

Décision n° 2024.0237/DC/SEM du 12 septembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité **LIBMELDY** (atidarsagène autotemcel)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 septembre 2024.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **LIBMELDY** (atidarsagène autotemcel) ;
Vu les décisions de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n° 2022.0351 du 13 octobre 2022 et n° 2023.0356 du 27 septembre 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE, reçue le 26 juin 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 5 juillet 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 5 juillet 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 4 septembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, renouvelée le 13 octobre 2022 et le 27 septembre 2023 à la spécialité **LIBMELDY (atidarsagène autotemcel)** 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

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 12 septembre 2024.

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
précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 4 septembre 2024

- Adolescent / Enfant / Nourrisson
- Secteur : Hôpital

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 bi-alléliques du gène de l'aryl-sulfatase 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	5
3. Synthèse des données	6
3.1 Nouvelles données cliniques	6
3.1.1 Données d'efficacité	7
3.1.2 Données de tolérance	18
3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	19
3.3 Modification du parcours de soins	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	22
5.2 Absence de traitement approprié	23
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	23
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	23
5.5 Recommandations	23
6. Annexes	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
Précisions	<p>Il s'agit de la troisième demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.</p> <p>En parallèle, la seconde demande d'inscription de la spécialité LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités est en cours d'évaluation par la Commission. La précédente demande d'inscription a été examinée par la Commission qui a rendu un avis en date du 21 avril 2021 (cf. conclusions ci-dessous « Rappel des évaluations précédentes »).</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « LIBMELDY est 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie, – 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. »
DCI (code ATC)	Atidarsagène autotemcel (A16AB21)
Présentations concernées	<p>LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 795 2 1)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PharmaBlue (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 17/12/2020</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : Sans objet</p> <p>Plan de Gestion des Risques</p> <p>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).</p>
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie (PRS) • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statuts particuliers <ul style="list-style-type: none"> • Médicament orphelin (13/04/2007) • Accès précoce post-AMM (26/10/2021)
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est destiné à un usage autologue et ne doit être administré qu'une seule fois.</p> <p>La dose de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) à administrer est déterminée en fonction du poids du patient au moment de la perfusion.</p>

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
	<p>Le traitement consiste en une seule dose pour perfusion contenant une dispersion de cellules CD34+ viables dans une ou plusieurs poches.</p> <p>La dose minimale recommandée de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est de 3×10^6 cellules CD34+ par kg de poids corporel. Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 30×10^6 cellules CD34+ par kg ont été administrées.</p> <p>Le volume maximal de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) à administrer doit être inférieur à 20 % du volume plasmatique estimé du patient.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP »</p>
Classe pharmacothérapeutique	LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est un produit contenant une population enrichie en cellules CD34+ autologues génétiquement modifiées qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites ex vivo au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant le gène de l'arylsulfatase A (ARSA) humaine.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est actuellement pris en charge dans les pays suivants dans la population de l'AMM : Allemagne, Belgique, Finlande, Irlande, Islande, Italie, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède. Son évaluation est en cours au Danemark, en Espagne et en Suisse.</p> <p>La spécialité a également obtenu son AMM aux Etats-Unis (spécialité LENMELDY) le 18 mars 2024 dans l'indication suivante : « indicated for the treatment of children with pre-symptomatic late infantile, pre-symptomatic early juvenile or early symptomatic early juvenile metachromatic leukodystrophy (MLD) ».</p>
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) lors d'une première demande d'inscription dans l'indication AMM concernée et lui a octroyé (avis du 21/04/2021¹) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) uniquement chez les enfants asymptomatiques sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique. – et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres enfants du périmètre de l'AMM correspondant aux enfants symptomatiques présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif, atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique.

¹ 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 29/08/2024]

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 26/10/2021 ² dans le périmètre de remboursement défini par la CT (cf. <i>supra</i>) : « 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 infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie ». Elle a été renouvelée par la HAS en date du 13 octobre 2022 ³ et du 23 septembre 2023 ⁴ dans l'indication concernée. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date de l'avis : 4 septembre 2024. – Contribution de parties prenantes : Oui (contribution écrite/audition pour l'association Association Européenne contre les Leucodystrophies ELA-France et contribution écrite pour l'association Vaincre les Maladies Lyssomales) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

A ce jour, aucun médicament curatif indiqué dans le traitement de la LDM n'est disponible.

La stratégie thérapeutique repose sur une prise en charge à visée symptomatique avec notamment une stimulation intellectuelle pour tenter de minimiser le déclin cognitif, la prise en charge médicamenteuse des crises épileptiques et des contractures musculaires, un traitement des complications orthopédiques, une installation correcte, de l'orthophonie et de l'ergothérapie, un apport nutritionnel par sonde nasogastrique ou de gastrostomie, et les soins d'accompagnement de fin de vie^{5,6}.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique est une alternative actuellement disponible afin de corriger le déficit enzymatique. Le consensus sur son usage n'est cependant à ce jour pas établi. L'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)⁷ cite la GCSH allogénique comme option thérapeutique généralement réservée aux formes atténuées de la LDM correspondant aux formes juvéniles et adultes et diagnostiquées⁶. Les résultats actuels sur l'efficacité de la GCSH allogénique chez les patients atteints de forme juvénile sont cependant hétérogènes et ont

² Décision n° 2021.0228/DC/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_3295371/fr/decision-n-2021-0228/dc/sem-du-26-octobre-2021-de-la-presidente-de-la-haute-autorite-de-sante-prise-au-nom-du-college-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-libmeldy [accédé le 29/08/2024]

³ 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 29/08/2024]

⁴ 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. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3466391/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 29/08/2024]

⁵ Gomez-Ospina N, Adam PM, Ardinger HH et al. Arylsulfatase A Deficiency. GeneReviews [Internet] May 30, 2006. [mise à jour le 30 avril 2020]

⁶ Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al. The EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019

⁷ L'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) est une société savante européenne qui promeut toutes les activités visant à améliorer la greffe de cellules souches ou la thérapie cellulaire.

portés sur de faibles cohortes de patients ou des études de cas⁸. Il a été rapporté que la greffe aurait davantage d'impact lors d'une administration précoce en tout début de l'évolution de la maladie plutôt qu'à un stade avancé⁹.

La greffe allogénique est en revanche inefficace pour prévenir la progression de la maladie dans les formes agressives de type infantile tardive ou les formes précoces avec symptômes neurologiques manifestes compte-tenu de la progression rapide de la maladie à ces stades, incompatible avec le délai de remplacement très progressif des cellules microgliales et macrophages du système nerveux associé au délai de la reconstitution centrale de l'activité ARSA suite à la greffe^{6,8,9}.

La greffe allogénique est par ailleurs associée à des risques de complications graves, telles que le rejet de greffe, la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) ou des complications découlant des régimes de conditionnement.

Au regard de l'ensemble de ces éléments et selon avis d'expert, la greffe allogénique ne peut être retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans les populations concernées par la demande de renouvellement de l'accès précoce à savoir chez les enfants atteints de forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie.

Il n'existe par conséquent pas de traitement approprié dans l'indication considérée par la demande de renouvellement de l'accès précoce.

3. Synthèse des données

3.1 Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a présenté les données actualisées des études ayant été déjà évaluées par la CT dans ses précédents avis (avis CT des 21 avril 2021¹, 21 octobre 2021¹⁰, 13 octobre 2022¹¹ et 27 septembre 2023¹²) à l'appui de cette troisième demande de renouvellement d'accès précoce :

- les résultats actualisés (efficacité et tolérance) de l'étude 201222, correspondant à la 3^{ème} analyse intermédiaire en date du 4 mars 2022 ; pour rappel, il s'agissait d'une étude de phase I/II, prospective, non randomisée, en ouvert, de supériorité, comparative *versus* une cohorte historique, monocentrique ayant inclus 20 enfants ayant reçu LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dont 9 avec une forme infantile tardive présymptomatique et 11 avec une forme juvénile précoce présymptomatique ou paucisymptomatique ; **à cette date d'analyse intermédiaire** :
 - **la durée médiane de suivi post-traitement des enfants de l'étude 201222 était de 9,5 ans** (min-max : 6,5 ; 11,0) **dans le groupe de forme infantile tardive (n=9) et 7,5 ans** (min-max : 0,6 ; 10,6) **dans le groupe de forme juvénile précoce (n=11)**
 - **et l'effectif de la cohorte historique comparative a été augmenté à douze enfants supplémentaires soit un total de 43 enfants non traités dont 41 inclus dans la population d'analyse appariée**
- Les résultats de cette analyse intermédiaire sont présentés ci-dessous en rubrique 3.1.1.1.

