie. Les prestataires de soins de santé diagnostiquent souvent à tort la MLD de l'adulte comme un trouble bipolaire et/ou une démence.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?

La greffe de cellules souches hématopoïétiques a été utilisée dans le traitement de la MLD au cours des trois dernières décennies. Les résultats à long terme montrent que les personnes atteintes de la maladie à un âge avancé ou à l'âge adulte voient un bénéfice si elles sont transplantées pendant les stades présymptomatiques ou symptomatiques précoces de la maladie. Cependant, il n'existe pas de consensus concernant la temporalité à laquelle le traitement doit être administré (le plus tôt possible ou lors de l'apparition de signes infracliniques de la maladie). Néanmoins, la greffe de cellules souches hématopoïétiques révèle une amélioration de la survie et une stabilisation des fonctions cognitives et motrices par rapport aux patients atteints de MLD non traités. Toutefois, des incertitudes subsistent quant aux résultats à long terme de la greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de MLD juvénile tardive et les données sur la MLD adulte sont rares.

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?



Cette question porte sur le caractère innovant de l'usage du produit pour lequel la demande d'autorisation d'accès précoce est demandée.

Le caractère innovant du produit dans l'indication demandée repose notamment² sur deux points :

- l'apport d'un changement substantiel en matière d'efficacité y compris sur la qualité de vie, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins ;*
- la couverture d'un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : usage adapté pour les enfants).*

Les données issues de l'essai clinique (phase 1/2) évaluant l'arsa-cel, provenant de 29 patients pédiatriques atteints de LDM présymptomatiques ou symptomatiques précoces, montrent que la survie sans déficience motrice sévère est stable chez la plupart des patients traités. De plus à l'âge de 4-5 ans, environ 92% des patients traités présentant une forme infantile tardive n'ont pas expérimenté d'évènement grave, contre 0% des patients de la cohorte de l'histoire naturelle de la maladie. A 8 ans, environ 80% des patients traités présentant une forme juvénile précoce présymptomatiques et 63% des patients traités présentant une forme juvénile précoce avec des symptômes précoces n'ont expérimenté d'évènement grave, contre 36% des patients de la cohorte de l'histoire naturelle de la maladie. Enfin, 88% des patients traités présentant une forme infantile tardive ont maintenu une fonction motrice globale peu dégradée. Les QI de performance et verbaux sont restés dans la fourchette normale tout au long du suivi chez la plupart des patients traités.

² Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document : [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS](#)

2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé



Il est essentiel pendant l'accès précoce d'observer avec attention l'utilisation et les effets du médicament pour mieux le connaître et évaluer son efficacité et ses effets indésirables en « vie réelle ».

Les données relatives à l'utilisation et aux effets du médicament sont collectées auprès des patients de deux façons :

- *par le médecin durant les consultations : le médecin prescripteur de ce médicament posera des questions aux patients sur l'état dans lequel ils se sentent avec le traitement ;*
- *par les patients eux-mêmes entre les consultations : les patients (et/ou leurs proches dans certains cas) recevront un ou plusieurs questionnaires en ligne ou sous format papier afin de recueillir eux-mêmes des données de santé et plus particulièrement de qualité de vie. Ces questionnaires de qualité de vie doivent être remplis par les patients eux-mêmes, sans interprétation du médecin ou de tierces personnes.*

La façon dont cette surveillance et cette collecte de données sont organisées est décrite en détail dans un document spécifique nommé « Protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données », ou : PUT-RD.

Nous vous invitons à nous donner votre avis sur les données ou informations qu'il serait pertinent de recueillir du point de vue des patients et/ou des aidants.



Dans cette rubrique, nous vous demandons d'exprimer les types de données ainsi que la façon de les recueillir qui sont les plus pertinentes de votre point de vue. Il n'est pas utile de mentionner les données purement médicales telles que les paramètres biologiques.

2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quels sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Les symptômes potentiellement intéressants à évaluer sont le niveau et la fréquence des crises de douleur, la fréquence des crises d'épilepsie, le niveau de spasticité.

Les patients sont âgés de moins de 6 ans, ce qui rend difficile le recueil direct d'information. Toutefois, le niveau de douleur est un des symptômes que les jeunes patients peuvent directement évaluer grâce à des échelles spécifiques et adaptées.

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Les parents et l'entourage de l'enfant, qui sont quotidiennement au contact du patient sont à même de recueillir différentes informations comme les fréquences des crises.

Pour résumer, les éléments complémentaires pouvant être recueillis par le patient ou son entourage :

- La douleur ressentie par le patient au domicile ou au centre d'accueil de l'enfant
- La fréquence des douleurs ressenties par le patient et observées par les proches au domicile (ou par les centres d'accueil de l'enfant)
- La fréquence des crises d'épilepsies subies par le patient et observées par les proches au domicile (ou par les centres d'accueil de l'enfant)
- La spasticité subie par le patient et observée par les proches au domicile (ou par les centres d'accueil de l'enfant)

2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données



La soumission d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données » (PUT-RD) est une obligation légale pour le laboratoire pharmaceutique qui soumet une demande d'accès précoce. Ces données d'utilisation vont renforcer les connaissances sur le médicament en pratique clinique habituelle.

Le PUT-RD a notamment pour vocation la collecte de données et la surveillance des patients ; il doit mentionner ce qui sera collecté à cette fin³.

³ Également appelées « variables d'intérêt »



Le PUT-RD n'est pas publié sur notre site. La HAS peut décider de le transmettre tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients constitués en personne morale.

Si vous souhaitez consulter ce document pour le commenter dans cette rubrique, merci de nous adresser un mail de demande à contact.contribution@has-sante.fr. La consultation du document est soumise à la signature d'un engagement de confidentialité, et ne sera approuvée que pour les associations constituées en entité morale. La transmission du document se fait en général sous 72h.

Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

☒ Oui

☐ Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Dans la « Fiche de suivi de traitement », les données collectées sont très limitées et seules les fonctions motrices sont évaluées.

La MLD conduisant à la fois à des troubles moteurs et cognitifs, le suivi des fonctions cognitives serait également approprié dans la « Fiche de suivi de traitement ».

Sur des thérapies géniques similaires, des cas d'hémopathie maligne ont été reportés 1 ou 2 ans après traitement, voire 7,5 ans après traitement (voir le memo de la revue clinique du SKYZONA approuvée par la FDA). Ainsi un suivi hématologique des patients ayant reçu ce traitement devrait être assuré dans la « Fiche de suivi de traitement ».

Le questionnaire sur la qualité de vie des patients n'est pas fourni dans le PUT-RD. Il serait intéressant de le trouver en annexe du document pour savoir quelle donnée de la qualité de vie des patients sont collectées.

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition



La Commission de la transparence peut décider d'auditionner une ou des associations ou groupes d'utilisateurs lors de l'examen de la demande.

Vous pouvez ici manifester votre intérêt pour une telle audition (en plus de cette contribution écrite).

ATTENTION : Les auditions devant la commission de la transparence sont ordinairement accordées dans le cadre des autorisations d'accès précoce ; elles sont exceptionnelles dans le cadre du remboursement.

Souhaitez-vous être auditionné ?

☒ Oui

☐ Non

Si oui, quelles sont les coordonnées de la personne référente ?

Nom – Prénom : ALBA Guy

Adresse mail : guy.alba@ela-asso.com

Téléphone : 06 08 05 58 21

Pour quelles raisons ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse



Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...
- Les thérapeutiques actuellement disponibles sont (in) adéquates parce que ...
- Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que ...
- Les besoins thérapeutiques non couverts les plus importants sont ...

Cette liste n'est bien entendue pas limitative.

La leucodystrophie métachromatique (MLD) est une maladie génétique rare et orpheline.

L'annonce du diagnostic est un « tsunami » pour les familles. La maladie évolue rapidement et conduit au décès des enfants. La maladie est poly-handicapante (symptômes moteurs et cognitifs) et évolutive, à évolution rapide. Il n'y a pas de traitement médical autorisé aujourd'hui, seuls des traitements symptomatiques peuvent être proposés. Des traitements peuvent être proposés dans le cadre d'essais cliniques. Il y a un véritable chamboulement de la vie de la famille toute entière.

L'attente d'un traitement est immense pour les familles.

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques



Si vous souhaitez compléter les informations que vous jugez utiles pour la Commission de la transparence, merci d'utiliser cette partie de façon libre.

L'association ELA en France est membre d'ELA International, GEIE qui finance la recherche contre les leucodystrophies dans le monde. ELA International GEIE est en contact avec la compagnie Orchard, le propriétaire de LIBMELDY qui fait l'objet de cette évaluation. Concrètement, Orchard tient ELA International informée de la progression de leurs travaux sur la leucodystrophie métachromatique (MLD). ELA International et Orchard ont travaillé en collaboration pour la réalisation d'une étude sur l'impact de la MLD auprès de familles françaises, utilisant la plateforme Leuconnect développée par ELA International. Leuconnect est une cohorte virtuelle internationale de patients et de familles concernés par les leucodystrophies. ELA International a reçu une subvention d'Orchard en 2020 (10 000€). Les personnels de l'association ELA France impliqués dans la contribution de l'association ELA (l'assistante sociale et la psychologue) n'ont pas été en contact avec Orchard et leur témoignage a été préparé en tout indépendance.

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire



Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, appels téléphonique, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).

Selon quelles méthodes avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles ?

Recherches bibliographiques dans la littérature scientifique et site web des institutions publiques engagées dans la lutte contre la MLD notamment.

Selon quelles méthodes avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement ?

Le témoignage de deux familles de l'association concernées par une MLD, et dont au moins 1 enfant a reçu le traitement, a été collecté par téléphone par le président d'honneur de l'association pour le premier entretien (2021), sur la base d'un questionnaire court. Les réponses au deuxième entretien (2024) a été recueilli par la responsable du pôle Familles par téléphone et par email, suivant la famille. La responsable du pôle Recherche a rédigé un article sur la maladie (décembre 2016) et a rassemblé les éléments du questionnaire.

Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ?

Une assistante sociale accompagnant les familles de l'association a résumé ses connaissances de l'impact de la maladie sur le quotidien, notamment sur les aspects sociaux et financiers. Une psychologue, qui accompagne les familles de l'association depuis plus de 20 ans, a témoigné de l'impact de la maladie : ce qu'elle est et ses conséquences sur les familles.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ?

L'association n'a pas reçu d'aide extérieure pour la rédaction de ce dossier

Pouvez-vous nous donner une estimation du temps qui a été nécessaire pour rédiger cette contribution ?

Avez-vous rencontré des difficultés pour remplir ce questionnaire, et si oui, lesquelles ?

Remerciements

Nous vous remercions vivement pour votre apport et votre temps passé. Nous les savons importants. Votre contribution sera prise en compte par la Commission de la transparence. Elle sera distribuée à tous les membres de cette dernière au même titre que les autres pièces du dossier, et fera l'objet d'une présentation orale par les membres des commissions nommés en qualité de membres adhérents d'une association d'usagers avant les délibérations.

Conception du questionnaire

Ce questionnaire a été construit en collaboration avec des représentants associatifs via un groupe de travail dédié. Pour plus d'information, [cliquez ici](#).

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

