



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 22 octobre 2025**

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10<sup>6</sup> cellules/mL  
(LDM - Symptomatique et Asymptomatiques) (CT AP-510)**

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- On va passer à LIBMELDY, avec notre cheffe de projet, pareil pour un renouvellement d'AP.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Bonjour à tous. Vous avez examiné le renouvellement d'accès précoce post-AMM de la spécialité LIBMELDY en dispersion pour perfusion. Il s'agit de la thérapie génique atidarsagene autotemcel, qui est une thérapie génique ex vivo à base de cellules souches hématopoïétiques CD34+ autologues. Elles sont prélevées chez le patient, puis génétiquement modifiées afin d'exprimer l'enzyme ARSA fonctionnelle dans cette maladie. Elle s'administre en administration unique, et a l'AMM depuis 2020.

L'indication, si vous vous en rappelez, est le traitement de la leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA dans deux sous-populations sont caractérisées suivant l'âge de début d'apparition des symptômes.

Il s'agit, premièrement, des enfants atteints de la forme infantile tardive, se manifestant avant 30 mois, ou juvénile précoce, se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus, sans manifestations cliniques de la maladie, qu'on appellera asymptomatique pour la suite de la présentation ; et des 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.

Vous le voyez sur ce schéma ci-dessous, avec le continuum de la maladie et les différentes formes étant affichées. LIBMELDY est vraiment restreint aux formes les plus précoces et les plus agressives, marquées par des premiers symptômes de type moteur.

Un rappel des évaluations précédentes, qui ont eu lieu en trois ans par la commission. Premièrement, en 2021, vous aviez inscrit le médicament dans le cadre du droit commun et vous aviez octroyé un SMR important et une ASMR III uniquement pour la première sous-population asymptomatique, et un SMR insuffisant pour la seconde sous-population.

Il y a eu ensuite une demande d'accès précoce post-AMM en 2021, qui a été octroyée dans cette première sous-population avec un périmètre de remboursement suffisant. Il a été renouvelé par deux fois.

Enfin, en 2024, il y a eu une réévaluation au droit commun au cours de laquelle vous avez étendu le périmètre de remboursement en incluant la deuxième sous-population paucisymptomatique, avec un SMR important et une ASMR IV.

Il en a découlé de fait une demande d'extension d'accès précoce en avril 2025 pour inclure ces nouveaux patients. Vous avez étendu l'accès précoce dans cette sous-population.

Aujourd'hui, vous voyez le renouvellement d'accès précoce dans l'entière de l'AMM. Tout au long de ces évaluations, le médicament n'a pas été inscrit au Journal officiel.

Un rappel des données qui avaient été évaluées par la CT lors de la précédente évaluation. Elle reposait principalement sur l'étude clinique 201222 qui avait évalué LIBMELDY sous forme fraîche et avait inclus 20 patients. C'était une étude de phase I/II, prospective, non randomisée, en ouvert, de supériorité versus une cohorte historique de 43 patients.

On avait également des données issues des programmes d'accès compassionnel et d'exemption hospitalière en Italie qui avaient inclus 9 patients.

On avait une étude de phase I/II, mono-bras, prospective, non randomisée en ouvert, monocentrique, ayant inclus 10 patients, ayant évalué la forme cryoconservée, qui est la forme commercialisée de LIBMELDY.

On avait également les données pour 3 patients inclus dans l'accès précoce en avril 2025.

Aujourd'hui, en termes de nouvelles données, on dispose des données d'un suivi plus long, de plus de deux ans, pour le CSR de l'étude clinique 201222. On a un suivi médian de 11,8 à 9,2 ans sur la forme. On dispose également d'un suivi supplémentaire pour un patient du programme d'accès compassionnel jusqu'à un suivi de 10,8 ans. Enfin, on a des données supplémentaires pour l'accès précoce avec 3 nouveaux patients qui ont été inclus dans le dernier rapport fourni, soit un total de 6 patients. Et il y a une nouvelle étude qui n'a jamais été évaluée par la CT, qui est une étude observationnelle post-commercialisation, établie dans le cadre de l'AMM, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de LIBMELDY jusqu'à 15 ans. Finalement, elle a inclus à la fois les 39 patients précités du programme de développement clinique et 10 nouveaux patients issus du d'usage compassionnel nominatif ou post-commercialisation.