⁸ Biffi A, Lucchini G, Rovelli A, et al. Metachromatic leukodystrophy: an overview of current and prospective treatments. Bone Marrow Transplant 2008;42(Suppl. 2):S2e6

⁹ Groeschel S., Kühl J-S, Bley E A et al. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. JAMA Neurol. 2016 ;73:1133-40.

¹⁰ Avis de la Commission du 21 octobre 2021. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295376/fr/libmeldy-2-10-x-106-cel-lules/ml-dispersion-pour-perfusion-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 29/08/2024]

¹¹ Avis de la Commission du 13 octobre 2022. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3379875/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 29/08/2024]

¹² Avis de la Commission du 27 septembre 2023. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3466391/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 29/08/2024]

- les données actualisées (efficacité et tolérance) des 2 programmes d'accès compassionnels (CUP 207394 et CUP 206258) et du programme d'exemption hospitalière (205029) à la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022 ; à **cette date d'analyse, aucun nouveau patient n'a été inclus** et le suivi médian était respectivement de **5,0 ans (min- max :4,5 – 6,1 ans) pour les 7 enfants avec forme infantile tardive asymptomatique, de 1,14 ans pour l'enfant avec forme juvénile précoce asymptomatique et de 8,7 ans pour l'enfant avec forme juvénile précoce paucisymptomatique** ; les résultats actualisés (analyse intermédiaire « nouvelles données » du 4 mars 2022) sont présentés en rubrique 3.1.1.2.
- les données de tolérance actualisées issues du suivi de pharmacovigilance.

3.1.1 Données d'efficacité

3.1.1.1 Etude 201222, phase I/II de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche comparative versus cohorte historique – analyse intermédiaire du 4 mars 2022

Effectifs

– Etude 201222

Au total, 22 enfants ont été sélectionnés parmi lesquels 21 inclus dans l'étude (un enfant a retiré son consentement) et 20 ayant reçu le traitement (un enfant n'a pas reçu le traitement en étant exclu de l'étude par l'investigateur car présentant une forme de LDM juvénile précoce avec progression rapide de la maladie)¹³.

Parmi les 20 enfants traités, 9 enfants (45 %) avaient une forme infantile tardive de la LDM et 10 enfants (50 %) avaient une forme juvénile précoce de la LDM selon les critères définis par le protocole. Un enfant a initialement été classé dans la forme infantile tardive présymptomatique, mais des informations ultérieures ont suggéré que lui et son frère aîné étaient atteints d'une forme clinique de gravité intermédiaire entre les 2 formes (infantile tardive et juvénile précoce). Pour l'analyse des données, ce patient a finalement été inclus dans le sous-groupe juvénile précoce. Le nombre total d'enfants avec forme juvénile précoce de la LDM a ainsi été porté à 11 (55 %).

A la date d'analyse du 4 mars 2022 (analyse intermédiaire – nouvelles données), aucun nouveau patient n'a été inclus. La durée médiane de suivi post-traitement était de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0) dans le groupe de forme infantile tardive (n=9) et 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6) dans le groupe de forme juvénile précoce (n=11). Aucun nouveau décès n'a été rapporté. Tous les enfants en vie (n=18) avaient au moins 6,5 ans de suivi post-traitement dont 5 enfants (2 formes infantiles tardives et 3 formes juvéniles précoces) ayant entre 8 et 10 ans de suivi et 5 enfants (4 formes infantiles tardives et 1 forme juvénile précoce) ayant ≥ 10 ans de suivi. L'âge médian au dernier contact ou au décès était de 10,8 ans (min.-max. : 6,5 - 11,0 ans) dans le groupe de forme infantile tardive et de 12,5 ans (min.-max. : 6,6 - 19,1 ans) dans le groupe de forme juvénile précoce.

– Cohorte historique « Histoire naturelle » (HN)

A la date d'analyse du 4 mars 2022 (analyse intermédiaire – nouvelles données), douze enfants supplémentaires ont été inclus (cut-off au 01/11/2021) soit un total de 43 enfants non traités ; parmi ceux-ci 41 enfants ont été inclus dans la population d'analyse appariée dont 26 (63 %) avec une forme infantile tardive de la LDM et 15 (37 %) avec une forme juvénile précoce de la LDM. **La durée médiane de suivi des enfants depuis le début des symptômes était de 4,9 ans**

¹³ A noter que la taille d'échantillon a été augmentée suite à un amendement passant de 8 patients (protocole version 1 en 2009,) à 20 patients (version 8 en 2014).

(min-max : 0,4 ; 19,3) dans le groupe de forme infantile tardive (n=28) et 6,1 ans (min-max : 2,6 ; 21,1) dans le groupe de forme juvénile précoce (n=15). L'âge médian au dernier contact ou au décès était de 6,2 ans (min-max. : 2,7 – 20,4 ans) dans le groupe de forme infantile tardive (n=28) et de 10,3 ans (min-max. : 5,6 – 25,3 ans) dans le groupe de forme juvénile précoce (n=15). Les principales causes d'arrêt de l'étude ont été : le décès (18 enfants dans le groupe de forme infantile tardive et 3 enfants dans le groupe de forme juvénile précoce), la perte de vue (3 enfants et 2 enfants respectivement dans chaque groupe) et les déviations au protocole (1 enfant dans chaque groupe respectivement).

Tableau 1. Durées de suivi et causes d'arrêt de l'étude des enfants de l'étude 201222 (population ITT) et de la cohorte historique HN (tous patients).

	Etude 201222				Cohorte historique HN			
	Analyse intermédiaire (30/03/2018, N=21)		Analyse intermédiaire (04/03/2022, N=21)		Analyse intermédiaire (30/03/2018, N=31)		Analyse intermédiaire (04/03/2022, N=43)	
	Forme infantile tardive (N=9)	Forme juvénile précoce (N=12)	Forme infantile tardive (N=9)	Forme juvénile précoce (N=12)	Forme infantile tardive (N=19)	Forme juvénile précoce (N=12)	Forme infantile tardive (N=28)	Forme juvénile précoce (N=15)
Patients ayant reçu le traitement, n								
Oui	9	11	9	11	NA	NA	NA	NA
Non	0	1	0	1	NA	NA	NA	NA
Durée de suivi (années)*								
Moyenne(ET)	5,4 (1,7)	3,5 (1,7)	NA	NA	6,8 (4,1)	8,6 (5,4)	6,3(4,4)	8,3(6,0)
Médiane (min-max)	5,5 (3,0-7,5)	3,5 (0,6-6,6)	9,5 (6,5-11,0)	7,5 (0,6- 10,6)	4,5 (1,8-4,2)	6,8 (2,5-16,1)	4,9 (0,4-19,3)	6,1 (2,6-21,1)
Principales causes d'arrêt de l'étude, n (%)								
Décès	0	2 (16,7)	0	2 (16,7)	12 (63,2)	3 (25,0)	18 (64,2)	3 (20,0)
Perte de vue	0	0	0	0	3 (15,8)	2 (16,7)	3 (10,7)	2(13,3)
Déviations au protocole	0	0	0	0	1 (5,3)	1 (8,3)	1 (3,5)	1 (6,7)
Décision du praticien	0	1 (8,3)	0	1 (8,3)	0	0	0	0

* la durée de suivi était considérée comme :

- étude 201222 : le délai entre l'administration du traitement et la dernière visite de suivi complétée pour le patient.

- étude HN :

- analyse intermédiaire du 30/03/2018 : le délai entre les premières évaluations et la dernière visite et incluait le suivi à la fois rétrospectif et prospectif.

