

Décision n° 2025.0104/DC/SEM du 17 avril 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant 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 17 avril 2025.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) du laboratoire ORCHARD THERAPEUTICS FRANCE ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par l'entreprise PHARMA BLUE exploitant de la spécialité LIBMELDY (atidarsagène autotemcel), reçue le 20 décembre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 3 janvier 2025 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 20 janvier 2025 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 3 février 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 3 février 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 avril 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament LIBMELDY (atidarsagène autotemcel), dans l'indication « Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus), présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif. », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique a été déposée.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la prévalence européenne est estimée à 0,1/100 000 et la prévalence à la naissance à 1,47/100 000 et dans la mesure où elle entraîne une dégradation progressive des fonctions motrices et cognitives conduisant au décès prématuré.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisqu'il n'existe aucun comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié et le traitement doit être instauré dans les meilleurs délais dès le diagnostic de la maladie compte-tenu de son évolution rapide.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins au regard des résultats issus d'une étude de phase I/II monocentrique qui, malgré ses limites méthodologiques, a montré l'efficacité de LIBMELDY chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) :
 - o sur le score moteur GMFM (Gross Motor Function Measure) total à 2 ans (co-critère de jugement principal) par rapport à une cohorte d'histoire naturelle appariée de 41 patients avec une différence de 20,1%, quantité d'effet considérée comme cliniquement pertinente, chez les enfants symptomatiques (sous-groupe exploratoire) atteints de la forme juvénile précoce (n=7) ;
 - o sur l'augmentation observée de l'activité ARSA à 2 ans par rapport à l'inclusion (second co-critère de jugement principal) avec une activité multipliée par 7,3 (IC95% = [3,6 ; 14,9]) ;
 - o sur l'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 6/11 enfants respectivement sur les scores de performance (QI ≥ 85) et verbaux (QI ≥ 70) ;

Malgré les limites méthodologiques de cette étude de phase I/II monocentrique, le plan de développement est jugé adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient. Le médicament est susceptible de participer à combler un besoin médical non couvert dans l'indication visée dans la demande.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**LIBMELDY, 2-10 x 10⁶ cellules/mL
poche pour perfusion - (CIP : 34009 550 795 2 1)**

du laboratoire ORCHARD THERAPEUTICS FRANCE, exploitée par l'entreprise PHARMA BLUE

dans l'indication « Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus), présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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 17 avril 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

atidarsagène autotemcel

**LIBMELDY, 2-10 x 10⁶
cellules/mL,**

dispersion pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 9 avril 2025

- Leucodystrophie métachromatique
- Adolescent / Enfant / Nourrisson

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus), présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

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.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents.

La mise en œuvre du traitement ne peut 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.

LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins au regard des résultats issus d'une étude de phase I/II monocentrique qui, malgré ses limites méthodologiques, a montré l'efficacité de LIBMELDY chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) :
 - sur le score moteur GMFM (Gross Motor Function Measure) total à 2 ans (co-critère de jugement principal) par rapport à une cohorte d'histoire naturelle appariée de 41 patients avec une différence de 20,1%, quantité d'effet considérée comme cliniquement pertinente, chez les enfants

symptomatiques (sous-groupe exploratoire) atteints de la forme juvénile précoce (n=7) ;

- sur l'augmentation observée de l'activité ARSA à 2 ans par rapport à l'inclusion (second co-critère de jugement principal) avec une activité multipliée par 7,3 (IC95% = [3,6 ; 14,9]) ;
- sur l'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 6/11 enfants respectivement sur les scores de performance (QI \geq 85) et verbaux (QI \geq 70) ;
- malgré les limites méthodologiques de cette étude de phase I/II monocentrique, 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 est susceptible de participer à combler un besoin médical non couvert pour les formes juvéniles précoces (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité (avis CT du 6 novembre 2024 ¹)	12
3.2.1 Etude 201222, phase I/II de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche comparative versus cohorte historique	12
3.2.2 Programmes d'accès compassionnels et d'exemption hospitalière (LIBMELDY sous forme fraîche) – analyse intermédiaire du 4 mars 2022	19
3.2.3 Etude 205756, phase I/II de LIBMELDY sous forme cryoconservée (formulation commercialisée) (analyse intermédiaire du 6 juin 2022 – suivi médian de 2,6 ans) ^{2,20}	19
3.3 Profil de tolérance (avis CT du 6 novembre 2024 ¹)	20
3.3.1 Données issues des études cliniques de LIBMELDY ((atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche	20
3.3.2 Données issues des études cliniques de LIBMELDY ((atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée, correspondant à la formulation actuellement commercialisée	22
3.4 Synthèse des données d'utilisation	22
3.4.1 Données issues de l'accès précoce	22
3.4.2 Données relatives aux études post-inscription	24
3.5 Modification du parcours de soins	24
3.6 Programme d'études	24
4. Discussion	25
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	28
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	28
5.2 Absence de traitement approprié	28
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	28
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	28
5.5 Recommandations	29