En termes de résultats, pour l'étude principale 201222, il y avait une analyse appariée versus cohorte historique uniquement pour un co-critère de jugement principal, qui était un score de motricité. Le deuxième co-critère de jugement principal était l'évaluation de l'activité enzymatique ARSA. Mais il y avait des limites au regard de la comparaison versus la cohorte historique, qui était notamment liée au fait que l'appariement était non exact sur deux seules caractéristiques des patients, à savoir l'âge à l'inclusion et la forme de la maladie. Il y avait également des différences sur les caractéristiques à l'inclusion entre les patients traités et les patients de la cohorte historique, notamment en termes de présence des symptômes, durée de la maladie, âge au diagnostic. Finalement, ce sont de nombreuses limites qui avaient été relevées sur cette comparaison.

Là, vous avez les résultats sur un des critères de jugement secondaire. Vous le voyez, les courbes bleues représentent l'évolution des patients traités et les courbes vertes l'évolution des patients de la cohorte d'histoire naturelle, elles sont mises en perspective. Le score

GMFMC-MDL est un score de motricité pour mesurer les capacités et limitations fonctionnelles des enfants atteints de paralysie cérébrale. Le score va de 0, normal, à un score de 6, perte de toutes fonctions motrices. En haut de la diapositive, vous avez les formes infantiles tardives, avec 8 enfants très symptomatiques. On voit que, finalement, l'évolution est plutôt stable tout au long du temps pour la majorité des patients. Je rappelle que l'effectif est faible, avec enfants.

En haut à droite, vous voyez un des enfants qui était asymptomatique au *screening* puis paucisymptomatique lors de la prise du traitement s'est dégradé rapidement, finalement, il est hors AMM de LIBMELDY.

En bas, vous voyez les formes juvéniles précoces, avec en bas à gauche les enfants présymptomatiques, avec un effectif de 4, et là encore les résultats sont plutôt en faveur d'un maintien du score à l'issue du temps. En bas à droite, les enfants paucisymptomatiques sont ceux pour lesquels il y avait eu plus de discussion, puisque vous voyez que l'effet était plus hétérogène chez ces 7 patients.

Il y a également des résultats sur deux autres critères d'événements importants, qui sont la survie sans déficience motrice sévère, ce qui correspond au délai jusqu'à un score GMFMC-MDL d'au moins 5, c'est-à-dire une impossibilité de locomotion et de s'asseoir sans aide, mais le contrôle de la tête reste possible, dont un (inaudible 1.34.13). Il y a également des résultats en termes de survie globale. Vous voyez que, là encore, les résultats dans les formes infantiles tardives sont plus marqués par rapport à la mise en perspective avec la cohorte historique que les formes juvéniles précoces. Depuis la dernière évaluation, il n'y a pas eu de nouveaux décès dans cette étude.

Parmi, les autres nouvelles données fournies, il y a cette fameuse étude post-commercialisation jusqu'à 15 ans, qui inclut les 49 patients au total. Les résultats sont cohérents avec l'étude précitée. On a les données d'accès précoce pour six enfants qui vous ont été détaillées dans le document préparatoire, avec des données d'efficacité de suivi limitées à 4 enfants. Le profil de tolérance du médicament depuis avril dernier est resté stable, avec des risques identifiés inchangés et l'absence de nouveau signal.

Au total, les nouvelles données d'efficacité et de tolérance sont cohérentes avec l'évaluation du 17 avril, qui nous est rappelé. Il y a un effet plus marqué chez les enfants asymptomatiques atteints de formes infantiles tardives, mais moins marqué chez les enfants symptomatiques atteints de la forme juvénile précoce. Il y avait également des évaluations sur le QI où là encore cette différence avait été mentionnée.