- analyse intermédiaire du 04/03/2022 : la durée de suivi depuis le début des symptômes

Les populations d'analyses sont détaillées dans le

Tableau 2.

Tableau 2. Populations d'analyse des enfants de l'étude 201222 et de la cohorte historique HN (tous patients).

	Etude 201222 (N=21)		Cohorte historique HN			
	Analyses intermédiaires (30/03/2018 et 04/03/2022)		Analyse intermédiaire (30/03/2018. N=31)		Analyse intermédiaire (04/03/2022, N=43)	
	Forme infantile tardive	Forme juvénile précoce	Forme infantile tardive	Forme juvénile précoce	Forme infantile tardive	Forme juvénile précoce
Population regroupant tous les patients, n (n/N %)	9 (43)	12 (57)	19 (61)	12 (39)	28 (65)	15 (35)
Population ITT, n (n/N %) *	9 (43)	11(52)	NA	NA	NA	NA
Dont traitement de conditionnement						
- sub-myéloablatif	6 (29)	3 (14)				
- myéloablatif	3 (14)	8 (38)				
Population d'analyse appariée, n (n/N %)	9 (43)	11 (52)	17 (55)	12 (39)	26 (60)	15 (35)
Population d'analyse des frères et sœurs appariée, n (n/N %)	7 (33)	4 (19)	6 (19)	4 (13)	6 (14)	4 (9)
Population de tolérance, n (n/N %)	9 (43)	11 (52)	0	0	0	0

*Un enfant a été sorti de l'étude par l'investigateur lors de la visite d'inclusion (avant de recevoir LIBMELDY en raison de la progression rapide de la maladie.

Population de l'étude

Les caractéristiques à l'inclusion des enfants de l'étude 201222 et de la cohorte historique correspondant respectivement à la population ITT et à l'ensemble des enfants à la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022 (respectivement 21 et 43 enfants) sont détaillées ci-dessous et présentées dans le Tableau 3.

– Etude 201222

Au total, parmi la population incluse (n=21), 52 % des enfants (n=11/21) étaient de sexe féminin et 48% (n=10/21) de sexe masculin. L'âge médian au diagnostic de LDM était de 8,5 mois dans le groupe de forme infantile tardive et de 60,8 mois (soit un peu plus de 5 ans) dans le groupe de forme juvénile précoce.

Parmi les enfants traités (n=20), l'âge médian à l'administration du traitement était de 15 mois (min-max : 7,6 -23,3) dans le groupe de forme infantile tardive et de 66,8 mois (min-max : 18,8 – 139,9) dans le groupe de forme juvénile précoce soit environ 6 mois de délai entre le diagnostic et l'administration du traitement pour les deux groupes. Plus de la moitié des enfants (60 %, n=12/20) étaient présymptomatiques au moment de l'administration tandis que 40 % (n=8/20) étaient cliniquement symptomatiques. Deux enfants étaient des frères et sœurs.

L'activité biologique ARSA dans les cellules mononucléaires du sang périphérique à l'inclusion variait de :

- 3,17 à 16,67 nmol/mg/h dans le groupe de forme infantile tardive (n=9)
- 0,69 à 17,86 nmol/mg/h dans le groupe de forme juvénile précoce présymptomatique (n=4)
- 3,45 à 27,98 nmol/mg/h dans le groupe de forme juvénile précoce paucisymptomatique (n=7)

Le score GMFM total a l'inclusion variait de :

- 20,86 à 80,11% dans le groupe de forme infantile tardive (n=9)
- 77,91 à 98,61 % dans le groupe de forme juvénile précoce présymptomatique (n=4)
- 73,91 à 99,44 % dans le groupe de forme juvénile précoce paucisymptomatique (n=7)

– Cohorte historique « Histoire naturelle » (HN)

Au total, 53 % des enfants (n=23/43) étaient de sexe féminin et 47 % (n=20/43) de sexe masculin. L'âge médian au diagnostic de LDM était de 30,8 mois (soit 2,5 ans) dans le groupe de forme infantile tardive et de 55,7 mois (soit 4,6 ans) dans le groupe de forme juvénile précoce. L'âge médian à l'inclusion était de 19 mois (min-max : 14,5 – 28,7) dans le groupe de forme infantile tardive et de 55 mois (min-max : 20,2 – 74,1) dans le groupe de forme juvénile précoce. A la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022, le statut symptomatique ou non des enfants à l'inclusion n'était pas renseigné.

La moitié des enfants traités dans l'étude 201222 (n=10/20) ont eu des frères et sœurs appariés inclus dans la cohorte HN.

Il est à noter que des différences ont été rapportées entre les patients de l'étude 201222 et les patients de la cohorte historique sur différentes caractéristiques à l'inclusion : présence ou non de symptômes, durée de la maladie, âge au diagnostic.

Tableau 3. Caractéristiques des enfants à l'inclusion dans l'étude 201222 et la cohorte historique HN (tous patients)

	Etude 201222 (N=21)		Cohorte historique HN			
	Analyses intermédiaires (30/03/2018 et 04/03/2022)		Analyse intermédiaire (30/03/2018. N=31)		Analyse intermédiaire (04/03/2022, N=43)	
	Forme infantile tardive (N=9)	Forme juvénile précoce (N=11)	Forme infantile tardive (N=19)	Forme juvénile précoce (N=12)	Forme infantile tardive (N=28)	Forme juvénile précoce (N=15)
Sexe, n (%)						
Femme	4 (44)	7 (64)	11 (58)	7 (58)	15 (54)	8 (53)
Homme	5 (56)	4 (36)	8 (42)	5 (42)	13 (46)	7 (47)
Age au diagnostic (mois)						
Moyenne (ET)	8,7 (5,5)	63,9 (29,0)	29,7 (6,6)	60,7 (16,3)	30,4 (5,7)	61,5 (17,0)
Médiane (min-max)	8,5 (1,9-20,1)	60,8 (14,4-131,7)	NA	NA	30,8 (18,6-44,0)	55,7 (35,0-91,3)
Age d'apparition des manifestations cliniques^a (mois)						
Moyenne (ET)	20,6 (4,1)	59,8 (pré-symptomatiques) 60,1 (pauci-symptomatiques)	15,9 (5,1)	51,5 (16,3)	16,6 (5,2)	48,9 (16,0)
Médiane (min-max)	19,5 (15-30)	68,0 (36-83) (présymptomatiques) 60,0 (35-66) (pauci-symptomatiques)	NA	NA	15,0 (9-28)	48,0 (24-75)
Age à l'administration du traitement/à l'inclusion (mois)^b						
N	9	11	19	12	28	15
Moyenne (ET)	14,1 (5,1)	68,3 (31,0)	91,0 (47,7)	120,0 (46,2)	NA	NA
Médiane (min-max)	15,0 (7,6-23,3)	66,8 (18,8-139,9)	86,1 (35,0-168,0)	106,6 (59,0-214,9)	19,0 (14,5-28,7)	55,0 (20,2-74,1)
Délai entre le diagnostic de LDM et l'administration du traitement (mois)						
Moyenne (ET)	5,4 (3,0)	6,5 (4,1)	NA	NA	NA	NA

	Étude 201222 (N=21)		Cohorte historique HN			
	Analyses intermédiaires (30/03/2018 et 04/03/2022)		Analyse intermédiaire (30/03/2018. N=31)		Analyse intermédiaire (04/03/2022, N=43)	
	Forme infantile tardive (N=9)	Forme juvénile précoce (N=11)	Forme infantile tardive (N=19)	Forme juvénile précoce (N=12)	Forme infantile tardive (N=28)	Forme juvénile précoce (N=15)
Médiane (min-max)	5,3 (1,2-9,2)	4,7 (2,8-15,4)	NA	NA	NA	NA

Statut symptomatique^b, n (%)

n	9	12	19	12	NA	NA
Présymptomatique	8 (89)	4 (33)	0	0	NA	NA
Paucisymptomatique	1 (11)	7 (58)	19 (100)	12 (100)	NA	NA
NA	0	1 (8)	0	0	NA	NA

^aL'âge était projeté pour les enfants de l'étude 201222 et il s'agissait d'un âge réel pour les enfants de la cohorte historique

^b correspond à l'âge/au statut symptomatique au moment de l'administration de LIBMELDY (pour l'étude 201222) ou à la visite d'inclusion (pour la cohorte HN). Pour la cohorte HN, comme certaines des données étaient rétrospectives, si la visite du jour 0 était manquante, alors la date de signature du consentement a été utilisée

Résultats sur les co-critères de jugement principaux évalués dans la population appariée (population ITT + cohorte historique) analysés séparément selon la forme infantile tardive ou juvénile précoce

Les résultats étaient présentés en fonction de la forme de la maladie (infantile tardive ou juvénile précoce), sans contrôle du risque α pour ces analyses en sous-groupe, rendant ces résultats exploratoires.