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Précisions	<p>Il s'agit de la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans une nouvelle indication dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.</p> <p>Pour rappel, LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est déjà autorisé dans le cadre d'un accès précoce post-AMM dans la population des enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie (cf. rubrique « Rappel des évaluations précédentes » ci-dessous).</p> <p>Cette nouvelle demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM fait suite à l'évaluation récente de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) par la CT dans le cadre de sa seconde demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (avis CT du 6 novembre 2024^{Erreur ! Signet non défini.}) au cours de laquelle la Commission a élargi son périmètre de remboursement à la population sollicitée (cf. rubrique « Rappel des évaluations précédentes » ci-dessous)..</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 (indication concernée par la présente demande d'accès précoce) »
DCI (code ATC)	atidarsagène autotemcel (A16AB21)
Présentations concernées	LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion – Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 795 2 1)
Laboratoire	Orchard Therapeutics France (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 17/12/2020 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet

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 – [Date]

	<p>Plan de Gestion des Risques Etude demandée par l'AMM : étude de suivi à long-terme OTL-200-10 LongTerm MLD (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	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <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) <p>Statuts particuliers</p> <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> <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	<p>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.</p>
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	<p>Sans objet.</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>Dans le cadre du droit commun, la CT a évalué LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) lors d'une première demande d'inscription sur la liste des</p>

spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM concernée et lui a octroyé (avis du 21/04/2021¹) :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique 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

La CT a réévalué LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans le cadre de sa seconde demande d'inscription (avis CT du 6 novembre 2024^{Erreur ! Signet non défini.}) et a :

- **maintenu son évaluation (SMR important/ASMR III) 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
- **octroyé un SMR important et une ASMR mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique** 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 leucodystrophie métachromatique

Par ailleurs, LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) a obtenu une 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 26/10/2021² dans le périmètre de remboursement défini par la CT (cf. supra) : « 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 ».

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 12/03/2025]

²Décision 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_3295376/fr/libmeldy-2-10-x-106-cellules/ml-dispersion-pour-perfusion-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 29/08/2025]

	Elle a été renouvelée par la HAS en date du 13 octobre 2022 ³ , du 23 septembre 2023 ⁴ et du 12 septembre 2024 ⁵ dans l'indication concernée.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 9 avril 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (Association Européenne contre les Leucodystrophies ELA-France - audition) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La leucodystrophie métachromatique (LDM) est dans la majorité des cas causée par une mutation du gène ARSA (arylsulfatase A) localisée sur le chromosome 22q13.33 et entraînant un déficit en enzyme correspondante⁶. Les mutations génétiques peuvent être de deux types :

- les allèles nuls (allèles 0), associés à une absence d'activité enzymatique ARSA ;
- et les allèles non nuls ou résiduels (allèles R), codant pour une activité résiduelle de l'enzyme ARSA.

Dans de rares cas, la LDM est liée à une mutation du gène PSAP codant pour la prosaposine, une protéine activatrice de l'ARSA^{6,7}.

L'ARSA étant impliquée dans la dégradation lysosomale des cérébrosides 3-sulfates (ou sulfatides), un déficit en celle-ci conduit à l'accumulation de sulfatides dans différentes cellules du système nerveux central (microglies, oligodendrocytes, certains neurones du SNC) et du système nerveux périphérique (cellules de Schwann, macrophages du SNP). Cette accumulation conduit à une démyélinisation progressive dans le SNC et le SNP. Les sulfatides étant un des composants majeurs de la myéline, essentiels à sa structure et à sa fonction, l'excès en sulfatides déclenche une réponse inflammatoire comportant une activation microgliale, une astrogliose, le recrutement de macrophages périphériques ainsi qu'une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires conduisant à l'apoptose des cellules gliales et des neurones^{6,7}. Par ailleurs, l'accumulation de sulfatides dans les neurones contribue également à leur dysfonctionnement et à leur dégénérescence. Cette neurodégénérescence se traduit cliniquement par une dégradation progressive des fonctions motrices et cognitives conduisant au décès précoce des patients. Une accumulation en sulfatides peut également avoir lieu dans des organes viscéraux (vésicule biliaire, foie, pancréas, intestin, rein, glandes surrénales, ganglions lymphatiques, ovaires)^{7,8}.

Diagnostic de la maladie

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 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. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3543093/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 12/03/2025]

⁶ Rosenberg J B, Kaminsky S M, Aubourg P. et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. J Neurosci Res. 2016 ; 94 : 1169-79.

⁷ Van Rappart D.F, Boelens J J, Wolf I. N, Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 ; 29 : 261-73.

