
Résumé de rapport de synthèse

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

Rapport n° 3 Période du 17 Octobre 2023 au 16 Juin 2024

1- Introduction

Le [21/10/2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament LIBMELDY, 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion (atidarsagène autotemcel)] dans l'indication : Traitement de la leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'ARSA entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants asymptomatiques sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus).]

Cette AAP a été renouvelée le 27/09/2023.

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

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

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Nombre de patients inclus	Nombre de patients exposés
3	3

Nombre de patients exposés pour lesquels les données ont été recueillies : 3 (0% de données manquantes).

Caractéristiques générales des patients inclus lors de la demande d'accès en AP2

	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (cm)
Moyenne	3.9	16.3	100.7
Médiane	5	20	115
Min	0.83	8	69
Max	6	21	118

Sex-ratio (homme/femme) = 0,5

Caractéristiques de la maladie

N°AP	Date du diagnostic	Mutation de la maladie_Allèle 1	Mutation de la maladie_Allèle 2	Méthode de séquençage utilisée	Sulfatidurie (nmol/h/ml)	Score GMFC-MLD ou de PEDS:DM	Activité ARSA dans le sang périphérique (nmol/mg/h)	Normes du laboratoire ayant effectué le test (≥nmol/mg/h)	Température de réalisation du test (0°C ou 37°C)
LIB2001	27/10/2021	p.Arg116X (c.346C>T)	p.Leu429AlafsX4 (c.1283dup)	Sanger	555,3 (soit 175,8 μmol/mol de créatinine, N<120,0)	0	0,1 μkat/kg de protéine	3,1-9,1 μkat/kg de protéine	0
LIB2002	05/04/2022	c.1283C>T	c.641C>T	Sanger	539,8 μmol/mol de créatinine	0	0	≥3,1	0°C
LIB2003	10/03/2023	c.465+1G>A	P.Pro428Leu	Sanger	607,8 μmol/mol de créatinine	0	4 μkat/kg de protéine	12-27 μkat/kg de protéine	37°C

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

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

Pour le 3ème patient (LIB2003), le diagnostic a été établi environ 5 ans après la naissance.

Administration du traitement

Le patient LIB2001 a reçu le traitement le 31 janvier 2022 ; pour le patient LIB2002, l'administration du traitement a eu lieu le 25 juillet 2022 ; pour le patient LIB2003 le traitement a eu lieu le 13 juin 2023.

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

Visites de suivi après l'administration du traitement

Tableau 1 : Suivi après l'administration du traitement

N°AP	Date de la visite	Nombre de jours d'aplasie (ANC<0.5G/l) :	Nombre de jours nécessaires à la reconstitution d'une numération absolue des neutrophiles (NAN) > 500 neutrophiles/ μ L défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux de NAN ≥ 0.5 G/L	Nombre de jours nécessaire à la greffe de plaquettes : défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux de plaquettes ≥ 20 G/L en l'absence de support transfusionnel	Score GMFC (Gross Motor Function Classification [classification de la fonction motrice globale], patients âgés de ≥ 18 mois) ou PEDS:DM (enfants âgés de moins de 18 mois)
LIB2001	05/05/2022	18	18	40	Patient âgé de 15 mois environ PEDS:DM 11-13 mois pour la motricité 14-16 mois pour le langage
	10/08/2022	/	/	/	Patient âgé de 18 mois environ GMFC : 2 PEDS:DM : 17-19 mois pour la motricité fine, le langage et les compétences adaptatives et socio-émotionnelles
	20/03/2023	/	/	/	GMFC : 2
	04/03/2024	/	/	/	GMFC : 1
LIB2002	10/11/2022	18	18	22	GMFC : 0
	31/03/2023	/	/	/	GMFC : 0

N°AP	Date de la visite	Nombre de jours d'aplasie (ANC<0.5G/l) :	Nombre de jours nécessaires à la reconstitution d'une numération absolue des neutrophiles (NAN) > 500 neutrophiles/ μ L défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux de NAN $\geq$ 0.5 G/L	Nombre de jours nécessaire à la greffe de plaquettes : défini comme le premier de 3 jours consécutifs avec des niveaux de plaquettes $\geq$ 20 G/L en l'absence de support transfusionnel	Score GMFC (Gross Motor Function Classification [classification de la fonction motrice globale], patients âgés de $\geq$ 18 mois) ou PEDS:DM (enfants âgés de moins de 18 mois)
LIB2002	07/07/2023	/	/	/	GMFC : 0
LIB2003	13/09/2023	8	15	15	GMFC : 0
LIB2003	11/01/2024	/	/	/	GMFC : 1