– Comparaison du score GMFM total évalué au bout de 2 ans par un professionnel de santé, versus cohorte historique dans la population appariée.

- Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) :

Analyse intermédiaire (04/03/2022 – nouvelles données ; n=26 enfants dans la cohorte historique)

- Scores GMFM moyen à 2 ans (analyse principale) : 73,7 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) (n=9 enfants) et 8,3 % chez les enfants de la cohorte historique (n=26 enfants) soit une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 65,4 % (IC95%= [43,4 ; 87,4])
- Scores GMFM moyen à 3 ans : la différence ajustée de la moyenne des moindres carrés entre les deux groupes était de 71,5 % (IC95%= [47,1 ; 96,0])

Les résultats de cette analyse intermédiaire sont présentés ci-dessous en Figure 1.

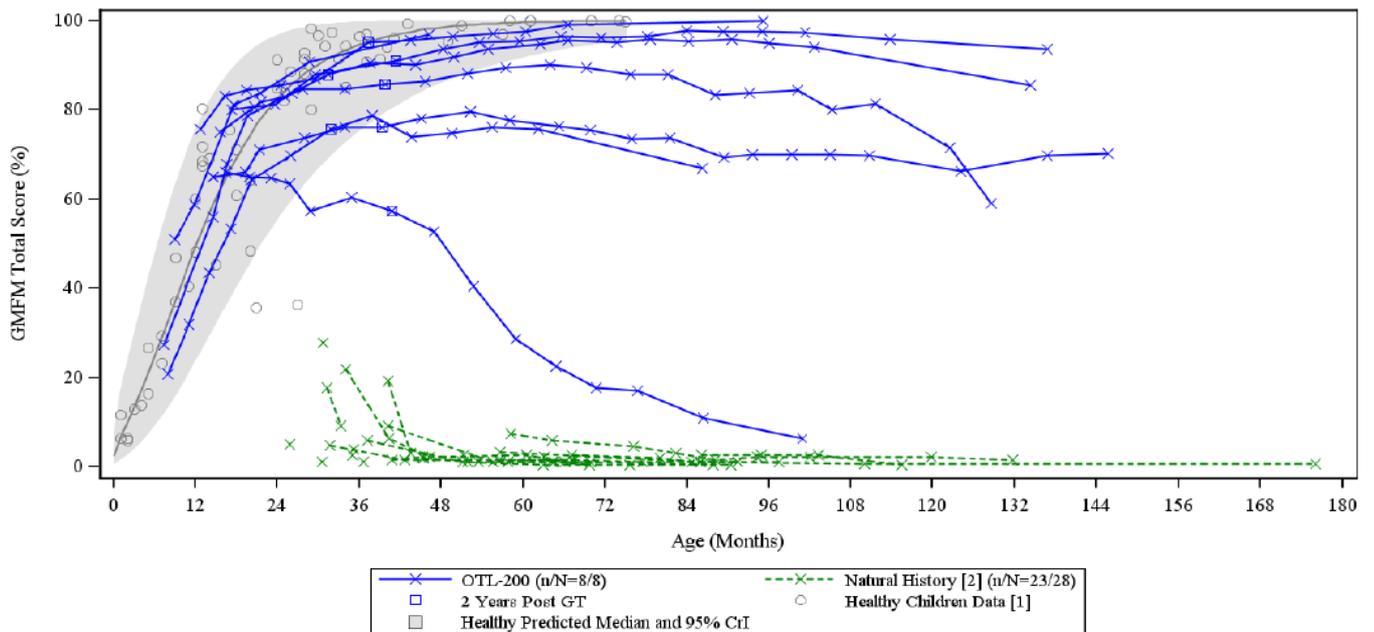


Figure 1. Scores GMFM obtenus chez les enfants présymptomatiques ayant une forme infantile tardive dans l'étude 201222 et chez les enfants issus de la cohorte historique (analyse intermédiaire du 04/03/2022).

[1] Données chez des enfants sains issus d'une étude de Palisano et al 1997¹⁴

- **Chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)**

Analyse intermédiaire (04/03/2022 – nouvelles données ; n=15 enfants dans la cohorte historique) :

- **Scores GMFM moyen à 2 ans (analyse principale) :** 77,5 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) (n=11 enfants) et 41,7 % chez les enfants de la cohorte historique (n=15 enfants) **soit une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 35,9 % (IC95%= [6,3 ; 65,5])**
- Scores GMFM moyen à 3 ans : la différence ajustée de la moyenne des moindres carrés entre les deux groupes était de 50,1 % (IC95%= [26,0 ; 74,2]).

L'analyse des résultats chez les enfants ayant une forme juvénile précoce selon le statut présymptomatique ou paucisymptomatique (sous-groupe exploratoires) a été rapportée dans l'EPAR de LIBMELDY.

A la date d'analyse intermédiaire du 04/03/2022 :

Concernant les enfants avec forme juvénile précoce présymptomatique (n=4) : le score GMFM moyen à 2 ans a été de 96,5 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et 50,4 % chez les enfants de la cohorte historique soit une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 46,1 % (IC95%= [22,8 ; 69,5])

Concernant les enfants avec forme juvénile précoce paucisymptomatique (n=7) : le score GMFM moyen à 2 ans a été de 56,1 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et

¹⁴ Palisano R, Rosenbaum P et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997;39:214-23.

36,0 % chez les enfants de la cohorte historique soit une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 20,1 % (IC95%= [-25,3 ; 65,5])

Les résultats de cette analyse intermédiaire selon le statut de la maladie présymptomatique (n=4 enfants) ou paucisymptomatique (n=7 enfants) (sous-groupes exploratoires) sont présentés ci-dessous respectivement en Figure 2 et Figure 3.

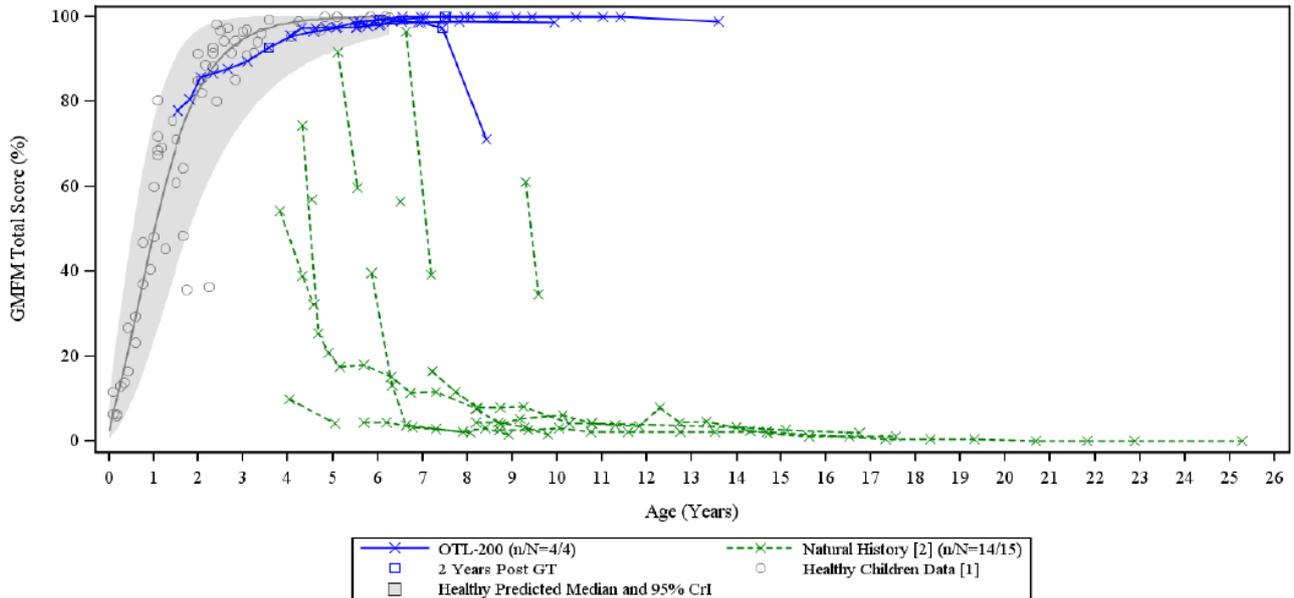


Figure 2. Scores GMFM obtenus chez les enfants présymptomatiques ayant une forme juvénile précoce dans l'étude 201222 (n=4) et chez les enfants issus de la cohorte historique (analyse intermédiaire du 04/03/2022).