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

En cas de suspicion, la recherche d'un diagnostic de LDM doit être effectuée rapidement afin de prendre en charge précocement les patients et de ralentir la progression de la maladie. Le diagnostic sera évoqué dans la majorité des cas devant l'apparition des premiers signes tels que :

- la survenue de troubles neurologiques ou moteurs progressifs pouvant inclure la présence ou non d'une démarche anormale, une spasticité ou un réflexe d'extension musculaire diminué.
- une démyélinisation visible par IRM avec à mesure que la maladie progresse, des anomalies à l'IRM cérébrale devenant plus prononcées (progression antéro-postérieure) et une atrophie cérébrale se développant.

La confirmation du diagnostic de LDM est réalisée grâce à la combinaison de tests biochimiques et de biologie moléculaire :

- mesure de l'activité enzymatique en ARSA dans des leucocytes sanguins isolés. Le diagnostic est fortement suggéré lorsque l'activité de l'ARSA dans les leucocytes est inférieure à 10% de celle des cellules-contrôle. Une activité déficitaire en ARSA ne suffit cependant pas à prétendre à un diagnostic de LDM, car pouvant refléter également un diagnostic différentiel de pseudodéficit en ARSA ou un déficit multiple en sulfatases (maladie d'Austin).
- dosage en sulfatides urinaires avec une concentration élevée observée,
- identification de variants pathogènes bialléliques du gène ARSA par des tests de génétique moléculaire.

Par ailleurs, un antécédent de LDM chez un frère ou une sœur ainé(e) permet d'identifier la pathologie chez un enfant présymptomatique.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La LDM peut se présenter sous différentes formes cliniques principalement basées sur le critère d'âge d'apparition des premiers symptômes de la maladie. Trois formes cliniques sont couramment décrites :

- la **forme infantile tardive** dont les symptômes se manifestent avant l'âge de 30 mois ; cette forme est caractérisée génétiquement par la présence des deux allèles nuls (génotype 0/0) pour le gène ARSA résultant en l'absence de production d'enzyme ARSA fonctionnelle. Il s'agit de la forme la plus fréquente (environ 40 à 60 % des patients)⁹ et la plus agressive. Elle est caractérisée par une progression rapide de la détérioration psychomotrice résultant en une ataxie accompagnée dans un second temps de crises épileptiques, spasticité et troubles de la vue et de l'audition¹. A mesure que la maladie progresse, les patients commencent à souffrir de dysphagie et de bavage nécessitant une alimentation par gastrostomie. Dans les stades terminaux de la maladie, les enfants ont des crises de spasme tonique, des signes de décérébration et n'interagissent plus avec leur environnement¹⁰. Le décès précoce a lieu dans les quelques années suivant le début des symptômes.
- la **forme juvénile** (entre 30 mois et 16 ans), qui représenterait entre 20 à 40% des patients⁹. Les enfants atteints de cette forme vont être identifiés suite à un déclin de leur performance scolaire et des troubles comportementaux auxquels va s'ajouter par la suite des troubles de la marche. Les premiers signes neurologiques sont souvent une ataxie et un syndrome pyramidal léger, entraînant des problèmes de marche⁷. La progression de la maladie est plus lente que dans la forme infantile tardive mais les mêmes symptômes psychomoteurs et cognitifs sont retrouvés¹⁰. Au sein de la forme juvénile, sont distingués 2 sous-types de patients selon l'âge d'apparition des symptômes :
 - la **forme juvénile précoce**, caractérisée par un âge d'apparition des symptômes entre 30 mois et 6 ans et par un génotype 0/R le plus fréquemment ou un génotype R/R moins fréquemment

⁹ EPAR de LIBMELDY

¹⁰ Gomez-Ospina N, Adam PM, Ardinger HH et al. Arylsulfatase A Deficiency. GeneReviews [Internet] May 30, 2006. [mise à jour le 30 avril 2020]

résultant en l'expression minimale d'ARSA. Ces patients présentent une progression initiale de la maladie plus lente et plus variable ;

- **la forme juvénile tardive**, caractérisée par un âge d'apparition des symptômes entre 7 ans inclus et 16 ans et par un génotype R/R le plus fréquemment ou un génotype 0/R moins fréquemment résultant en l'expression minimale d'ARSA. Les patients concernés développent principalement des symptômes cognitifs et comportementaux avant ou simultanément à la détérioration de la marche et de la fonction motrice.

Le stade terminal de cette forme est de durée variable et peut durer plusieurs années.

- **la forme adulte** (LDM adulte), où les symptômes se manifestent après 17 ans, et qui compte 18 à 20 % des patients⁹. Cette forme est caractérisée par un génotype R/R le plus fréquemment avec une activité résiduelle en ARSA. Les premiers symptômes peuvent être différents d'un patient à l'autre : déclin des performances professionnelles ou scolaires ; changements comportementaux (changements d'humeur, psychose) ; troubles neurologiques de type crises épileptiques et spasticité. Les neuropathies périphériques sont fréquemment rapportées chez ces patients. L'évolution de la maladie sur une durée de 20 à 30 ans est variable selon les patients, pouvant alterner entre des périodes de stabilité et des périodes de déclin. Les stades terminaux de la maladie sont similaires à ceux des autres formes¹⁰.