Le besoin médical était non couvert pour ces deux populations, prenant en compte les nombreuses incertitudes avec les limites méthodologiques associées à l'étude principale ; les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme ; sur la tolérance à long cours, avec le risque important potentiel identifié sur la malignité associée à l'oncogenèse, et des signaux relatifs à l'immunisation ; et l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Vous devez donc vous prononcer sur ce quatrième renouvellement d'accès précoce.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- OK. Sylvie.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Je voulais revenir sur les données que l'on nous présente. Alors que c'est un traitement dont le premier essai a débuté en 2010, il me semble qu'on est en 2025, donc il y a un recul potentiel pour certains enfants inclus de 15 ans. Je m'étonne de voir qu'on nous donne des données, me semble-t-il, incomplètes de tous les enfants. C'est dommage de ne pas disposer de données exhaustives sur l'ensemble des enfants qui ont été inclus dans l'étude initiale.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- On est entièrement d'accord avec toi, Sylvie. L'idée est de renouveler avec comme condition justement d'avoir des données sur tous les patients pour lesquels on peut avoir des données, de manière la plus exhaustive possible. On verra comment on le formule.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- La deuxième question que j'avais, c'était par rapport au renouvellement d'AP. Là, on en a plusieurs, ou c'est le troisième, quatrième... Je me demande si on peut aller jusqu'à 10. Il y a une limite ? Il n'y a pas de limite ? A-t-on demandé à modifier un peu cela ou pas du tout ?

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- D'une part, le PLFSS n'est pas voté, et d'autre part, cela ne concernera, je pense, pour les AP à venir et non pas pour les AP passés. Je ne sais pas ce que tu en penses, Charlotte, mais la loi, en principe, n'est pas rétroactive. Je pense que malheureusement pour des dossiers comme celui-ci, on risque d'être un peu coincés parce qu'ils ont été soumis sous une législation qui était différente.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Sauf si la loi le prévoit.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Oui, sauf si la loi le prévoit, absolument. Ce qui ne serait pas mal, je suis d'accord avec toi sur le principe, bien sûr. On l'a exprimé suffisamment et ouvertement. Merci. Catherine.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Je voulais juste dire que maintenant, il y a une mise en place du dépistage systématique, et on voit bien que ce médicament marche s'il est donné très tôt, et marche moins bien s'il est donné sur des patients symptomatiques.

Ensuite, il y avait un projet de décret sur les financements des MTI, et les firmes sont dans l'attente de la publication de ce décret. C'était un financement sur cinq ans en fonction d'indicateurs récupérables sur des registres ou les données du SNDS. C'est pour cela que c'est en attente, tout simplement. J'ai vu avec l'association concernée et ils sont en attente des discussions. On a participé aux discussions et il y avait des indicateurs, sauf que, quand quelqu'un décède d'une autre cause que le médicament, il doit être payé ou pas ? C'est la question qui se pose.

Ensuite, je pense, en effet, que dans le PLFSS, il y a un article qui va limiter les AP2 et ça va être d'ailleurs de l'accès plutôt direct, d'après ce que j'ai pu comprendre. L'article n'est vraiment pas très clair, on est en train de l'étudier et, effectivement, ça va changer beaucoup de choses sur les AP et changer aussi le mode d'accès. Je vous remercie.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Tous ces aspects de révision des AP, c'est un peu tôt, je pense, pour en parler, mais c'est vrai qu'il y a plusieurs pistes de modification. Je voulais tout de même rebondir sur ce que tu as dit sur le dépistage néonatal. On est au cœur de la discussion et la décision n'a pas encore été prise au niveau de la HAS. On ne peut pas dire actuellement que le dépistage est en route.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Oui, mais c'est dans les tuyaux. Il faut le prendre en compte aussi pour cela. Je souscris à ce que tu dis, mais en attendant, il y a des patients qui peuvent être très améliorés si c'est pris très tôt et, par contre, si c'est pris tard, on le voit bien sur les résultats, ce n'est pas bon. S'il n'y a pas le dépistage, on sera toujours avec un temps de retard sur ces thérapies géniques. Cela pose la question de la soutenabilité de notre système de santé. Je crois qu'il faut se pencher sur ce sujet parce qu'on met en contribution des patients qui vont, pour prendre ces moyens, se sortir des parcours de soins parce qu'ils ne pourront plus. On en est là.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Je propose qu'on vote sur ce renouvellement. L'idée du bureau était oui, mais pour neuf mois. On avait proposé neuf mois, mais je vous laisse débattre là-dessus. Personnellement, je ne suis pas hyper adepte de ces neuf mois pour la bonne raison qu'il y a extrêmement peu de patients et j'ai peur qu'on donne du travail au laboratoire et au SEM pour pas grand-chose.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Tu es sûr qu'on avait dit neuf mois ?