[1] Données chez des enfants sains issus d'une étude de Palisano et al 1997¹⁴

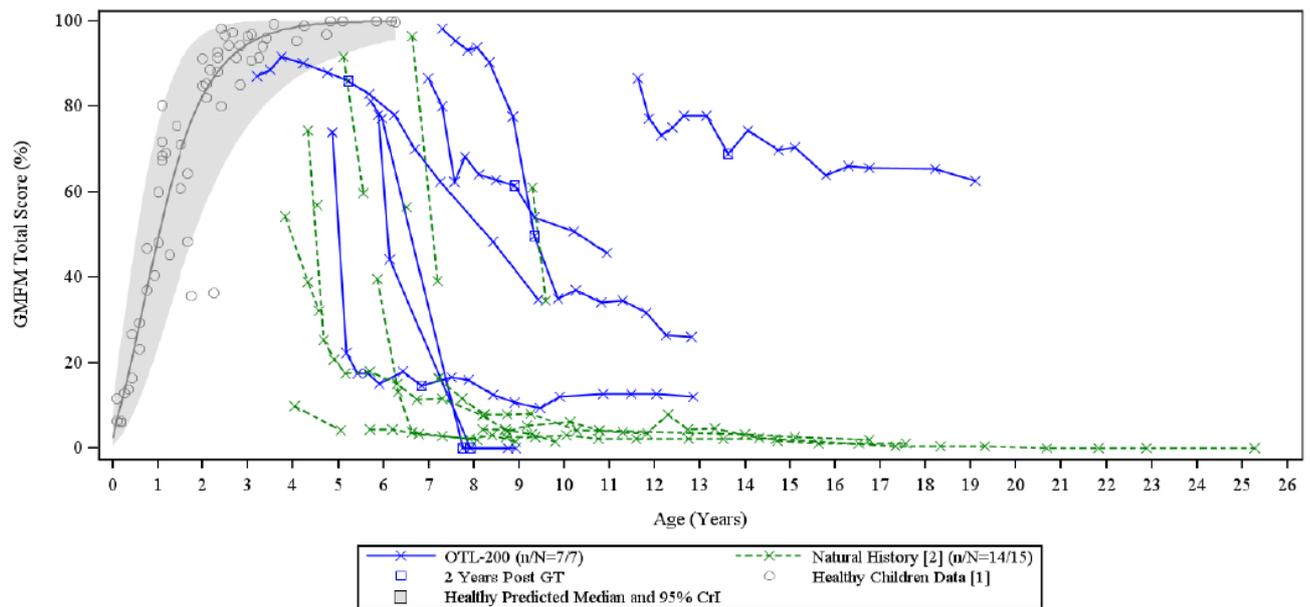


Figure 3. Scores GMFM obtenus chez les enfants paucisymptomatiques ayant une forme juvénile précoce dans l'étude 201222 (n=7) et chez les enfants issus de la cohorte historique (analyse intermédiaire du 04/03/2022)

[1] Données chez des enfants sains issus d'une étude de Palisano et al 1997¹⁴

– **Activité résiduelle de l'enzyme ARSA à 2 ans mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) totales dans la population ITT (traitée par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel))**

- **Analyse intermédiaire – étude 201222 (04/03/2022 – nouvelles données) : chez l'ensemble des enfants traités (forme infantile tardive et juvénile précoce) ; n=20**

A l'issue d'un suivi médian post-traitement de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0) chez les enfants ayant une forme infantile tardive (n=9) et de 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6) chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (n=11), l'ensemble des enfants traités a rapporté une activité résiduelle de l'enzyme ARSA dans les CMSP totales dans les valeurs de référence (30,56 à 198,02 nmol/mg/h) dès trois mois de suivi post-traitement. Durant toute la durée du suivi, les enfants ont rapporté une activité qui est restée stable dans les valeurs supranormales pour les enfants ayant une forme infantile tardive et normales ou supranormales pour les enfants ayant une forme juvénile précoce.

Le détail de l'activité résiduelle de l'enzyme ARSA dans les cellules mononucléaires du sang périphérique totales au cours du suivi des enfants de l'étude 201222 est présenté en Figure 4.

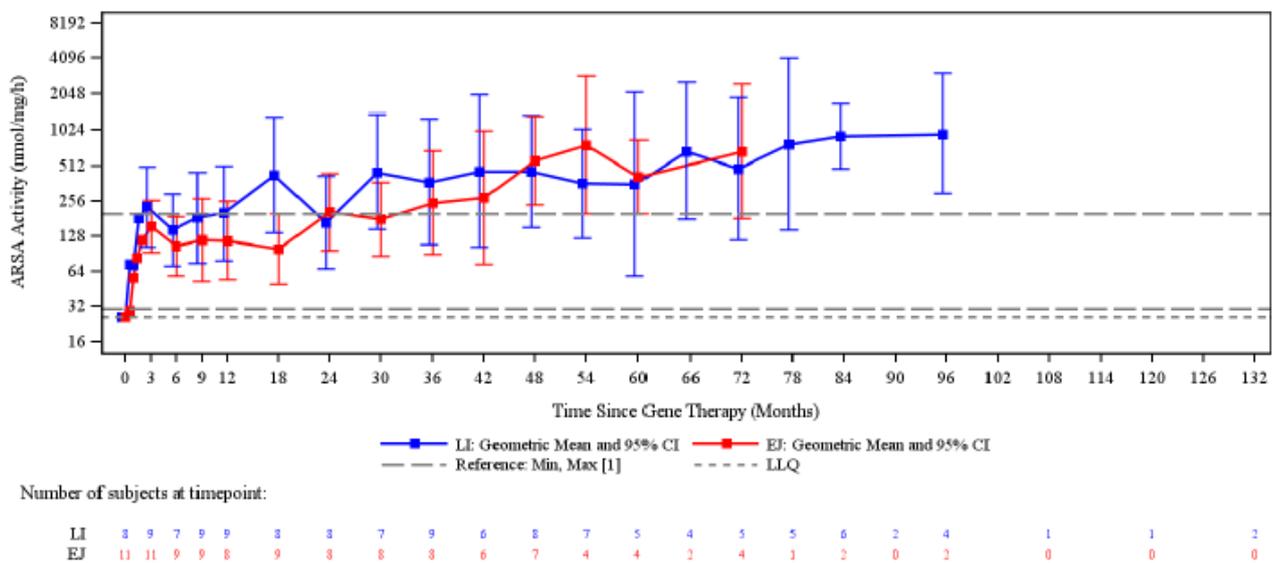


Figure 4. Activité ARSA dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) totale (population ITT – étude 201222 – date d'analyse 04/03/2022)

Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires exploratoires sans gestion du risque alpha

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

– **Evaluation de la fonction motrice globale avec le score GMFC-MLD**

- **Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois),**

- **Analyse intermédiaire – étude 201222 (04/03/2022 – nouvelles données ; n=9) :**

A l'issue d'un suivi médian post-traitement de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0) : 7/8 enfants présymptomatiques sont restés à un score GMFC-MLD ≤ 2 tout au long de leur suivi. Pour

le 8^{ème} enfant présymptomatique, le score GMFC-MDL s'est dégradé d'un score de 2 jusqu'à 2,5 ans après le traitement à un score de 6 à l'année 9 (10,4 ans d'âge).