La détérioration importante des fonctions cognitives et motrices des patients impacte fortement leur qualité de vie mais également celle des aidants¹.

L'évolution de la LDM est donc caractérisée par une dégradation progressive des fonctions motrices et cognitives conduisant jusqu'au décès prématuré. Une étude rétrospective¹¹ ayant analysé les cas de la littérature entre 1990 et 2006 a rapporté des taux de survie à 5 ans depuis le début des symptômes de 52 % pour les formes infantiles tardives (considérés comme les patients ayant entre 0,5 et 4 ans au début des symptômes), 100 % pour les formes juvéniles (patients ayant entre 4 et 16 ans) et 95 % pour les formes adultes (> 16 ans) respectivement.

Épidémiologie

La LDM est une maladie lysosomale héréditaire autosomique récessive dont la prévalence européenne est estimée à 0,1/100 000 et la prévalence à la naissance à 1,47/100 000¹².

2.2 Prise en charge actuelle

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^{10,13}.

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

¹¹ Mahmood A, Berry J, Wenger DA et al. Metachromatic Leukodystrophy: a Case of Triplets with the Late Infantile Variant and a Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2010 ; 25 : 572–80.

¹² Les Cahiers d'Orphanet – Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Janvier 2020 – Numéro 2 https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

¹³ 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

jour pas établi. L'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)¹⁴ cite la GCSH allogénique comme option thérapeutique généralement réservée aux formes atténuées de la LDM correspondant aux formes juvéniles et adultes et diagnostiquées¹³. Les résultats actuels sur l'efficacité de la GCSH allogénique chez les patients atteints de forme juvénile sont cependant hétérogènes et ont portés sur de faibles cohortes de patients ou des études de cas¹⁵. 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 avancé¹⁵.

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^{13,15,16}.

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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la LDM caractérisée par des mutations bi-alléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA 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).

→ Traitements médicamenteux

La prise en charge actuelle médicamenteuse de la LDM repose uniquement sur des traitements à visée symptomatique. Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement de LDM. Il n'existe donc pas de CCP médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation.

→ Traitements non-médicamenteux

Prenant en compte les différents éléments relatifs à la greffe allogénique (cf. supra) et selon avis d'expert, celle-ci ne peut être retenue comme un CCP de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans les indications concernées par l'AMM.

2.3 Couverture du besoin médical

Au total, il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces afin de limiter la dégradation cognitive et motrice à long terme et d'améliorer la qualité de vie et la survie des enfants symptomatiques, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont

¹⁴ 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

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

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).

Le besoin médical est donc actuellement non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le laboratoire a présenté les données déjà évaluées par la Commission lors des précédentes évaluations de droit commun (avis CT du 21 avril 2021¹ et du 6 novembre 2024^{Erreur ! Signet non défini.}). Ces données ont également déjà été évaluées par la Commission dans le cadre de l'accès précoce^{17,18,19,20}.

Pour rappel, l'examen de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) avait principalement reposé sur l'étude clinique 201222 (NCT01560182), de phase I/II, prospective, non randomisée, en ouvert, de supériorité, comparative versus une cohorte historique, monocentrique. Dans cette étude, à la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022, 20 enfants avaient reçu LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) : 9 ayant une forme infantile tardive présymptomatique et 11 ayant une forme juvénile précoce présymptomatique ou paucisymptomatique. Il est à noter que cette étude avait été réalisée avec la formulation sur cellules hématopoïétiques « fraîches », or, la formulation actuellement commercialisée de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est conçue avec des cellules hématopoïétiques « cryoconservées ».

Par ailleurs, le laboratoire avait également fourni :

- 2 programmes d'accès compassionnels (CUP 207394 et CUP 206258) et un programme d'exemption hospitalière (205029) ayant inclus, à la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022, un total de 9 enfants ayant reçu également la formulation sur cellules hématopoïétiques « fraîches »,
- une étude clinique 205756 (NCT0156018) de phase I/II, mono-bras, prospective, non randomisée, en ouvert, monocentrique ayant évalué l'efficacité de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée (correspondant à la formulation de l'AMM) chez des enfants ayant une LDM infantile tardive ou juvénile précoce **présymptomatique** : à la date d'analyse du 6 juin 2022 (suivi médian de 2,6 ans (min-max : 2,0-3,9), un total de 10 enfants avait été inclus
- les données d'utilisation issues de l'accès précoce avec un total cumulé de 3 enfants depuis le début de l'accès précoce (rapports couvrant la période du 16 novembre 2022 au 16 juin 2024)
- les données de tolérance issues du suivi de pharmacovigilance

L'ensemble des résultats ayant déjà été préalablement évalués par la CT dans son avis récent de droit commun du 6 novembre 2024 sont présentés ci-dessous.