Caractéristiques des prescripteurs

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

b. Conditions d'utilisation du médicament

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

Depuis la 1^{ère} autorisation le 26 octobre 2021, trois (3) patients ont reçu le traitement à la date de ce rapport, conformément aux conditions prévues dans le RCP.

c. Données d'efficacité

Le premier patient traité a reçu LIBMELDY en janvier 2022, à l'âge de 12 mois environ. Lors de la visite de suivi 3 mois après le traitement (soit à l'âge de 15 mois environ), le médecin a signalé un score PEDS:DM compris entre 11 et 13 mois pour la motricité et entre 14 et 16 mois pour le langage. A la visite de 6 mois (soit à l'âge de 18 mois environ), le score PEDS:DM a été évalué entre 17 et 19 mois pour la motricité fine, le langage et les compétences adaptatives et socio-émotionnelles et le score GMFC a été évalué à 2 par le médecin. A la visite de 12 mois (soit à l'âge de 25 mois environ), un score GMFC de 2 a été rapporté. A la visite 2 ans (soit à l'âge de 3 ans environ), un score GMFC de 1 a été rapporté.

Le deuxième patient a reçu LIBMELDY en juillet 2022, à l'âge de 6 ans environ. Lors de la visite de suivi 3 mois après le traitement (soit à l'âge de 6.6 ans environ), le médecin a évalué le score GMFC à 0. A la visite de 6 mois (soit à l'âge de 7 ans environ), le médecin a évalué le score GMFC à 0. A la visite de 12 mois (soit à l'âge de 7.5 ans environ), un score GMFC de 0 a été rapporté.

Le troisième patient a reçu LIBMELDY en juin 2023, à l'âge de 5.5 ans environ. Lors de la visite de suivi 3 mois après le traitement (soit à l'âge de 5.7 ans environ), le médecin a évalué le score GMFC à 0. A la visite de 6 mois (soit à l'âge de 6 ans environ), le médecin a évalué le score GMFC à 1.

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

d. Données nationales de pharmacovigilance

Trois (3) patients ont été traités via cet AP2.

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

Un seul cas de pharmacovigilance a été signalé depuis le début de l'AP2. A noter que cet effet indésirable a été déclaré pour le patient non inclus dans l'AP2. Il s'agit d'un effet indésirable grave pour lequel un suivi a été reçu au cours de la période de ce rapport. Lors de ce suivi, l'évènement indésirable a été considéré comme non lié au traitement.

En conséquence, les données cumulées sont identiques aux données de ce rapport pour la période.

Tableau 2 : Cas de pharmacovigilance rapportés en France sur la période et en cumulé

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de décès
1	1	0

Aucun effet indésirable n'a été signalé sur la période pour les patients traités dans le cadre de l'AP2 en France.

3- Conclusion

Depuis le 21 octobre 2021, trois patients sont inclus dans le suivi de l'accès précoce post-AMM pour Libmeldy. Un patient a reçu le traitement en janvier 2022, le second patient en juillet 2022 et le troisième patient en juin 2023. Aucun nouveau patient n'a reçu de traitement pendant la période couverte par ce rapport.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté au cours de la période couverte par ce rapport chez les patients traités par LIBMELDY dans le cadre de l'AP2 en France.

Au total, depuis la DIBD (*Development International Birth Date*) (15 mars 2010), 76 patients ont été exposés à l'OTL-200. Sur ces 76 patients, 45 ont été traités dans le cadre du programme de développement clinique de Libmeldy, 10 ont ensuite été traités dans le cadre d'un usage compassionnel et 21 ont été traités dans un contexte post-approbation. Au total,

118 EIG dans 103 cas ont été signalés chez des patients exposés à l'OTL-200 dans le cadre d'essais cliniques jusqu'à la DLP du 16 juin 2024. Aucun cas potentiel ou avéré d'erreur médicamenteuse n'a été signalé et les événements indésirables graves reçus au cours de la période de référence sont conformes au profil bénéfice/risque attendu du produit. Par conséquent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché considère que le matériel pédagogique fourni aux professionnels de la santé est suffisant pour les informer des risques et des bénéfices de Libmeldy. Sur la base des données de sécurité et d'efficacité rapportées au cours de la période de ce rapport (du 17 octobre 2023 au 16 octobre 2024), le titulaire de l'AMM considère que le profil bénéfice-risque du Libmeldy n'a pas changé. Par conséquent, aucune modification du RCP/notice ou du RMP n'est actuellement jugée nécessaire.