– **Chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus),**

• **Analyse intermédiaire – étude 201222 (04/03/2022 – nouvelles données ; n=11)**

A l'issue d'un suivi médian post-traitement de 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6)) :

- 3/4 enfants pré-symptomatiques sont restés à un score GMFC-MLD ≤ 1 tout au long de leur suivi. Pour le 4^{ème} enfant, le score GMFC-MDL s'est dégradé d'un score de 0 jusqu'à 2 ans après le traitement à un score de 4 entre 8 et 12 ans d'âge.
- parmi les 7 enfants paucisymptomatiques :
 - 2/7 ont rapporté une dégradation du score GMFC-MDL de 1 à l'inclusion à un score de 3, suivi d'une stabilisation de ce score à l'issue du suivi de 7,5 et 7,2 ans respectivement,
 - 2/7 ont rapporté une dégradation du score GMFC-MDL de 0 ou 1 à l'inclusion à un score de 5 à l'issue de 8 et 9 ans de suivi respectivement,
 - 1/7 a été traité à un moment de déclin clinique rapide du fait de la maladie et a rapporté une dégradation importante du score GMFC-MDL à un score de 5 post-traitement jusqu'à un score de 6 à l'âge de 14,6 ans
 - 2/7 ont eu des évaluations limitées avant leur décès

– **Evaluation du QI par rapport au seuil de handicap mental sévère (si QI<55) lors des tests neuropsychologiques effectués à 24, 30 et 36 mois de suivi chez les enfants traités par LIBMELDY**

– **Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois),**

• **Analyse intermédiaire – étude 201222 (04/03/2022 – nouvelles données ; n=9) :**

A l'inclusion, 8/9 enfants traités avaient des scores de performance normaux ≥ 85 (le dernier enfant avait un score ≥ 70 à <85 (handicap mental léger)) et 7/9 enfants traités avaient des scores verbaux normaux ≥ 85 (un enfant n'a pas été évalué et le dernier enfant avait un score ≥ 70 à <85 (handicap mental léger)).

A l'analyse intermédiaire du 04/03/2022, à l'issue d'un suivi médian post-traitement de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0), un total de 6/9 enfants ont maintenu des scores de performance ≥ 70 (seuil de handicap mental léger) tout au long du suivi et un total de 7/9 enfants ont maintenu des scores verbaux > 55 (seuil de handicap mental sévère) tout au long du suivi.

Concernant spécifiquement :

- **le déclin du score de performance** : un enfant a maintenu un score de performance entre > 55 et < 70 (handicap mental modéré) tout au long du suivi
- **le déclin du score verbal** : trois enfants ont rapporté, suite à un score verbal maintenu stable jusqu'à 9 ans, un déclin en-deçà du seuil de handicap mental léger (≥ 70 ; n= 1 enfant) ou modéré (> 55 ; n=2 enfants) à leurs dernières visites de suivi
- **le déclin à la fois du score de performance et du score verbal** :
 - un enfant a connu un déclin progressif du score de performance et verbal jusqu'à un score < 55 (handicap mental sévère) à 8 ans
 - un enfant qui a rapporté un début des symptômes et est entré dans une phase de progression rapide de la maladie entre la sélection et l'administration du traitement a montré une diminution significative du score de performance et verbal (scores < 55 (handicap mental sévère)) entre l'inclusion et la troisième année

– **Chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus),**

• **Analyse intermédiaire – étude 201222 (04/03/2022 – nouvelles données ; n=11)**

A l'inclusion :

- 9/11 enfants traités avaient des scores de performance normaux ≥ 85 , un enfant avait un score ≤ 55 (handicap mental sévère) et le dernier enfant avait un score ≥ 70 à <85 (handicap mental léger)
- et 9/11 enfants traités avaient des scores verbaux normaux ≥ 85 (deux enfants avaient un score ≥ 70 à <85)

A l'analyse intermédiaire du 04/03/2022, à l'issue d'un suivi médian post-traitement de 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6), un total de 6/11 enfants ont maintenu des scores de performance ≥ 85 (seuil de handicap mental léger) tout au long du suivi et un total de 6/11 enfants ont maintenu des scores verbaux ≥ 70 (seuil de handicap mental léger) tout au long du suivi.

Concernant spécifiquement **le déclin du score de performance et du score verbal** :

- un enfant a rapporté un déclin du score de performance et verbal jusqu'en-deçà du seuil de handicap mental sévère (< 55) à 7 ans et 3 mois ; cet enfant était symptomatique au moment du traitement
- l'enfant ayant un score de performance ≤ 55 (handicap mental sévère) à l'inclusion a maintenu son score tout au long du suivi et a également atteint un score verbal ≤ 55 ; cet enfant était également symptomatique au moment du traitement
- deux enfants sont décédés à 15 et 8 mois post-traitement
- un enfant a eu un suivi limité $< 2,5$ ans post-traitement

– **Survie globale**

– **Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois)**

• **Analyse intermédiaire (04/03/2022 – nouvelles données ; n=9)**

- Etude 201222 (suivi médian post-traitement de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0)) : aucun nouvel enfant n'est décédé durant ce suivi supplémentaire soit l'ensemble des 9 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) vivants
- Cohorte historique (suivi médian de 4,9 ans (min-max : 0,4 ; 19,3) depuis le début des symptômes), 10/28 enfants non traités étaient vivants soit une survie globale de 35,7 %.

– **Chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus),**

• **Analyse intermédiaire (04/03/2022 – nouvelles données ; n=11) :**

- Etude 201222 (suivi médian post-traitement de 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6)) : aucun nouvel enfant n'est décédé durant ce suivi supplémentaire soit 9/11 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) vivants correspondant à une survie globale de 82 %.
- Cohorte historique (suivi médian de 6,1 ans (min-max : 2,6 ; 21,1) depuis le début des symptômes) : 12/15 enfants non traités étaient vivants soit une survie globale de 80 %.

Qualité de vie

Aucune échelle de qualité de vie n'a été évaluée au cours des études concernées. L'état de performance des enfants a été analysé dans l'étude 201222 dans des analyses exploratoires à l'aide du

score de Lansky^{Erreur ! Signet non défini. ?Erreur ! Signet non défini.}. Les résultats à la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022 (**nouvelles données**) sont présentés ci-dessous. **Ces résultats, non comparatifs, sont uniquement présentés à titre indicatif. Aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.**

- **Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) traités par LIBMELDY (n=9)**
 - Quatre enfants pré-symptomatiques ont obtenu un score de 100 (pleinement actif, normal) ou 90 (restrictions mineures aux activités physiques et au jeu) à l'inclusion et maintenu tout au long du suivi.
 - Trois enfants ont montré un léger déclin progressif de leur capacité à être pleinement actif (score de 100) à un score de 80 (actif mais se fatigue plus rapidement) à partir de la 6ème à la 11ème année de suivi.
 - Un enfant a connu un déclin progressif mais plus important de sa capacité à être pleinement actif, avec un score de 100 (pleinement actif, normal) avant le traitement puis de 50 (assistance importante nécessaire pour tout jeu actif mais capable de participer à des jeux ou des activités calmes) à 5 ans.
 - Un enfant qui est entré dans une phase de progression rapide de la maladie entre la sélection et l'administration du traitement a montré une diminution significative au cours du suivi, passant d'un score de 100 (pleinement actif, normal) avant le traitement à un score de 20 (limité à des activités très passives initiées par d'autres) à partir de la 3ème année.