A titre d'information, le laboratoire a également fait part :

¹⁷ 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]

¹⁸ 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]

¹⁹ 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]

²⁰ Avis de la Commission du 12 septembre 2024. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3543093/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 12/03/2025]

- de l'inclusion d'un dixième patient dans les programmes d'accès compassionnels (CUP 207394 et CUP 206258) et programmes d'exemption hospitalière (205029) ayant reçu également la formulation sur cellules hématopoïétiques « fraîches » à la date d'analyse du 11 décembre 2024 ; aucun rapport d'étude clinique décrivant les résultats dans cette population actualisée n'a cependant été fourni ;
- de l'inclusion de 3 patients supplémentaires dans l'accès précoce, portant l'effectif total cumulé à 6 enfants ; le cinquième rapport de synthèse n'a cependant pas été fourni à ce jour

3.2 Synthèse des données d'efficacité (avis CT du 6 novembre 2024^{Erreur !} Signet non défini.)

3.2.1 Etude 201222, phase I/II de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche comparative versus cohorte historique

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II de supériorité de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel), non-randomisée, en ouvert, comparative versus cohorte historique, monocentrique (Italie) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel), en formulation fraîche chez des enfants ayant une LDM de forme infantile tardive ou juvénile précoce.

La méthodologie de l'étude a été détaillée dans l'avis de la Commission du 6 novembre 2024^{Erreur !} Signet non défini.

L'étude clinique 201222 a inclus 21 enfants dont 20 ont reçu le traitement parmi lesquels 9 avaient une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) asymptomatique et 11 une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) asymptomatique ou paucisymptomatique. Tous ont reçu LIBMELDY (atidarsagène autotemcel). Une comparaison a été réalisée versus une cohorte historique de 43 enfants (étude 204949 – analyse du 4 mars 2022) non traités en faisant un appariement selon l'âge et la forme de la maladie incluant une analyse dans la fratrie.

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 % (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 à 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.

Tableau 1. 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	8,5	60,8	NA	NA	30,8	55,7
(min-max)	(1,9-20,1)	(14,4-131,7)			(18,6-44,0)	(35,0-91,3)
Age d'apparition des manifestations cliniques^a (mois)						
Moyenne (ET)	20,6 (4,1)	59,8 (présymptomatiques) 60,1 (paucisymptomatiques)	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)	NA	NA	15,0 (9-28)	48,0 (24-75)

	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)
		60,0 (35-66) (paucisymptomatiques)				
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	15,0	66,8	86,1	106,6	19,0	55,0
(min-max)	(7,6-23,3)	(18,8-139,9)	(35,0-168,0)	(59,0-214,9)	(14,5-28,7)	(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
Médiane	5,3	4,7	NA	NA	NA	NA
(min-max)	(1,2-9,2)	(2,8-15,4)				
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

Les résultats de cette étude proviennent d'analyses en sous-groupes.

– Sur le score GMFM total²¹ (score de capacités motrices pour effectuer des tâches spécifique) évalué à 2 ans dans la population appariée

- Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) - analyse intermédiaire (04/03/2022 ; n=26 enfants dans la cohorte historique)

²¹Le score GMFM est un outil validé qui évalue les capacités motrices pour effectuer des tâches spécifiques dans différentes positions chez des enfants atteints d'une infirmité motrice cérébrale. Au total, 5 domaines moteurs sont explorés : s'allonger et rouler ; s'asseoir ; ramper et s'agenouiller ; se tenir debout ; marcher, courir et sauter. Ce score est établi par un professionnel de santé à partir de 88 questions notées de 0 (pas de mouvement) à 3 (mouvement comme attendu), soit un nombre de points maximum de 264. Les notes de chaque dimension sont exprimées en pourcentage de la note maximale pour cette dimension, et un total est obtenu en faisant la moyenne des pourcentages des 5 dimensions, 0% correspondant à la perte de tout mouvement volontaire. Le score GMFM total est fonction de l'âge : il augmente avec l'âge chez les enfants en bonne santé pour atteindre le score maximum approchant 100% à l'âge de 5 ans ; le score diminue après l'apparition de la maladie chez les patients atteints de LDM.

- **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])

- **Chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)** - analyse intermédiaire (04/03/2022 ; 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 pré-symptomatique ou paucisymptomatique (sous-groupe exploratoires) a été rapportée dans l'EPAR de LIBMELDY.

Concernant les enfants juvéniles précoces présymptomatiques (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 juvéniles précoces paucisymptomatiques (n=7) : le score GMFM moyen à 2 ans a été de 56,1 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et 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]).

– **Sur l'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 (30/03/2018) :**

- **Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) (n=9)**, il a été observé une activité de l'ARSA multipliée par 8,6 (IC95%= [3,9 ; 19,2]) au bout de 2 ans après l'inclusion dans la population recevant LIBMELDY. L'activité ARSA moyenne ajustée était de 25,9 nmol/mL/mg/h (IC95%= [12,8 ; 52,5]), à l'inclusion, mesurée chez 8 enfants puis de 223,3 nmol/mL/mg/h (IC95% = [107,3 ; 464,7]) au bout de 2 ans, mesurée chez 7 enfants.