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Oui, on avait discuté les neuf mois.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Je n'ai pas cette donnée.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Non, Michel, tu as tout à fait raison. La discussion des neuf mois, on l'a eue avec le Président parce que, comme ça, le dossier va passer au collège, évidemment après. On a eu une réunion préparatoire avec le Président et c'est là qu'on a discuté les neuf mois. Je vous donne simplement cet élément de discussion. Personnellement, je suis de ton avis, ce n'est pas pertinent dans cette indication, mais je vous laisserai tout de même voter pour le renouvellement ou pas, suivi d'une durée, c'est préférable. On peut démarrer le vote.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le renouvellement, pour une durée d'un an.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Véronique.

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.-** Juste pour bien comprendre, parce qu'en effet, la question du suivi pour des patients traités depuis presque 15 ans est une question pour moi vraiment majeure. Là, on donne notre accord pour un an et le laboratoire, dans un an, nous donnera des données de suivi ou la condition est suspensive ? Comment les choses vont être abordées ?

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** On va le présenter comme quelque chose de suspensif. Maintenant, c'est très difficile, mais on veut absolument avoir plus de données que ce que l'on a actuellement. On a des données robustes sur trop peu de patients, comme l'a dit Sylvie, par rapport au nombre de patients traités. Il faut que l'on ait des données sur les patients de l'accès précoce et les autres patients. C'est un peu une gymnastique, mais dans une maladie aussi rare, c'est tout de même essentiel d'avoir cette information. Ils le comprendront. En plus, ils sont tous traités dans le même centre en Italie, donc il y a une facilité organisationnelle. C'est ce qui fait qu'on devrait y arriver.

**M. MAURA, CNAM.-** C'était un peu dans la continuité de la question de Madame Minard-Colin. Dans ce cas, je ne sais pas comment ça se passe, quelles questions posez-vous au laboratoire et, en termes de compatibilité avec les données, qu'attendez-vous d'avoir comme réponse par rapport aux données qu'ils ont ? Je ne sais pas si je suis clair.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Oui, parfaitement. Je me suis posé la même question.

**M. MAURA, CNAM.-** On discute de délais, mais pour les experts, ce serait intéressant de savoir quelle réponse on veut avoir et si les données sont compatibles. Si c'est encore l'occasion d'avoir des données pour lesquelles on dit que c'est descriptif, on ne peut pas avancer plus.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Parce qu'on aura des données descriptives.

**M. MAURA, CNAM.-** Mais vous allez avancer avec ces données descriptives ?

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Je pense que c'est tout de même important de voir si la corrélation qu'on pressent entre la précocité de l'instauration du traitement et le bénéfice se vérifie avec plus de patients et plus de recul. On n'a pas besoin de comparaison pour le dire. Les éléments de comparaison, de toute façon, il n'y a pas d'autres traitements, donc on aura des difficultés à avoir une quelconque comparaison. Les données observationnelles dans cette situation me paraissent malgré tout intéressantes, à comparer éventuellement à des données de registre, parce que tous ces patients font partie de BaMaRa. Et il y a des données historiques qui peuvent être intéressantes. On va rédiger nos souhaits et on va le soumettre l'ordre de l'adoption, mais effectivement il faut réfléchir sur le critère qu'on attend.

**M. MAURA, CNAM.-** C'est de la causalité. On attend tout de même des choses pour avancer.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** D'après ce que la CT exprime, c'est d'avoir les données sur l'ensemble des patients, puisque cela fait 15 ans que certains ont commencé le traitement.

**M. MAURA, CNAM.-** Oui, Madame Chevret l'a souligné.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** On va l'exprimer comme cela.

**M. MAURA, CNAM.-** Mais, que peut-on en faire en causalité derrière ? Parce qu'avoir des données pour avoir des données... ?

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Mais on n'en fera rien de plus que les PUT, Geric.

**M. MAURA, CNAM.-** Mais justement, n'est-ce pas un vrai problème ?

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.-** Il y a tout de même des points de survie sur ces patients qui font que l'on connaît l'histoire naturelle de l'évolution et, en particulier sur la survie, on peut voir si on a changé quelque chose sur la survie.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** La survie, la motricité, en comparaison par rapport à un groupe historique issu de BaMaRa, ce serait déjà bien.

**M. MAURA, CNAM.-** On verra ça. Merci beaucoup.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** Le Collège de la HAS a déjà exprimé ce type d'attente pour d'autres dossiers.

**M. MAURA, CNAM.-** Oui, c'est récurrent. Et on dit, c'est descriptif, on ne peut rien en faire et on renouvelle, et on prend des décisions, mais sans données causales. Merci

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Oui, on est d'accord. Très bien.