- **Chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) traités par LIBMELDY (n=11)**
 - Trois enfants présymptomatiques ont maintenu un score de 100 (pleinement actif, normal) tout au long du suivi.
 - Un enfant présymptomatique a maintenu un score de 100 (pleinement actif, normal) pendant les 18 premiers mois de suivi, puis son score a diminué à 80 (actif mais se fatigue plus rapidement) à 2 ans.
 - Tous les enfants vivants avec forme juvénile précoce paucisymptomatique (n=5/7) ont eu un déclin progressif de leur score de performance de Lansky avec un score de 90 (restrictions mineures aux activités physiques et au jeu) à 100 (pleinement actif, normal) avant le traitement à un score de 70 (restrictions importantes aux activités et au temps passé à jouer) à 80 (actif mais se fatigue plus rapidement) pour 2 enfants et de 50 (assistance importante nécessaire pour tout jeu actif mais capable de participer à des jeux ou des activités calmes) à 60 (activités physiques et de jeu minimales) pour 3 enfants au cours du suivi.

3.1.1.2 Programmes d'accès compassionnels et d'exemption hospitalière (LIBMELDY sous forme fraîche) – analyse intermédiaire du 4 mars 2022

Deux programmes d'accès compassionnels à LIBMELDY sous sa formule fraîche (programmes compassionnel CUP 207394, CUP 206258) et un programme d'exemption hospitalière (205029) ont inclus un total de 9 enfants dont : 1 enfant avec une forme juvénile précoce symptomatique, 7 enfants avec une forme infantile tardive asymptomatique et 1 enfant avec une forme juvénile précoce asymptomatique de LDM.

A la date d'analyse du 4 mars 2022 :

- Concernant l'enfant symptomatique avec forme juvénile précoce symptomatique : l'âge à l'administration du traitement était de 93,1 mois, soit 7,8 ans, la durée de suivi post-traitement de 8,7 ans et l'enfant était toujours en vie à 16,5 ans ;
- Concernant les 7 enfants asymptomatiques avec forme infantile tardive, l'âge médian à l'administration du traitement était de 10,5 mois (min-max : 8,1 – 14,1), la durée médiane de suivi post-traitement était de 5,0 ans (min- max :4,5 – 6,1 ans) et l'âge médian de dernier contact était de 6,2 ans (min-max : 5,4-7,1) ; aucun enfant n'est décédé au cours du suivi
- Concernant l'enfant asymptomatique avec forme juvénile précoce, l'âge à l'administration du traitement était de 11,3 mois et la durée de suivi post-traitement de 1,14 ans ; l'enfant est décédé à la suite d'un accident vasculaire cérébral ischémique considéré comme non lié au traitement.

Des données étaient disponibles notamment sur les scores ARSA, GMFM total, GMFC-MLD, score IRM total. Une élévation de l'activité ARSA résiduelle mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) dans les valeurs normales ou supranormales a été constatée et la tendance des scores GMFM étaient cohérente avec celle observée dans l'étude de phase I/II 201222.

3.1.2 Données de tolérance

3.1.2.1 Données issues des études cliniques

Nouvelles données issues de l'étude 201222 (3ème analyse-intermédiaire cliniques - 04/03/2022)

A la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022, à l'issue d'une durée médiane de suivi post-traitement de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0) dans le groupe de forme infantile tardive (n=9) et 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6) dans le groupe de forme juvénile précoce (n=11), les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 50\%$ des enfants) étaient : neutropénie fébrile (15 enfants, 75%), stomatite (14 enfants, 70%), troubles de la marche (12 enfants, 60%), spasticité musculaire (12 enfants, 60%), infection des voies respiratoires supérieures (12 enfants, 60%) et troubles moteurs (10 enfants, 50%). Ces EI sont cohérents avec le profil de tolérance connu de busulfan ou avec les symptômes de la leucodystrophie métachromatique.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave a été de 90% (n=18/20) avec comme principaux EI (>20% des enfants) : les troubles moteurs (7 enfants, 35%), l'aphasie (5 enfants, 25%), la déformation du pied (5 enfants, 25%).

Aucun anticorps anti-ARSA n'a été rapporté durant le suivi de l'étude. De même, aucun EI potentiellement lié à l'oncogenèse insertionnelle n'a été rapporté.

Aucun nouveau décès n'a été rapporté durant la période actualisée de suivi.

Nouvelles données issues des programmes d'accès compassionnels et d'exemption hospitalière (LIBMELDY sous forme fraîche) – analyse intermédiaire du 4 mars 2022

A la date d'analyse du 4 mars 2022, avec un total de 9 enfants inclus dont 1 enfant avec une forme juvénile précoce symptomatique, 7 enfants avec une forme infantile tardive asymptomatique et 1 enfant avec une forme juvénile précoce asymptomatique de LDM,

Les EI rapportés durant cette période de suivi actualisée ont été cohérents avec ceux rapportés lors de l'analyse initiale.

Aucun nouveau décès n'a été rapporté durant la période actualisée de suivi. De même, aucun EI potentiellement lié à l'oncogenèse insertionnelle n'a été rapporté.

3.1.2.2 Données issues du Plan de gestion des risques

Le laboratoire a fourni le résumé des risques du PGR de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) version 3.0 du 28 février 2024. Les risques importants identifiés et les risques importants potentiels de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sont similaires à ceux déjà identifiés (cf. rubrique 3.3.1.2).

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Pour rappel, dans le cadre de cette troisième demande de renouvellement d'accès précoce, le laboratoire a fourni l'ensemble des données d'utilisation issues de l'accès précoce dont les données actualisées depuis le dernier renouvellement d'accès précoce évalué par la Commission (avis CT du 27 septembre 2023¹²) ; **un enfant supplémentaire a été inclus dans l'accès précoce** sur les périodes respectives du 17 février au 16 octobre 2023 et du 17 octobre 2023 au 16 juin 2024 (respectivement 3^{ème} et 4^{ème} rapports de synthèse) **soit un total cumulé de 3 enfants inclus depuis le début de l'accès précoce (1^{er} rapport en date du 16 novembre 2022). Les résultats portant sur l'ensemble de ces trois enfants sont détaillés ci-dessous**

Les trois patients ont respectivement reçu le traitement le 31 janvier 2022, le 25 juillet 2022 et le 13 juin 2023. A noter qu'un 4^{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.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

L'âge des deux premiers enfants inclus à la date de demande de l'accès précoce était respectivement de 10 mois (premier enfant) et 6 ans (second enfant), tous deux de sexe féminin, et de 5 ans pour le troisième enfant, ce dernier étant de sexe masculin. Le poids et la taille étaient respectivement de 8 kg et 69 cm pour le premier enfant traité et 20 kg et 118 cm pour le second enfant traité. Le poids et la taille spécifiques au troisième enfant traité n'étaient pas précisés dans le rapport. Le diagnostic a été posé dans le même temps que l'inclusion dans l'accès précoce.

Le premier enfant traité en janvier 2022 a reçu le traitement à l'âge de 12 mois environ, le second enfant traité en juillet 2022 a reçu le traitement à l'âge de 6 ans environ et le troisième enfant traité en juin 2023 a reçu le traitement à l'âge de 5,5 ans environ.

L'activité ARSA dans le sang périphérique était respectivement de 0,1 μ kat/kg de protéine et la sulfatidurie était de 555,3 nmol/h/mL pour le premier enfant traité, de 0 μ kat/kg de protéine et 539,9 nmol/h/mL pour le second enfant traité et de 4 μ kat/kg de protéine et la sulfatidurie était de 607,8 nmol/h/mL pour le troisième enfant traité.

Le score PEDS :DM¹⁵ à l'inclusion était de 0 pour le premier enfant traité et le score GMFC-MDL^{Erreur ! Signet non défini.} était également de 0 pour les deux autres enfants traités.

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

Données d'efficacité dont la qualité de vie

¹⁵ 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.

L'efficacité a été évaluée selon l'âge de l'enfant soit par le score PEDS :DM (pour les enfants < 18 mois), soit par le score GMFC-MLD (pour les enfants ≥ 18 mois).