- **Chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) (n=11)**, il a été observé une activité de l'ARSA multipliée par 7,3 (IC95%= [3,6 ; 14,9]) au bout de 2 ans après l'inclusion dans la population recevant LIBMELDY. L'activité ARSA moyenne ajustée était de 25,9 nmol/mL/mg/h (IC95% = [14,3 ; 47,0]) à l'inclusion, mesurée chez 11 enfants puis de 188,5 nmol/mL/mg/h (IC95% = [97,2 ; 365,4]) au bout de 2 ans, mesurée chez 8 enfants.

- **analyse intermédiaire – étude 201222 (04/03/2022) : 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.

Parmi les critères de jugement secondaires, exploratoires, dans cette étude 201222, ont notamment été évalués, l'évaluation de la fonction motrice globale avec le score GMFC-MLD, les capacités cognitives (échelle de QI) et la survenue de décès.

– Sur l'évaluation de la fonction motrice globale avec le score GMFC-MLD^{22,23,24}

- **Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) - analyse intermédiaire – étude 201222 (04/03/2022 ; n=9) :** à 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 ; n=11) :** à 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

– Sur l'évaluation 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))

²² Palisano RJ, Rosenbaum P et al. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. Dev Med Child Neurol. 2008 ;50 :744-50

²³ Le GMFC-MLD est un outil développé et validé pour mesurer les capacités et limitations fonctionnelles des enfants de moins de 12 ans et plus de 18 mois (pour avoir atteint la capacité à marcher de manière indépendante), atteints de paralysie cérébrale. Il fournit une évaluation standardisée de tous les stades cliniquement pertinents de la maladie : du stade normal (GMFC-MLD niveau 0) à la perte de toute fonction motrice (GMFC-MLD niveau 6)

²⁴ Kehrer C, Blumenstock G et al. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. Dev Med Child Neurol. 2011 ;53 :850-5

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 ; 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

– Sur la survie globale

- **Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) : Analyse intermédiaire (04/03/2022 ; 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 ; 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^{25,26}. Les résultats à la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022 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 6^{ème} à la 11^{ème} 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 3^{ème} 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

²⁵ L'échelle de performance de Lansky a été conçue pour évaluer la capacité à mener des activités normales chez les enfants âgés de moins de 16 ans. Cette échelle est complétée par le parent ou l'aidant. Les scores vont de 0 (absence de réaction) à 100 (pleinement actif/normal).

²⁶ Lansky SB, List MA et al. The measurement of performance in childhood cancer patients. Cancer 1987 ; 60 :1651-6.

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.

3.2.2 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.

3.2.3 Etude 205756, phase I/II de LIBMELDY sous forme cryoconservée (formulation commercialisée) (analyse intermédiaire du 6 juin 2022 – suivi médian de 2,6 ans)^{1,19}

« L'étude 205756 (NCT01560182) est une étude de phase I/II, mono-bras, prospective, monocentrique, en ouvert évaluant l'efficacité de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée (correspondant à la formulation de l'AMM) chez des enfants présentant une LDM infantile tardive ou juvénile précoce asymptomatique.

A la date de l'analyse intermédiaire du 6 juin 2022, à un suivi médian de 2,6 ans (min-max : 2,0-3,9), 13 enfants ont été sélectionnés dans l'étude parmi lesquels 10 ont été traités par atidarsagène autotemcel sous formulation cryoconservée. Parmi les 3 enfants n'ayant pas été traités par atidarsagène autotemcel, un enfant a été retiré de l'étude par l'investigateur car le séquençage du génome a confirmé qu'il n'était pas atteint de LDM et 2 enfants ont été retirés de l'étude car présentant un retard dans les capacités motrices et des signes neurologiques.

La majorité (90% ; N=9/10) des enfants de l'étude était des garçons et l'âge médian était de 8,8 mois (min-max : 0,4-51,7 mois). Quatre enfants étaient atteints de forme infantile tardive de LDM et 6 enfants étaient atteints de forme juvénile précoce. Tous les enfants étaient présymptomatiques. Les enfants ont reçu une dose d'atidarsagène autotemcel formule cryoconservée allant entre 10,5 et 30,0 x 10⁶

CD34+/kg, proche de celle reçue chez les enfants traités avec la formulation fraîche de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel), soit $4,2-25,9 \times 10^6$ cellules CD34+. A la date de l'analyse intermédiaire du 6 juin 2022, le suivi médian était de 2,6 ans (min-max : 2,0-3,9), soit 31,2 mois. Les 10 enfants avaient respectivement complété les visites de suivi à : 6 mois et 1 an pour la totalité des enfants, 2 ans pour 9 enfants et 3 ans pour 4 enfants, aucun enfant à 4 ans. La proportion de colonies dérivées de la moelle osseuse abritant le génome du vecteur lentiviral (%LV+) a été la suivante :