Concernant le premier enfant 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.
- à 2 ans de suivi (soit à l'âge de 3 ans environ), le score GMFC a été évalué à 1

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

- à 3, 6 et 12 mois de suivi (soit respectivement aux âges de 6,6, 7 et 7,5 ans), le score GMFC a été respectivement évalué à 0

Concernant le troisième enfant traité, âgé de 5,5 ans lors du traitement :

- à 3 mois de suivi (soit à l'âge de 5,7 ans), le score GMFC a été évalué à 0
- à 6 mois de suivi (soit à l'âge de 6 ans), le score GMFC a été évalué à 1

En termes de données biologiques :

Concernant le premier enfant 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 plaquettes¹⁶ a été de 40 jours.

Concernant le second enfant 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 plaquettes a été de 22 jours.

Concernant le troisième enfant traité, âgé de 5,5 ans 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 8 jours et le nombre de jours nécessaires à la greffe de plaquettes a été de 15 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} enfant non inclus dans l'accès précoce. Il s'agissait d'un effet indésirable grave de type encéphalite. Cet effet indésirable a été désormais considéré comme non lié au traitement à la date du dernier rapport.

3.3 Modification du parcours de soins

La prise en charge par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) a un impact sur le parcours de soins et de vie pour le patient, la famille et l'organisation des soins avec :

¹⁶ 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.

- une prise en charge initiale dans un centre de traitement qualifié expérimenté dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques,
- un conditionnement à la greffe au busulfan avec des effets indésirables attendus,
- une hospitalisation du patient à distance de son lieu de domicile, et ce pour une durée de plusieurs semaines

4. Discussion

Les données disponibles à l'appui de la troisième demande de renouvellement d'accès précoce de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ont montré, malgré une méthodologie d'étude de faible qualité, notamment due à la faible taille de l'échantillon traité dans cette maladie rare, aux analyses en sous-groupes sans gestion de l'inflation du risque alpha et à la comparaison *versus* une cohorte historique avec appariement non exact sur deux seules caractéristiques des malades (âge à l'inclusion et forme de la maladie) et alors qu'il existe des différences à l'inclusion rapportées sur différents critères (présence de symptômes, durée de la maladie, âge au diagnostic) pouvant impacter le pronostic des malades :

- une amélioration de la motricité sur le score GMFM à 2 ans chez les enfants asymptomatiques (forme infantile tardive, se manifestant avant 30 mois et forme juvénile précoce se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) par rapport à l'évolution naturelle de la maladie (*versus* cohorte historique), critère cliniquement pertinent, avec une quantité d'effet jugée également cliniquement pertinente :
 - + 65,4 % à 2 ans pour 9 enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) asymptomatique,
 - + 46,1 % à 2 ans pour 4 enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) asymptomatique
- une amélioration moindre de ce critère chez les enfants symptomatiques présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de LDM et pour lesquels la dégradation motrice a été plus rapide que celle des enfants asymptomatiques (score GMFM moyen à 2 ans de 96,5 % pour les enfants asymptomatiques traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et de 56,1 % pour les enfants symptomatiques traités par LIBMELDY(atidarsagène autotemcel)).
- une augmentation observée de l'activité ARSA à 2 ans par rapport à l'inclusion pour l'ensemble des enfants et maintenue tout au long du suivi (suivi médian post-traitement de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0) chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) et de 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6) chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus),
- une absence de détérioration observée en termes de fonctions cognitives sur l'échelle de QI (critère de jugement secondaire exploratoire de l'étude) à l'issue du suivi pour 6/9 et 7/9 enfants atteints de forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) respectivement sur les scores de performance (QI ≥ 70) et sur les scores verbaux (QI > 55) et pour 6/11 enfants atteints de forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) sur les scores de performance (QI ≥ 85) et sur les scores verbaux (QI ≥ 70),
- aucun décès rapporté chez les 9 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) *versus* 18 décès sur 28 enfants dans la cohorte historique, et 2 décès chez les 11 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)

versus 3 décès sur les 12 enfants dans la cohorte historique. Les deux enfants décédés dans le groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) étaient des enfants paucisymptomatiques.

Il persiste toujours des incertitudes sur :

- l'absence de progression de la maladie chez les enfants traités qui reste à confirmer à long terme, en l'absence de guérison obtenue, dans un contexte où la lourdeur des handicaps a été largement relayée dans les contributions patients et où un allongement de la survie sans déclin moteur ou cognitif est un enjeu majeur ;
- la transposabilité des résultats, avec une exposition limitée au traitement, inhérent à la rareté de la maladie et à la sélection d'un seul centre pour réaliser l'étude clinique ;
- l'impact sur la qualité de vie pour les enfants ou leurs aidants, particulièrement altérée au cours de cette maladie, en l'absence d'analyse robuste sur ce critère ;
- la tolérance de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) avec des données actualisées portant sur uniquement 29 enfants traités pour la forme fraîche avec un suivi médian < 10 ans (min-max : 0,6 - 11 ans) et seulement 10 enfants traités pour la forme cryoconservée (celle commercialisée), avec un suivi médian de 2,6 ans (min-max : 2,0-3,9 ans).

La Commission souligne de plus :

- la nécessité d'un conditionnement myéloablatif au busulfan préalable ;
- l'apparition d'anticorps anti-ARSA à surveiller, celle-ci étant mentionnée dans le PGR parmi les risques importants potentiels, bien que la détection d'anticorps anti-ARSA chez 4 enfants se soit négativée (dont 3 traités avec rituximab et un de résolution spontanée), sans précision sur leur éventuel caractère neutralisant ;
- le risque important potentiel identifié au PGR de malignité associée à l'oncogenèse d'insertion dans le cadre de la préparation de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ;
- un décès survenu chez un enfant juvénile précoce pré-symptomatique à l'instauration de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) suite à un accident vasculaire cérébral ischémique de l'hémisphère gauche à 13,8 mois post-traitement, bien que l'analyse de l'imputabilité ait conclu que ce décès n'était pas imputable au traitement.

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 2021², du 13 octobre 2022³ et du 27 septembre 2023⁴).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare (la 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 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 le 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,
- et le médicament comble un besoin médical non couvert pour les formes infantiles tardives (se manifestant avant 30 mois) et 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 « Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'aryl-sulfatase 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.

Concernant le protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données (PUT-RD) transmis par le laboratoire, la Commission rappelle que les données collectées dans le cadre des accès précoce ne peuvent se substituer à la mise en place de registres, particulièrement important dans les maladies rares et qu'il conviendrait de mettre en œuvre des mécanismes permettant d'éviter toute double saisie.

Dès que possible, les patients traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) devront donc être inclus dans le registre demandé par la Commission de la Transparence dans son avis du 21 avril 2021 afin de recueillir des données d'efficacité et de tolérance jusqu'à 15 ans après la fin du traitement. Pour rappel, la Commission a souhaité disposer « de données permettant de décrire chez tous les patients éligibles à LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) en France, effectivement traités ou non :

- les caractéristiques des patients éligibles à LIBMELDY (notamment forme de la maladie, âge au diagnostic, âge lors du traitement, activité ARSA résiduelle et score GMFM) ;
- les conditions d'utilisation notamment le prélèvement de cellules, le conditionnement, et le traitement avec LIBMELDY pour les patients traités hors étude cliniques,
- un suivi sur l'efficacité (notamment en termes de développement moteur et neurocognitif des enfants), la qualité de vie, les éventuels facteurs prédictifs de la réponse au traitement,
- la tolérance à court, moyen et long terme. »

6. Annexes

Tableau 4. Niveaux de scores GMFC-MLD (Gross Motor Function Classification in MLD)

Niveau	Description
0	Marcher sans aide avec une performance normale pour l'âge
1	Marcher sans aide mais avec une performance réduite, c'est-à-dire une instabilité en position debout ou à la marche
2	Marcher avec une aide. Marcher sans aide n'est pas possible (moins de 5 pas)
3	S'asseoir sans aide et locomotion en rampant ou roulant. Marcher avec ou sans aide n'est pas possible
4	(a) S'asseoir sans aide mais impossibilité de locomotion, OU (b) Impossibilité de s'asseoir sans aide mais locomotion en rampant ou roulant
5	Impossibilité de locomotion et de s'asseoir sans aide mais le contrôle de la tête reste possible
6	Perte de toute locomotion et de tout contrôle de la tête et du tronc