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

Concernant l'activité ARSA :

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

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

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

3.3 Profil de tolérance (avis CT du 6 novembre 2024 Erreur ! Signet non défini.)

3.3.1 Données issues des études cliniques de LIBMELDY ((atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche

Analyse groupée des données de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche (n=29 enfants – analyse initiale en 2018 avec durée médiane de suivi de 3,16 ans et analyse actualisée en 2019 et 2020 avec durée médiane de suivi de 4,5 ans)

« Les données groupées de tolérance de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche ont été évaluées pour 29 enfants au total²⁷, à l'issue d'un suivi médian de 3,16 ans (min-max : 0,64 à

²⁷ Comprenant les 20 enfants traités dans l'étude 201222 et les 9 enfants traités dans les programmes compassionnels (CUP 207394, CUP 206258 et HE 205029)

7,51)²⁸. Les dates d'analyses initiales des études ont été les suivantes : 30 mars 2018 (étude 201222), 5 janvier 2018 (programme d'accès compassionnel CUP 207394) et 5 décembre 2018 (programmes d'exemption hospitalière HE 205029 et d'accès compassionnel CUP 206258). Tous les enfants ont présenté au moins un événement indésirable (EI) avant et après le traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et au moins un EI de grade 3.

Des EI ont été considérés comme potentiellement attribués au busulfan avec parmi les très fréquents (> 10 %) : la neutropénie fébrile, la neutropénie, les vomissements, la stomatite, l'hépatomégalie, la maladie veino-occlusive hépatique et l'acidose métabolique.

Quatre enfants (14%) ont présenté des EI considérés comme liés au traitement LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ; il s'agissait de tests positifs pour des anticorps anti-ARSA qui se sont tous négativés.

Le pourcentage d'enfants ayant présenté au moins un EI grave pendant la phase de suivi post-traitement de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) a été de 69 % avec comme EI graves les plus fréquemment rapportés (≥ 2 enfants) : dysphagie, dysfonction motrice, vomissements, infection liée à la procédure, entérite, polype de la vésicule biliaire, acidose métabolique, spasticité musculaire, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, crise d'épilepsie.

Trois enfants atteints de forme juvénile précoce sont décédés au cours des études ou programmes d'accès précoces, attribués à une progression de la maladie (n=2 enfants) ou un AVC ischémique (n=1 enfant). Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) par l'investigateur.

Une analyse actualisée de la tolérance a été réalisée **avec une durée médiane de suivi de 4,5 ans** pour l'analyse groupée sous forme fraîche. L'actualisation de l'analyse a été réalisée respectivement : le 13 décembre 2019 (étude 201222 et programme d'accès compassionnel CUP 207394) et le 15 mars 2020 (programmes d'exemption hospitalière 205029 et d'accès compassionnel CUP 206258). Les EI rapportés durant cette période de suivi actualisée ont été cohérents avec ceux rapportés lors de l'analyse initiale.

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

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 (≥ 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.

²⁸ Fumagalli F, Calbi V, Grazia Natali Sora M, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy : long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. Lancet. 2022 ; 399 :372-83

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'oncogénèse insertionnelle n'a été rapporté.

3.3.2 Données issues des études cliniques de LIBMELDY ((atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée, correspondant à la formulation actuellement commercialisée

A la date d'analyse intermédiaire du 6 juin 2022, les données groupées de tolérance de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée ont été évaluées pour 10 enfants au cours de l'étude 205756, à l'issue d'un suivi médian de 2,6 ans, soit 31,2 mois (min-max : 2,0-3,9)).

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

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

Un total de 2 EI a été considéré comme lié au traitement par atidarsagène autotemcel par l'investigateur avec des anticorps anti-ARSA positif. A la date de l'analyse intermédiaire, un de ces EI était en cours et un a été spontanément résolu. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Données issues de l'accès précoce

Pour rappel, lors de l'évaluation récente de droit commun de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) du 6 novembre 2024 par la CT, un total cumulé de 3 enfants avait été inclus depuis le début de l'accès précoce dans l'indication actuellement autorisée²⁹ (1^{er} rapport en date du 16 novembre 2022). Dans le cadre de la présente demande d'accès précoce dans la nouvelle indication concernée, le laboratoire a informé de l'inclusion de 3 patients supplémentaires dans l'accès précoce actuel portant l'effectif total cumulé à 6 enfants. Le cinquième rapport de synthèse incluant notamment ces 3 nouveaux patients n'ayant cependant pas été fourni à ce jour, seuls les résultats portant sur les trois premiers enfants inclus seront rappelés ci-dessous. Pour rappel, 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

²⁹ L'actuelle autorisation d'accès précoce de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est dans l'indication suivante : « Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants **asymptomatiques**, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus). »

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 :DM³⁰ à l'inclusion était de 0 pour le premier enfant traité et le score GMFC-MDL²³ 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 hémato-logue.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

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 \geq 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 :

³⁰ 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.

- 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 plaquettes³¹ 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 (numération absolue des neutrophiles (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.

3.4.2 Données relatives aux études post-inscription

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 21 avril 2021, 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 (atidarsagène autotemcel) (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 (atidarsagène autotemcel) 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.

Selon le laboratoire, les données du rapport intermédiaire de l'étude correspondante LongTerm MLD sont attendues en 2025.

Par ailleurs, un registre européen³², a été mis en place par des centres experts dans la collecte des données de traitement de la LDM.

3.5 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 :

- 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,

³¹ 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.

³² <https://www.mldinitiative.com/> (accédé le 29/09/2022)

- une hospitalisation du patient à distance de son lieu de domicile, et ce pour une durée de plusieurs semaines

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
205756 NCT03392987 EudraCT: 2017-001730-26	Etude prospective en ouvert à l'Hôpital San Raffaele (Milan) ; recrutement de 3-10 patients (maximum) Préparation cryogénisée de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) Critères d'efficacité et de tolérance similaires à l'étude 201222 Recrutement terminé : 10 patients traités à ce jour.	Rapport intermédiaire : Juin 2022 (résultats présentés dans la rubrique « 3. Synthèse des données ») Rapport final prévu pour Q4 2029
LongTerm-MLD NCT (non disponible) EudraCT : (non disponible)	Etude observationnelle en ouvert à l'Hôpital San Raffaele (Milan) ; Centres investigateurs : 1 site de traitement qualifiés par pays (5) : Italie, France, Allemagne, Grande-Bretagne et Pays Bas Recrutement d'environ 70 patients traités au cours du programme de développement et en phase post AMM. Objectif : suivi à long-terme (15 ans) et évaluation de la sécurité, de la durabilité de l'efficacité et de la survie après traitement avec LIBMELDY (atidarsagène autotemcel).	Rapport intermédiaire prévu en 2025 Rapport final prévu en 2038-39

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Chez les patients présentant une LDM de forme juvénile tardive		
NCT04283227 EudraCT : 2019-002636-82 ("An open label, non-randomised trial to evaluate the safety and efficacy of a single infusion of OTL-200 in patients with Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD) »)	Etude en ouvert, non randomisée ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) chez les patients présentant une LDM de forme juvénile tardive. L'objectif principal est d'évaluer l'effet pharmacodynamique de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans le liquide céphalorachidien et dans le cerveau à 24 mois par rapport à l'inclusion dans l'étude. Ouvert au recrutement	Analyse intermédiaire prévue en 2027 (24 mois de suivi pour tous les patients inclus) Analyse finale en 2033 (8 ans de suivi)

4. Discussion

Les données disponibles 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**, sans manifestation clinique de la maladie (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 atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) asymptomatiques,
 - + 46,1 % à 2 ans pour 4 enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) asymptomatiques,
- 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 (**correspondant à la population faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce**) 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)) :
 - + 20,1 % à 2 ans pour 7 enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) symptomatiques.
- 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 atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) et de 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6) chez les enfants atteints de la 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 la 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 la 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) atteints de la 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 symptomatiques, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie.

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.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats :

- **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 : il est attendu un impact de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sur la morbi-mortalité,**
- **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 leucodystrophie métachromatique, (correspondant à la population faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce) : l'impact de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sur la morbi-mortalité est incertain prenant en compte la moindre quantité d'effet rapportée sur la morbidité sans effet sur la mortalité dans ce sous-groupe exploratoire,**

L'impact sur la qualité de vie n'a pu en revanche être évalué faute de données disponibles.

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 :

- 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.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

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

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 pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut 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 susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins au regard des résultats issus d'une étude de phase I/II monocentrique qui, malgré ses limites méthodologiques, a montré l'efficacité de LIBMELDY chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) :
 - sur le score moteur GMFM (Gross Motor Function Measure) total à 2 ans (co-critère de jugement principal) par rapport à une cohorte d'histoire naturelle appariée de 41 patients avec une différence de 20,1%, quantité d'effet considérée comme cliniquement pertinente, chez les enfants **symptomatiques** (sous-groupe exploratoire) atteints de la forme juvénile précoce (n=7) ;
 - sur l'augmentation observée de l'activité ARSA à 2 ans par rapport à l'inclusion (second co-critère de jugement principal) avec une activité multipliée par 7,3 (IC95% = [3,6 ; 14,9]) ;
 - sur l'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 6/11 enfants respectivement sur les scores de performance (QI ≥ 85) et verbaux (QI ≥ 70) ;
- malgré les limites méthodologiques de cette étude de phase I/II monocentrique, 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 juvéniles précoces (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans l'indication de traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus), présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif

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 une durée d'autorisation de l'accès précoce de 1 an.

LIBMELDY, 2-10 x 10⁶ cellules/mL, 9 avril 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr