

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

atidarsagène autotemcel

**LIBMELDY, 2-10 x 10⁶
cellules/mL,**

dispersion pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 6 novembre 2024

→ Adolescent / Enfant / Nourrisson

→ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique 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),
- 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).

Place dans la stratégie thérapeutique	LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) constitue un traitement de première intention chez les enfants atteints de leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA : <ul style="list-style-type: none"> – 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) – 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).
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Compte tenu :

- des résultats d'une étude de phase I/II monocentrique montrant l'efficacité de LIBMELDY 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 quantité d'effet considérée comme cliniquement pertinente :
 - chez les enfants **asymptomatiques** (sous-groupes exploratoires) avec une différence de 65,4% chez les enfants atteints de la forme infantile tardive (n = 9) et de 46,1% chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce (n = 4)
 - chez les enfants **symptomatiques** (sous-groupe exploratoire) atteints de la forme juvénile précoce (n=7) avec une différence moindre de 20,1%,
- de 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 8,6 (IC_{95%} = [3,9 ; 19,2]) chez les enfants atteints de la forme infantile tardive,
 - avec une activité multipliée par 7,3 (IC_{95%} = [3,6 ; 14,9]) chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce,
- de 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 6/9 et 7/9 enfants atteints de la forme infantile tardive respectivement sur les scores de performance (QI ≥ 70) et verbaux (QI > 55)
 - pour 6/11 enfants atteints de la forme juvénile précoce respectivement sur les scores de performance (QI ≥ 85) et verbaux (QI ≥ 70),
- du besoin médical non couvert dans ces populations,

mais prenant en compte de nombreuses incertitudes portant tout particulièrement :

- sur les limites méthodologiques associées à cette étude (monocentrique, faible effectif, analyse en sous-groupes exploratoires, appariement non exact sur deux seules caractéristiques des patients associé à des différences sur des caractéristiques à l'inclusion par rapport à la cohorte historique) pouvant induire un biais dans l'estimation de la quantité d'effet réelle du traitement, en particulier dans chacune des sous-populations concernées,
- sur le maintien de l'efficacité à long terme au regard du recul maximal de traitement limité à ce jour (suivi médian de 9,5 ans chez les enfants atteints de la forme infantile tardive et de 7,5 ans chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce), pour un effectif limité de patients,
- sur la tolérance au long cours, notamment au regard du risque important potentiel identifié au PGR sur la malignité associée à l'oncogenèse, et des signaux relatifs à l'immunisation,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie pour les patients et aidants,

la Commission considère que LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) apporte :

- une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la prise en charge des 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
- une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la prise en charge des enfants **symptomatiques**, présentant des manifestations

	<p>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.</p>
Population cible	<p>La population cible de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est estimée à environ 3 à 4 enfants par année au maximum.</p>
Demande de données	<p>Conformément à la demande formulée dans l'avis d'inscription de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) du 21 avril 2021, la Commission maintient son souhait de disposer de données permettant de décrire chez tous les patients éligibles à LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) en France, effectivement traités ou non :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>La Commission note que, selon le laboratoire, le rapport intermédiaire de l'étude observationnelle LongTerm MLD, mise en place dans le cadre de l'AMM, est attendu en 2025. La Commission rappelle, comme dans l'avis du 21 avril 2021, que dans le cas où l'étude observationnelle Long-Term MLD ne permettrait pas de collecter l'ensemble des éléments demandés, un registre complémentaire devra être mis en place.</p> <p>Par ailleurs, compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, de la transposabilité non assurée des résultats des études cliniques aux patients français et de la complexité du processus de traitement, la Commission maintient également son souhait d'être destinataire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des rapports finaux des études toujours en cours : étude clinique de phase I/II 201222 (rapport final prévu après un suivi de 8 ans post greffe) et étude 205756 (avec formulation cryoconservée), – et des données de suivi des patients inclus dans les programmes d'accès précoces. <p>La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.</p>
Recommandations particulières	<p>La Commission maintient ses recommandations relatives à la prise en charge du médicament formulées dans son avis d'inscription du 21 avril 2021 à savoir que compte tenu de la complexité de la procédure de thérapie génique de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel), de son usage strictement limité à une population restreinte de patients atteints de LDM et des incertitudes en termes de maintien de son efficacité et de sa tolérance au long cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La décision de traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence de professionnels du centre de référence ayant l'expérience de l'allogreffe de moelle et de la thérapie génique dans les leucodystrophies métachromatiques. – La prescription de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et son administration doivent être réservées au centre de référence qualifié, par un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de leucodystrophie métachromatique, conformément aux exigences du RCP et selon avis d'expert.

Dans ce contexte, la Commission souligne l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire).

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	11
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.3 Profil de tolérance	32
3.4 Données d'utilisation	36
3.5 Modification du parcours de soins	38
3.6 Programme d'études	39
4. Discussion	39
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	42
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	42
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	43
5.3 Service Médical Rendu	44
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	45
5.5 Population cible	46
5.6 Demande de données	46
5.7 Autres recommandations de la Commission	47
6. Annexes	48

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 – Novembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Il s'agit de la seconde demande d'inscription de la spécialité LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. La précédente demande d'inscription a été examinée par la Commission qui a rendu un avis en date du 21 avril 2021 (cf. conclusions ci-dessous « Rappel des évaluations précédentes »).</p> <p>En parallèle, la troisième demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est en cours d'évaluation par la Commission et fait l'objet d'un avis séparé.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « LIBMELDY est indiqué dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie, – Chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	<p>Atidarsagène autotemcel (A16AB21)</p> <p>LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 795 2 1)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Orchard Therapeutics France (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 17/12/2020</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : Sans objet</p> <p>Plan de Gestion des Risques</p> <p>Etude demandée par l'AMM : étude de suivi à long-terme OTL-200-10 Long-Term 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>
<p>Classe pharmacothérapeutique</p>	<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>
<p>Information au niveau international</p>	<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>
<p>Autres indications de l'AMM</p>	<p>Sans objet.</p>
<p>Rappel des évaluations précédentes</p>	<p>La CT a déjà évalué LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) lors d'une première demande d'inscription dans l'indication AMM concernée et lui a octroyé (avis du 21/04/2021¹) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) uniquement chez les enfants asymptomatiques sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique. – et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres enfants du périmètre de l'AMM correspondant aux enfants symptomatiques présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif, atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique.

¹ Avis de la Commission du 21 avril 2021. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263243/fr/libmeldy-population-autologue-enrichie-en-cellules-cd34-qui-contient-des-cellules-souches-progenitrices-hematopoietiques-transduites-ex-vivo-avec-un-vecteur-lentiviral-codant-le-gene-de-l-arylsulfatase-a-humaine [accédé le 29/08/2024]

	<p>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. <i>supra</i>) : « Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie ». Elle a été renouvelée par la HAS en date du 13 octobre 2022³ et du 23 septembre 2023⁴ dans l'indication concernée. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. Cette évaluation est en cours et fait l'objet d'un avis séparé.</p>
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 4 septembre 2024. • Date d'adoption : 25 septembre 2024. • Date d'audition : 6 novembre 2024 – Contribution de parties prenantes : Oui (contributions écrites et orales : Vaincre les Maladies Lysosomales et Association Européenne contre les Leucodystrophies ELA-France) – Expertise externe : Oui

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 correspondante⁵. 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^{5,6}.

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

² Décision n° 2021.0228/DC/SEM du 26 octobre 2021 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LIBMELDY. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295371/fr/decision-n-2021-0228/dc/sem-du-26-octobre-2021-de-la-presidente-de-la-haute-autorite-de-sante-prise-au-nom-du-college-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-libmeldy [accédé le 29/08/2024]

³ Décision n° 2022.0351/DC/SEM du 13 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LIBMELDY. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3379875/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 29/08/2024]

⁴ Décision n° 2023.0356/DC/SEM du 27 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LIBMELDY. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3466391/fr/libmeldy-atidarsagene-autotemcel-leucodystrophie-metachromatique [accédé le 29/08/2024]

⁵ Rosenberg J B, Kaminsky S M, Aubourg P. et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. J Neurosci Res. 2016 ; 94 : 1169-79.

⁶ 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.

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^{5,6}. 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)^{6,7}.

Diagnostic de la maladie

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)⁸ 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

⁷ 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.

⁸ EPAR de LIBMELDY

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 environnement⁹. 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 patients⁸. 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 marche⁶. La progression de la maladie est plus lente que dans la forme infantile tardive mais les mêmes symptômes psychomoteurs et cognitifs sont retrouvés⁹. 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 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 patients⁸. 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 formes⁹.

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 rétrospective¹⁰ 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.

⁹ Gomez-Ospina N, Adam PM, Ardinger HH et al. Arylsulfatase A Deficiency. GeneReviews [Internet] May 30, 2006. [mise à jour le 30 avril 2020]

¹⁰ 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.

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 000¹¹.

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^{9,12}.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique est une alternative actuellement disponible afin de corriger le déficit enzymatique. Le consensus sur son usage n'est cependant à ce jour pas établi. L'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)¹³ cite la GCSH allogénique comme option thérapeutique généralement réservée aux formes atténuées de la LDM correspondant aux formes juvéniles et adultes et diagnostiquées¹². 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 cas¹⁴. 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^{12,14,15}.

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 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

¹¹ 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

¹² 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

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

(se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)

- 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 :

- **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)**
- **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).**

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 de la précédente évaluation de droit commun (avis CT du 21 avril 2021)¹. Ces données ont également déjà été évaluées par la Commission dans le cadre de l'accès précoce^{16,17,18}.

Pour rappel, l'examen initial 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

¹⁶ 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]

¹⁷ 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]

¹⁸ 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]

d'analyse intermédiaire du 30 mars 2018, 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, 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.

Le laboratoire a également présenté des nouvelles données à l'appui de cette seconde demande d'inscription :

- les résultats actualisés (efficacité et tolérance) de l'étude 201222, correspondant à la 3^{ème} analyse intermédiaire en date du 4 mars 2022 ; **à cette date d'analyse intermédiaire :**
 - **la durée médiane de suivi post-traitement des enfants de l'étude 201222 était de 9,5 ans** (min-max : 6,5 ; 11,0) **dans le groupe de forme infantile tardive (n=9) et 7,5 ans** (min-max : 0,6 ; 10,6) **dans le groupe de forme juvénile précoce (n=11)**
 - **et l'effectif de la cohorte historique comparative a été augmenté à douze enfants supplémentaires soit un total de 43 enfants non traités dont 41 inclus dans la population d'analyse appariée.**

La méthodologie de l'étude ainsi que l'ensemble des résultats (analyse intermédiaire du 30 mars 2018 déjà évaluée par la CT et analyse intermédiaire « nouvelles données » du 4 mars 2022) sont présentés en rubrique 3.2.1.

- les données actualisées (efficacité et tolérance) des 2 programmes d'accès compassionnels (CUP 207394 et CUP 206258) et du programme d'exemption hospitalière (205029) à la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022 ; **à cette date d'analyse, aucun nouveau patient n'a été inclus et le suivi médian était respectivement de 5,0 ans (min- max :4,5 – 6,1 ans) pour les 7 enfants avec forme infantile tardive asymptomatique, de 1,14 ans pour l'enfant avec forme juvénile précoce asymptomatique et de 8,7 ans pour l'enfant avec forme juvénile précoce paucisymptomatique** ; les résultats actualisés (analyse intermédiaire « nouvelles données » du 4 mars 2022) sont présentés en rubrique 3.2.2.
- les données d'utilisation actualisées issues de l'accès précoce ; depuis le dernier renouvellement d'accès précoce en 2023⁴, 1 enfant supplémentaire a été inclus dans l'accès précoce
- les données de tolérance actualisées issues du suivi de pharmacovigilance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

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.

L'étude comprenait 4 périodes :

- une période de sélection
- une période d'inclusion (de la fin de la période de sélection au jour précédant l'administration de busulfan (J-5) : les patients ont réalisé les examens cliniques et complémentaires pour établir leur statut vis-à-vis de la maladie et les conditions générales cliniques
- une période de traitement (J-35 à J0¹⁹)
- une période de suivi à long-terme ; la période de suivi de l'étude était prévue pour une durée de 8 ans, avec évaluation des co-critères de jugement principaux à l'issue de 2 ans d'étude.

Après la phase de suivi, les patients pouvaient être inclus dans une étude de suivi observationnelle à long-terme sur 15 ans.

L'étude a débuté le 9 avril 2010 (1^{er} patient inclus) et les analyses intermédiaires ont eu lieu respectivement le 30 mars 2018 (avis CT du 21 avril 2021)¹ et le 4 mars 2022 (**nouvelles données**).

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- Diagnostic de LDM basé sur la détection d'une activité de l'ARSA inférieure à la normale et/ou sur l'identification de 2 mutations responsables de la maladie. En cas d'identification de nouveaux allèles, il était vérifié qu'il ne s'agissait pas de polymorphismes par une recherche dans la base de données des polymorphismes déjà connus et par le criblage d'au moins 100 chromosomes chez des patients non atteints. De plus, la présence de sulfatides dans un recueil d'urine sur 24 heures a permis d'exclure de l'étude les patients porteurs de pseudo-déficiência (Pd) de la LDM : Pd/Pd et MLD-Pd/Pd (ayant de faibles niveaux d'activité ARSA résiduelle lors des tests enzymatiques).
- **LDM infantile tardive présymptomatique**²⁰ définie par la présence de 2 des 3 critères suivants :
 - Âge d'apparition des symptômes chez le(s)/la frère(s)/sœur(s) aîné(e)(s) ≤ 30 mois ;

¹⁹ Concernant la période de traitement :

- entre J-35 et J-4 avant la greffe des cellules CD34+ un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques était effectué pour l'ensemble des patients, soit à partir d'un prélèvement de moelle osseuse soit à partir de la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphériques (CSSP) afin de disposer d'un greffon de secours de CSH non modifiées en cas de problèmes techniques durant la fabrication du traitement ou d'échec de la prise des cellules souches modifiées génétiquement.
- à J-4, un nouveau prélèvement de moelle osseuse ou de CSSP était effectué en vue de fabriquer LIBMELDY.
- entre J-4 et J-1, une phase de conditionnement au busulfan était débutée pour tous les patients :
 - o pour les patients inclus avant janvier 2014 (9 patients), le conditionnement était sub-myéloablatif, avec 14 doses administrées par voie IV avec pour objectif d'atteindre une AUC totale cumulée d'environ 67 200 µg*h/L.
 - o Pour les patients inclus après janvier 2014, suite à un amendement au protocole en date du 10 décembre 2013, 11 patients ont reçu par la suite un conditionnement myéloablatif, avec 4 doses administrées par voie IV avec pour objectif d'atteindre une AUC totale cumulée de 85 000 g*h/L.
- A J0, les patients recevaient le médicament à l'étude, et étaient hospitalisés pour une durée de 3 mois.

²⁰ Les patients présymptomatiques ont été définis comme des patients sans atteinte neurologique (symptômes liés à la maladie), avec ou sans signes de la maladie révélés par des examens complémentaires (électroneurographie et IRM cérébral).

- Deux allèles ARSA mutés nuls (0) ;
- Neuropathie périphérique à l'examen électroneurographique (indice de vitesse de conduction nerveuse inférieur à 2 écart-types de la plage normale).

OU

- **LDM juvénile précoce présymptomatique²⁰ ou paucisymptomatique²¹** définie par la présence de 2 des 3 critères suivants :
 - Âge d'apparition des symptômes chez le patient ou chez le(s)/la frère(s)/sœur(s) aîné(e)(s) entre 30 mois et 6 ans (avant le 7ème anniversaire) ;
 - 1 allèle ARSA muté nul (0) et 1 allèle ARSA muté R ;
 - Neuropathie périphérique à l'examen électroneurographique.

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- Patients positifs à l'acide ribonucléique (ARN) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et/ou à l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) et/ou à l'acide désoxyribonucléique (ADN) du virus de l'hépatite B (VHB) ;
- Néoplasie ;
- Altérations cytogénétiques typiques des syndromes myélodysplasiques/leucémie myéloïde aiguë ;
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques au cours des 6 derniers mois ;
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques avec un chimérisme donneur.

Traitements reçus

Le traitement par la formule fraîche²² était perfusé par voie IV avec un cathéter veineux central durant 10 à 20 minutes. La dose minimale prévue était de 2×10^6 cellules CD34+/kg, avec un objectif de 5×10^6 à 10×10^6 cellules CD34+/kg (dose maximale de 20×10^6 cellules CD34+/kg), selon le rendement des cellules après la production du traitement expérimental.

Les traitements concomitants suivants étaient interdits : enzymothérapies substitutives par protéine ARSA, GCSH allogénique, toute autre thérapie cellulaire / génique.

Effectifs

– Etude 201222

Au total, 22 enfants ont été sélectionnés parmi lesquels 21 inclus dans l'étude (un enfant a retiré son consentement) et 20 ayant reçu le traitement (un enfant n'a pas reçu le traitement en étant exclu de l'étude par l'investigateur car présentant une forme de LDM juvénile précoce avec progression rapide de la maladie)²³.

²¹ Les patients paucisymptomatiques ont été définis comme des patients répondant aux 2 critères suivants :

- QI ≥ 70
- Capacité à marcher de façon autonome sur ≥ 10 pas

A noter que ces critères ont été introduits lors d'un amendement au protocole du 10 décembre 2013. A cette date, 10 patients étaient inclus. Avant cet amendement, les patients paucisymptomatiques étaient définis comme ceux identifiés dans les 6 mois suivant le 1^{er} symptôme signalé.

²² L'étude clinique 201222 a été réalisée avec une formulation dite fraîche de cellules CD34+ autologues codant pour le gène ARSA tandis que la forme commercialisée de LIBMELDY (Cellules CD34+ autologues codant pour le gène ARSA) est réalisée avec une formule cryoconservée.

²³ A noter que la taille d'échantillon a été augmentée suite à un amendement passant de 8 patients (protocole version 1 en 2009,) à 20 patients (version 8 en 2014).

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

- **A la date d'analyse du 30 mars 2018 (analyse intermédiaire – avis CT du 21 avril 2021), la durée médiane de suivi post-traitement était de 5,5 ans (min-max : 3,0 ; 7,5) dans le groupe de forme infantile tardive (n=9) et 3,5 ans (min-max : 0,6 ; 6,6) dans le groupe de forme juvénile précoce (n=11).** Deux enfants, tous deux atteints de forme juvénile précoce, sont décédés (respectivement à 15 mois post-traitement et à 8 mois post-traitement). Le décès a été attribué à la progression de la maladie. Tous les enfants en vie (n=18) avaient au moins 3 ans de suivi post-traitement. Deux enfants avaient au moins 7 ans de suivi post-traitement dans le groupe de forme infantile tardive versus 0 dans le groupe de forme juvénile précoce. Aucun des enfants n'avait complété les 8 ans de suivi post-traitement prévus pour l'analyse finale.
- **A la date d'analyse du 4 mars 2022 (analyse intermédiaire – nouvelles données), aucun nouveau patient n'a été inclus. La durée médiane de suivi post-traitement était de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0) dans le groupe de forme infantile tardive (n=9) et 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6) dans le groupe de forme juvénile précoce (n=11).** Aucun nouveau décès n'a été rapporté. Tous les enfants en vie (n=18) avaient au moins 6,5 ans de suivi post-traitement dont 5 enfants (2 formes infantiles tardives et 3 formes juvéniles précoces) ayant entre 8 et 10 ans de suivi et 5 enfants (4 formes infantiles tardives et 1 forme juvénile précoce) ayant ≥ 10 ans de suivi. L'âge médian au dernier contact ou au décès était de 10,8 ans (min.-max. : 6,5 - 11,0 ans) dans le groupe de forme infantile tardive et de 12,5 ans (min.-max. : 6,6 - 19,1 ans) dans le groupe de forme juvénile précoce.

– Cohorte historique « Histoire naturelle » (HN)

- **A la date d'analyse du 30 mars 2018 (analyse intermédiaire – avis CT du 21 avril 2021),** au total, 31 enfants ont été inclus dans la cohorte historique parmi lesquels 19 (61 %) avec une forme infantile tardive de la LDM et 12 (39%) avec une forme juvénile précoce de la LDM. Après l'inclusion des patients dans la cohorte historique HN, des données transversales (n=9) et longitudinales (n=22) ont été recueillies. Des visites prospectives et rétrospectives ont été réalisées afin de collecter des données pour l'analyse. La durée médiane de suivi des enfants était de 4,5 ans (min-max : 1,8 ; 14,2) dans le groupe de forme infantile tardive (n=19) et 6,8 ans (min-max : 2,5 ; 16,1) dans le groupe de forme juvénile précoce (n=12). Les principales causes d'arrêt de l'étude ont été : le décès (12 enfants dans le groupe de forme infantile tardive et 3 enfants dans le groupe de forme juvénile précoce), la perte de vue (3 enfants et 2 enfants respectivement dans chaque groupe) et les déviations au protocole (1 enfant dans chaque groupe respectivement).
- **A la date d'analyse du 4 mars 2022 (analyse intermédiaire – nouvelles données), douze enfants supplémentaires ont été inclus (cut-off au 01/11/2021) soit un total de 43 enfants non traités ;** parmi ceux-ci **41 enfants ont été inclus dans la population d'analyse appariée** dont 26 (63 %) avec une forme infantile tardive de la LDM et 15 (37 %) avec une forme juvénile précoce de la LDM. **La durée médiane de suivi des enfants depuis le début des symptômes était de 4,9 ans (min-max : 0,4 ; 19,3) dans le groupe de forme infantile tardive (n=28) et 6,1 ans (min-max : 2,6 ; 21,1) dans le groupe de forme juvénile précoce (n=15).** L'âge médian au dernier contact ou au décès était de 6,2 ans (min-max. : 2,7 – 20,4 ans) dans le groupe de forme infantile tardive (n=28) et de 10,3 ans (min-max : 5,6 – 25,3 ans) dans le groupe de

forme juvénile précoce (n=15). Les principales causes d'arrêt de l'étude ont été : le décès (18 enfants dans le groupe de forme infantile tardive et 3 enfants dans le groupe de forme juvénile précoce), la perte de vue (3 enfants et 2 enfants respectivement dans chaque groupe) et les déviations au protocole (1 enfant dans chaque groupe respectivement).

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

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

* la durée de suivi était considérée comme :

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

- étude HN :

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

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

Les populations d'analyses sont détaillées dans le Tableau 2.

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

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

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

Population de l'étude

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

– Etude 201222

Au total, parmi la population incluse (n=21), 52 % (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 pré-symptomatiques au moment de l'administration tandis que 40 % (n=8/20) étaient cliniquement symptomatiques. Deux enfants étaient des frères et sœurs.

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

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

Le score GMFM total a l'inclusion variait de :

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

– Cohorte historique « Histoire naturelle » (HN)

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

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

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

	Etude 201222 (N=21)		Cohorte historique HN			
	Analyses intermédiaires (30/03/2018 et 04/03/2022)		Analyse intermédiaire (30/03/2018, N=31)		Analyse intermédiaire (04/03/2022, N=43)	
	Forme infantile tardive (N=9)	Forme juvénile précoce (N=11)	Forme infantile tardive (N=19)	Forme juvénile précoce (N=12)	Forme infantile tardive (N=28)	Forme juvénile précoce (N=15)
Sexe, n (%)						
Femme	4 (44)	7 (64)	11 (58)	7 (58)	15 (54)	8 (53)
Homme	5 (56)	4 (36)	8 (42)	5 (42)	13 (46)	7 (47)
Age au diagnostic (mois)						
Moyenne (ET)	8,7 (5,5)	63,9 (29,0)	29,7 (6,6)	60,7 (16,3)	30,4 (5,7)	61,5 (17,0)
Médiane	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 (pré-symptomatiques) 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) 60,0 (35-66) (paucisymptomatiques)	NA	NA	15,0 (9-28)	48,0 (24-75)
Age à l'administration du traitement/à l'inclusion (mois)^b						
N	9	11	19	12	28	15
Moyenne (ET)	14,1 (5,1)	68,3 (31,0)	91,0 (47,7)	120,0 (46,2)	NA	NA
Médiane	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)						

	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)
Moyenne (ET)	5,4 (3,0)	6,5 (4,1)	NA	NA	NA	NA
Médiane (min-max)	5,3 (1,2-9,2)	4,7 (2,8-15,4)	NA	NA	NA	NA
Statut symptomatique^b, n (%)						
n	9	12	19	12	NA	NA
Présymptomatique	8 (89)	4 (33)	0	0	NA	NA
Paucisymptomatique	1 (11)	7 (58)	19 (100)	12 (100)	NA	NA
NA	0	1 (8)	0	0	NA	NA

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

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

Co-critères de jugement principaux

Les deux co-critères de jugement principaux étaient évalués séquentiellement :

1. Score GMFM-88²⁴ total évalué au bout de 2 ans par un professionnel de santé *versus* cohorte historique HN dans la population appariée²⁵.
2. Activité résiduelle de l'ARSA²⁶ mesurée au bout de 2 ans par rapport à l'inclusion dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) dans la population ITT²⁷

Les analyses étaient prévues en fonction de covariables et dans des sous-groupes, notamment en fonction de la forme de maladie (infantile tardive ou juvénile précoce), sans ajustement prévu sur la multiplicité et les comparaisons multiples.

Pour le score GMFM, l'analyse a été réalisée dans la population appariée. Les données du score GMFM total à 2 ans ont fait l'objet d'une analyse séparément pour les formes infantiles tardive et juvénile précoce à l'aide d'un modèle d'analyse de la covariance (ANCOVA) ajusté sur l'âge et le traitement (LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ou cohorte historique sans traitement). L'âge a été ajusté en mois pour les patients infantiles tardifs et en années pour les patients juvéniles précoces.

Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires sans contrôle du risque alpha, ont été évalués :

²⁴ Le 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.

²⁵ Ensemble des patients issus de la cohorte historique et de la population en ITT pour lesquels un appariement par âge et par forme de la maladie était possible.

²⁶ L'activité résiduelle de l'enzyme ARSA est classiquement mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP). Le diagnostic de DLM est fortement suggéré lorsque l'activité de l'ARSA dans les leucocytes est inférieure à 10% de celle des cellules-contrôle.

²⁷ Tout patient inclus dans l'étude 201222 et ayant reçu LIBMELDY.

- Evaluation de la fonction motrice globale avec le score GMFC-MLD^{28,29,30} (Gross Motor Function Classification in Metachromatic Leukodystrophy) à différents âges (cf. annexe).
- Evaluation du QI par rapport au seuil de handicap mental sévère (si QI<55) lors des tests neuropsychologiques effectués à 24, 30 et 36 mois de suivi.
- Âge de décès dans le groupe traité par rapport à la cohorte historique.
- Evaluation sur l'échelle de performance de Lansky^{31,32}

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

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

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

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

Analyse intermédiaire (30/03/2018 – avis CT du 21 avril 2021 ; n=19 enfants dans la cohorte historique) :

- Scores GMFM moyen à 2 ans (analyse principale) : 72,5 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) (n=9 enfants) et 7,4 % chez les enfants de la cohorte historique (n=19 enfants) **soit une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 65,1 % (IC95%= [41,6 ; 88,6])**
- Scores GMFM moyen à 3 ans : la différence ajustée de la moyenne des moindres carrés entre les deux groupes était de 71,5 % (IC95%= [46,9 ; 96,0]).

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

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

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

²⁸ 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.

²⁹ 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).

³⁰ Kehrer C, Blumenstock G et al. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. Dev Med Child Neurol. 2011 ;53 :850-5.

³¹ 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).

³² Lansky SB, List MA et al. The measurement of performance in childhood cancer patients. Cancer 1987 ; 60 :1651-6.

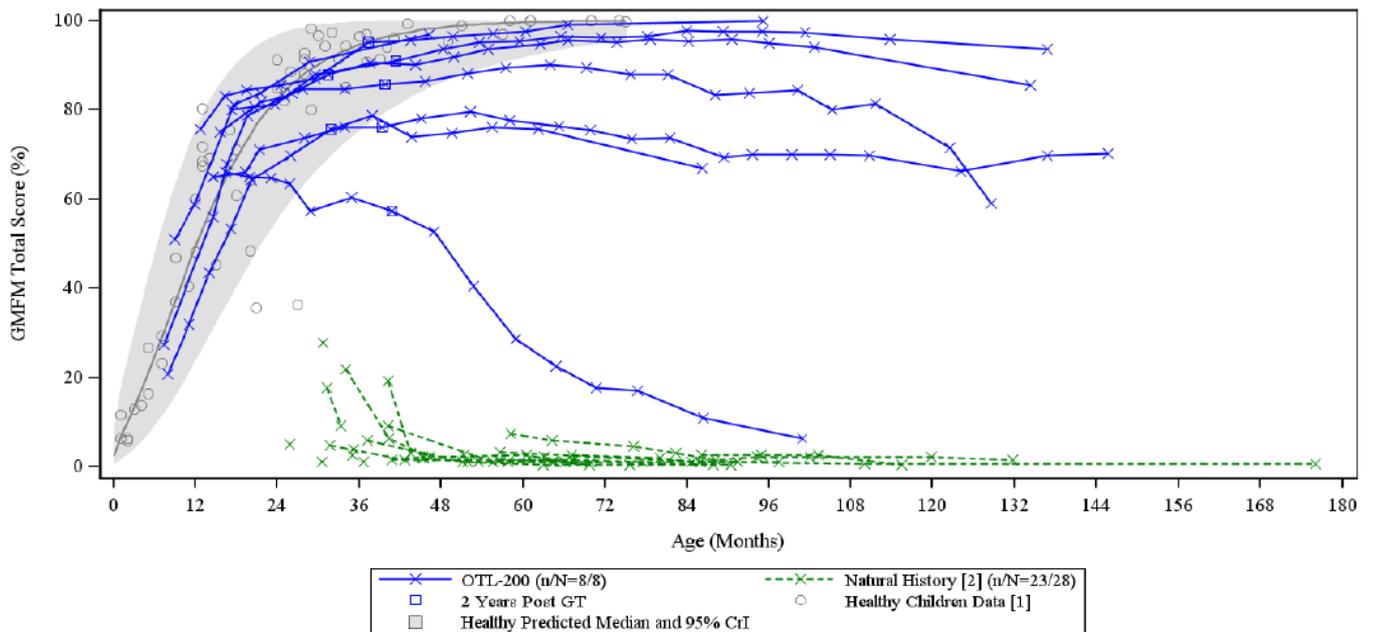


Figure 1. Scores GMFM obtenus chez les enfants présymptomatiques ayant une forme infantile tardive dans l'étude 201222 et chez les enfants issus de la cohorte historique (analyse intermédiaire du 04/03/2022).

[1] Données chez des enfants sains issus d'une étude de Palisano et al 1997³³

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

Analyse intermédiaire (30/03/2018 – avis CT du 21 avril 2021 ; n=12 enfants dans la cohorte historique) :

- Scores GMFM moyen à 2 ans (analyse principale) : 76,5 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) (n=11 enfants) et 36,6 % chez les enfants de la cohorte historique (n=12 enfants) **soit une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 39,8 % (IC95% = [9,6 ; 70,1])**
- Scores GMFM moyen à 3 ans : la différence ajustée de la moyenne des moindres carrés entre les deux groupes était de 40,5 % (IC95%= [11,4 ; 69,5]).

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

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

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

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

³³ Palisano R, Rosenbaum P et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997;39:214-23.

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])

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

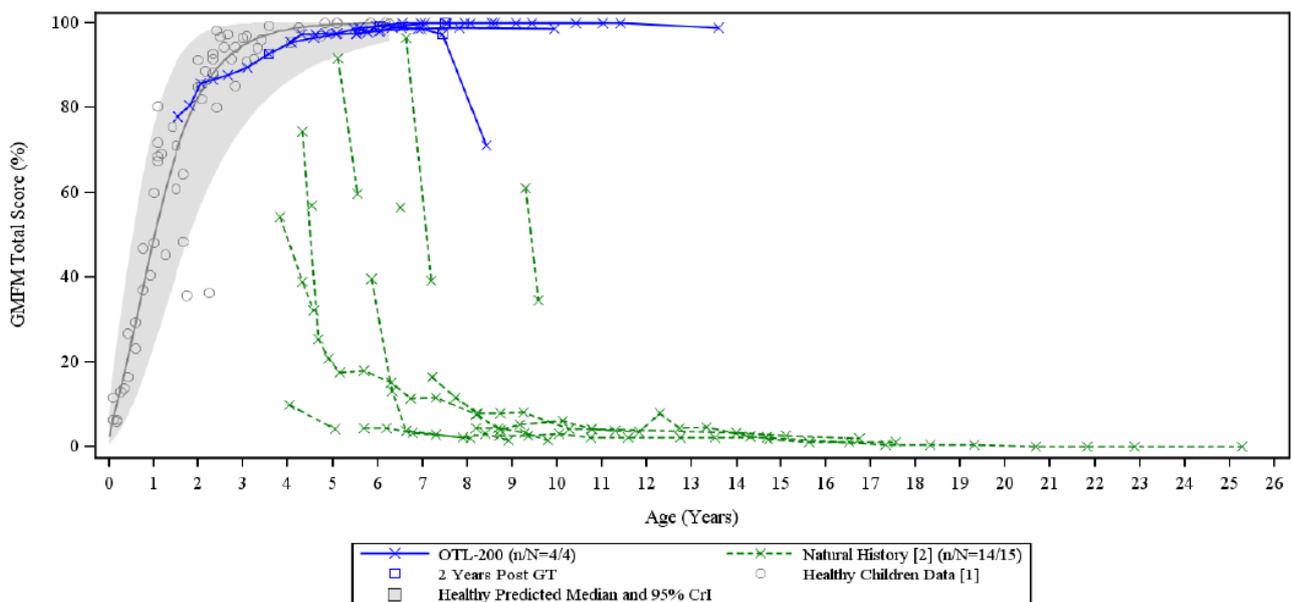


Figure 2. Scores GMFM obtenus chez les enfants présymptomatiques ayant une forme juvénile précoce dans l'étude 201222 (n=4) et chez les enfants issus de la cohorte historique (analyse intermédiaire du 04/03/2022).

[1] Données chez des enfants sains issus d'une étude de Palisano et al 1997³³

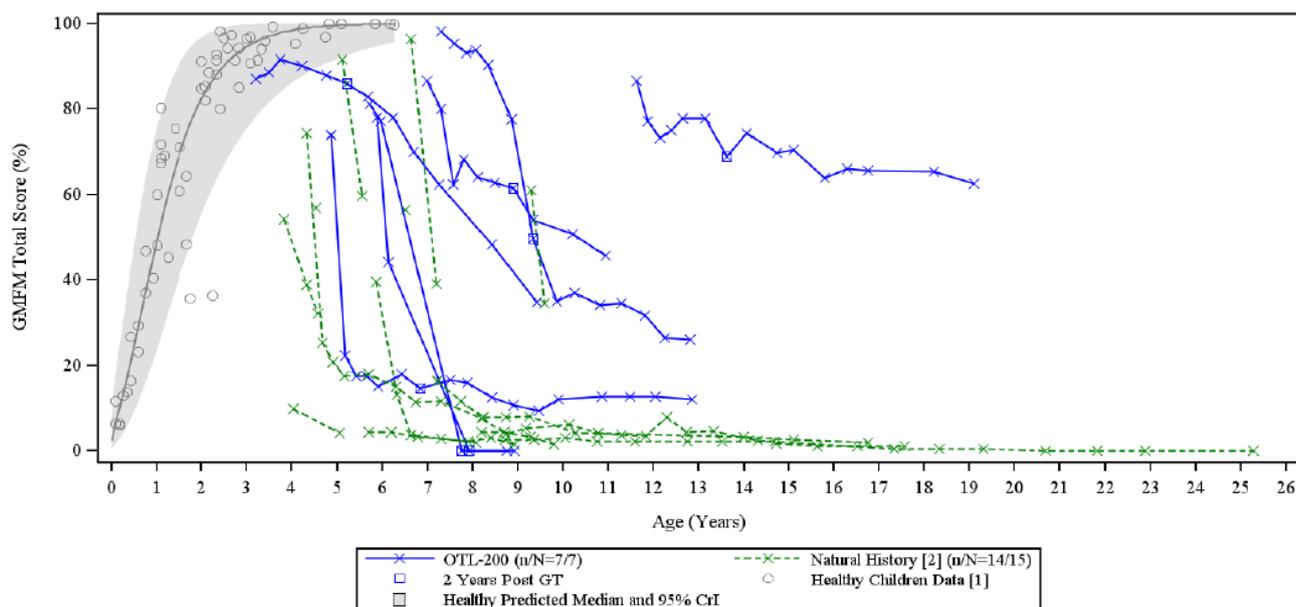


Figure 3. Scores GMFM obtenus chez les enfants paucisymptomatiques ayant une forme juvénile précoce dans l'étude 201222 (n=7) et chez les enfants issus de la cohorte historique (analyse intermédiaire du 04/03/2022)

[1] Données chez des enfants sains issus d'une étude de Palisano et al 1997³³

– **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 (atidarsa-gène autotemcel))**

• **Analyse intermédiaire – étude 201222 (30/03/2018 – avis CT du 21 avril 2021) :**

- **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 – nouvelles données) : chez l'ensemble des enfants traités (forme infantile tardive et juvénile précoce) ; n=20**

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

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

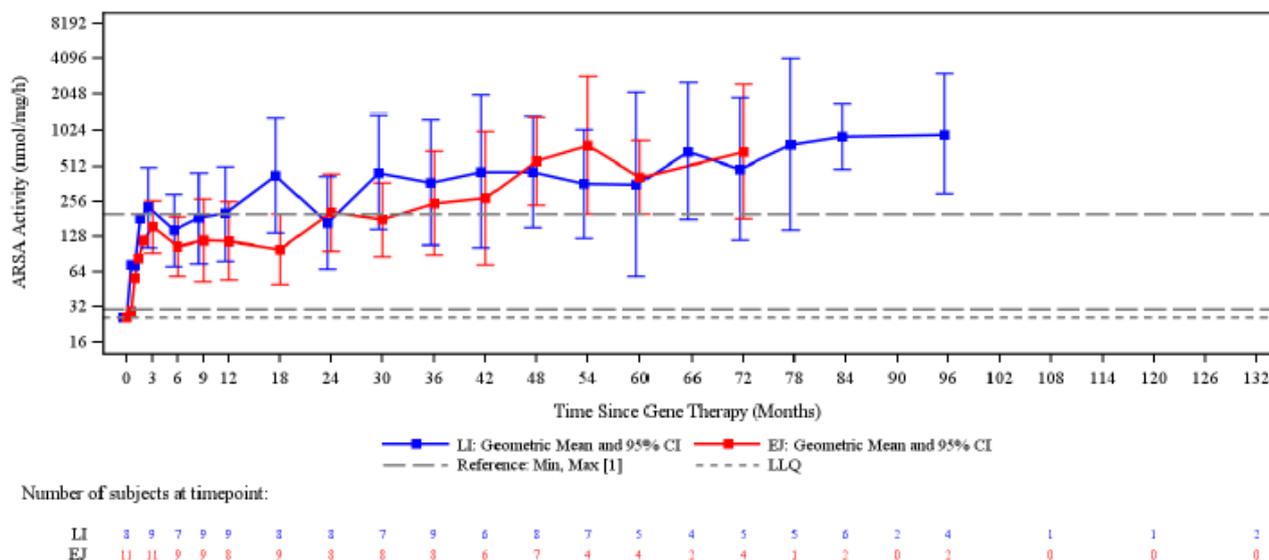


Figure 4. Activité ARSA dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) totale (population ITT – étude 201222 – date d’analyse 04/03/2022)

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

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

– Evaluation de la fonction motrice globale avec le score GMFC-MLD (cf. annexe)^{28,29,30}

- **Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) :**
 - **Analyse intermédiaire – étude 201222 (30/03/2018 – avis CT du 21 avril 2021 ; n=9) :**
A l’issue d’un suivi médian post-traitement de 5,5 ans (min-max : 3,0 ; 7,5) : 5/8 enfants présymptomatiques sont restés à un score GMFC-MLD de 0 ou 1 avec 2 ans et plus de suivi post-traitement
 - **Analyse intermédiaire – étude 201222 (04/03/2022 – nouvelles données ; n=9) :**
A l’issue d’un suivi médian post-traitement de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0) : 7/8 enfants présymptomatiques sont restés à un score GMFC-MLD ≤ 2 tout au long de leur suivi. Pour le 8^{ème} enfant présymptomatique, le score GMFC-MDL s’est dégradé d’un score de 2 jusqu’à 2,5 ans après le traitement à un score de 6 à l’année 9 (10,4 ans d’âge).
- **Chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) :**
 - **Analyse intermédiaire – étude 201222 (30/03/2018 – avis CT du 21 avril 2021 ; n=11) :**
A l’issue d’un suivi médian post-traitement de 3,5 ans (min-max : 0,6 ; 6,6), 3/4 enfants présymptomatiques sont restés à un score GMFC-MLD de 0 avec 2 ans et plus de suivi post-traitement. Pour le 4^{ème} enfant, le score GMFC-MLD s’est dégradé de 0 à 1 à partir de la 2^{ème} année post traitement

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

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

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

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

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

– **Analyse intermédiaire – étude 201222 (30/03/2018 – avis CT du 21 avril 2021 ; n=9) :**

Tous les enfants qui ont pu être évalués par un test cognitif approprié à leur âge (n=7/9 enfants) étaient au-dessus du seuil de handicap mental sévère ($QI > 55$) à 2 ans (n=7), à 2,5 ans (n=5) et à 3 ans (n=5) avec des moyennes comprises entre 90 et 103 pour le QI verbal et le QI de performance

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

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

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

Concernant spécifiquement :

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

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

- **Analyse intermédiaire – étude 201222 (30/03/2018 – avis CT du 21 avril 2021 ; n=11) :**

Tous les enfants qui ont pu être évalués ayant une forme juvénile précoce avaient un QI global supérieur au seuil de handicap mental sévère (QI > 55) à 2 ans (n=8), 2,5 ans (n=7), et à 3 ans (n=7).

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

A l'inclusion :

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

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

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

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

– **Survie globale**

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

- **Analyse intermédiaire (30/03/2018 – avis CT du 21 avril 2021 ; n=9) :**

- Etude 201222 (suivi médian post-traitement de 5,5 ans (min-max : 3,0 ; 7,5)) : l'ensemble des 9 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) étaient vivants
- Cohorte historique (suivi médian de 4,5 ans (min-max : 1,8 ; 14,2)) : 7/19 enfants non traités étaient vivants soit une survie globale de 36,8 %

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

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

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

- **Analyse intermédiaire (30/03/2018 – avis CT du 21 avril 2021 ; n=11) :**

- Etude 201222 (suivi médian post-traitement de 3,5 ans (min-max : 0,6 ; 6,6)) : 9/11 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) étaient vivants soit une survie globale de 82 %. La cause des 2 décès était une progression de la maladie à 8 mois et 15 mois après le début du traitement. Les 2 enfants décédés étaient paucisymptomatiques
 - Cohorte historique (suivi médian de 6,8 ans (min-max : 2,5 ; 16,1)) : 9/12 enfants non traités étaient vivants soit une survie globale de 75 %.
- **Analyse intermédiaire (04/03/2022 – nouvelles données ; n=11) :**
- Etude 201222 (suivi médian post-traitement de 7,5 ans (min-max : 0,6 ; 10,6)) : aucun nouvel enfant n'est décédé durant ce suivi supplémentaire soit 9/11 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) vivants correspondant à une survie globale de 82 %.
 - Cohorte historique (suivi médian de 6,1 ans (min-max : 2,6 ; 21,1) depuis le début des symptômes) : 12/15 enfants non traités étaient vivants soit une survie globale de 80 %.

Qualité de vie

Aucune échelle de qualité de vie n'a été évaluée au cours des études concernées. L'état de performance des enfants a été analysé dans l'étude 201222 dans des analyses exploratoires à l'aide du score de Lansky^{31 32}. Les résultats à la date d'analyse intermédiaire du 4 mars 2022 (**nouvelles données**) sont présentés ci-dessous. **Ces résultats, non comparatifs, sont uniquement présentés à titre indicatif. Aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.**

- **Chez les enfants ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) traités par LIBMELDY (n=9)**
- Quatre enfants pré-symptomatiques ont obtenu un score de 100 (pleinement actif, normal) ou 90 (restrictions mineures aux activités physiques et au jeu) à l'inclusion et maintenu tout au long du suivi.
 - Trois enfants ont montré un léger déclin progressif de leur capacité à être pleinement actif (score de 100) à un score de 80 (actif mais se fatigue plus rapidement) à partir de la 6ème à la 11ème année de suivi.
 - Un enfant a connu un déclin progressif mais plus important de sa capacité à être pleinement actif, avec un score de 100 (pleinement actif, normal) avant le traitement puis de 50 (assistance importante nécessaire pour tout jeu actif mais capable de participer à des jeux ou des activités calmes) à 5 ans.
 - Un enfant qui est entré dans une phase de progression rapide de la maladie entre la sélection et l'administration du traitement a montré une diminution significative au cours du suivi, passant d'un score de 100 (pleinement actif, normal) avant le traitement à un score de 20 (limité à des activités très passives initiées par d'autres) à partir de la 3ème année.
- **Chez les enfants ayant une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) traités par LIBMELDY (n=11)**
- Trois enfants présymptomatiques ont maintenu un score de 100 (pleinement actif, normal) tout au long du suivi.
 - Un enfant présymptomatique a maintenu un score de 100 (pleinement actif, normal) pendant les 18 premiers mois de suivi, puis son score a diminué à 80 (actif mais se fatigue plus rapidement) à 2 ans.
 - Tous les enfants vivants avec forme juvénile précoce paucisymptomatique (n=5/7) ont eu un déclin progressif de leur score de performance de Lansky avec un score de 90 (restrictions

mineures aux activités physiques et au jeu) à 100 (pleinement actif, normal) avant le traitement à un score de 70 (restrictions importantes aux activités et au temps passé à jouer) à 80 (actif mais se fatigue plus rapidement) pour 2 enfants et de 50 (assistance importante nécessaire pour tout jeu actif mais capable de participer à des jeux ou des activités calmes) à 60 (activités physiques et de jeu minimales) pour 3 enfants au cours du suivi.

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

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)^{1,18}

« 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 x 10⁶ 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 2ème 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).

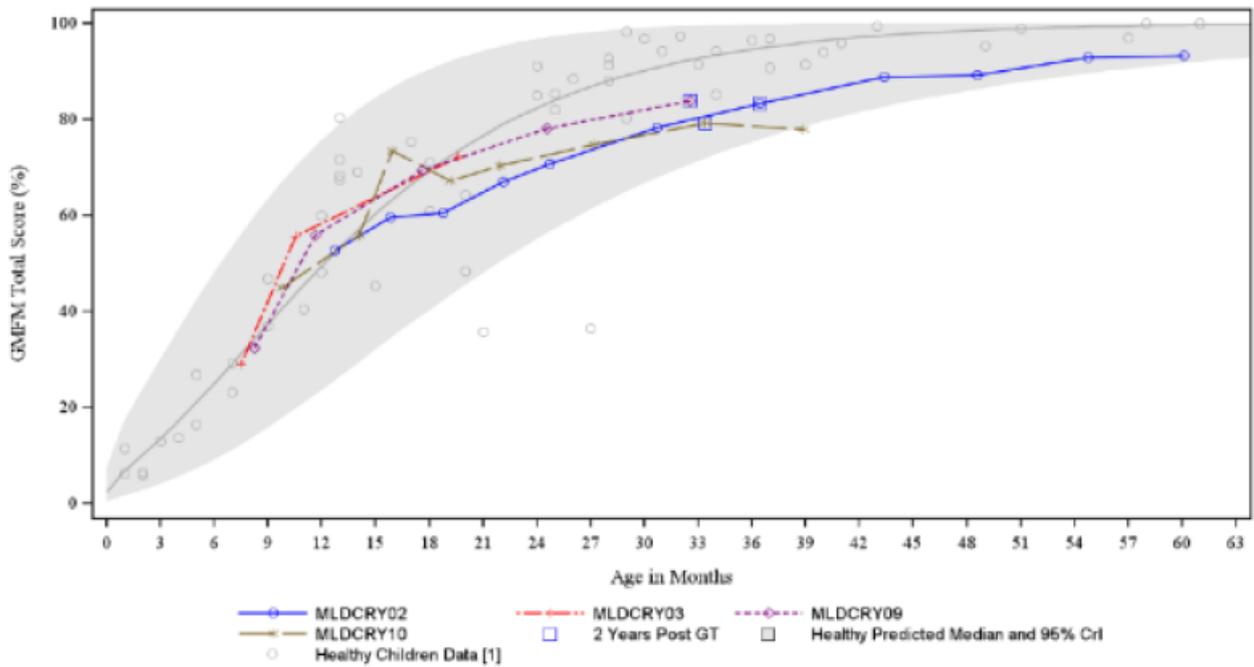


Figure 5. Scores totaux GMFM obtenus chez les enfants ayant une forme infantile tardive dans l'étude 205756 (N=4). [1] Données chez des enfants sains issus d'une étude de Palisano et al 1997³³

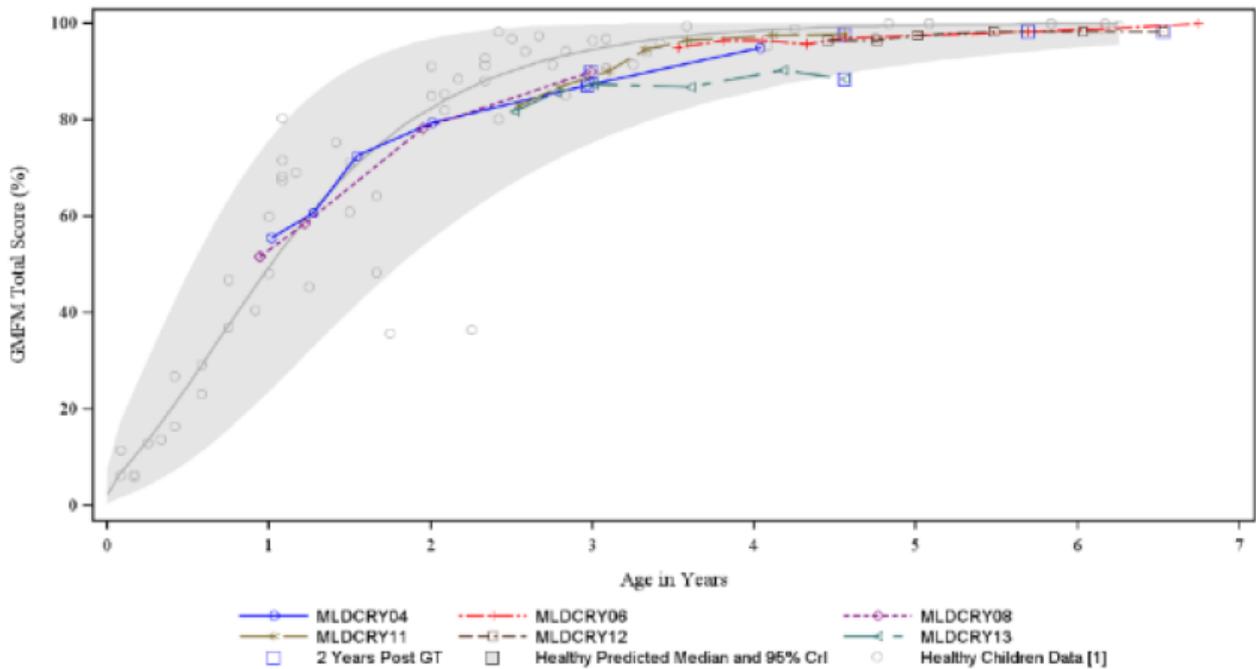


Figure 6. Scores totaux GMFM obtenus chez les enfants ayant une forme juvénile précoce dans l'étude 205756 (N=6). [1] Données chez des enfants sains issus d'une étude de Palisano et al 1997³³

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

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission^{1,16,17,18}

3.3.1.1 Données issues des études cliniques

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 total³⁴, **à l'issue d'un suivi médian de 3,16 ans** (min-max : 0,64 à 7,51)³⁵. 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.

³⁴ 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)

³⁵ 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

Données de tolérance de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée, correspondant à la formulation actuellement commercialisée (n=10 enfants – analyse intermédiaire du 6 juin 2022 – suivi médian de 2,6 ans)

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. »

3.3.1.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques importants identifiés et les risques importants potentiels de LIBMELDY identifiés au Plan de Gestion des Risques (PGR) sont les suivants :

Risques importants identifiés	Retard de la reconstitution de la lignée plaquettaire
Risques importants potentiels	Malignité due à l'oncogenèse d'insertion Anticorps anti-ARSA Echec de la greffe Utilisation hors AMM dans les autres sous-groupes de LDM
Informations manquantes	Données de sécurité et d'efficacité à long terme

3.3.1.3 Données issues du Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER)

Pour rappel, le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des trois PBRER couvrant les périodes respectives du 17 juin au 16 décembre 2021, du 17 décembre 2021 au 16 juin 2022 et du 17 juin 2022 au 16 décembre 2022. De façon cumulée, 50 patients ont été exposés au traitement dont 33 ayant reçu LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans trois études cliniques, 9 dans le cadre de trois programmes d'accès précoce et 8 dans le cadre d'usages compassionnels nominatifs. Huit patients ont reçu la forme commercialisée de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel). En termes de tolérance, aucun nouveau signal supplémentaire à ceux ayant déjà été identifiés avec LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) n'a été mis en évidence durant cette période cumulée.

3.3.1.4 Données issues du RCP

« La sécurité de Libmeldy a été évaluée chez 35 patients atteints de LDM.

La durée médiane du suivi dans l'ensemble des données de sécurité intégrées, incluant 29 patients traités par la formulation fraîche (expérimentale), était de 4,51 ans (intervalle : 0,64 à 8,85 ans). Trois patients sont décédés et un total de 26 patients est resté dans la phase de suivi.

La durée médiane du suivi chez les 6 patients traités par la formulation cryoconservée (commerciale) était de 0,87 an (intervalle : 0,0 à 1,47 an). Tous sont restés dans la phase de suivi (voir rubrique 5.1 du RCP).

Étant donné la petite population de patients, les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ne donnent pas une vue exhaustive de la nature et de la fréquence de ces événements.

Le traitement par Libmeldy est précédé par des interventions médicales, à savoir la collecte de cellules souches hématopoïétiques par mobilisation de sang périphérique avec du G-CSF, avec ou sans plérixafor, suivie d'une aphérèse, et le conditionnement myéloablatif (de préférence par busulfan), qui comportent leurs propres risques. Lors de l'évaluation de la sécurité d'un traitement par Libmeldy, il convient d'examiner le profil de sécurité et les informations approuvées sur les médicaments utilisés pour la mobilisation du sang périphérique et le conditionnement myéloablatif, en plus des risques liés à la thérapie génique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les événements indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Table 1 : Effets indésirables attribués à Libmeldy

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire	Test d'anticorps positif (anticorps anti-ARSA)	

Table 2 : Effets indésirables potentiellement attribués au conditionnement myéloablatif*

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Virémie à cytomégalovirus, pneumonie, infection à staphylocoque, infection urinaire, infection virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, neutropénie	Anémie, thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique	Surcharge liquidienne
Affections psychiatriques		Insomnie
Affections du système nerveux		Maux de tête
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Stomatite, vomissements	Ascite, diarrhée, Hémorragie gastro-intestinale, nausées
Affections hépatobiliaires	Hépatomégalie, Maladie veino-occlusive hépatique	Hypertransaminasémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Exfoliation cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques		Douleur dorsale, douleur osseuse
Affections du rein et des voies urinaires		Oligurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Insuffisance ovarienne	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie

* Sur la base de 29 patients ayant subi un conditionnement myéloablatif par busulfan dans l'ensemble intégré de données.

Description de certains effets indésirables

Présence d'anticorps contre l'ARSA

Cinq des 35 patients ont été testés positifs pour les anticorps anti-ARSA (AAA) à divers moments après le traitement et ont présenté l'événement « Test d'anticorps positif / Présence d'anticorps dirigés contre l'arylsulfatase A » rapporté par l'investigateur.

Les titres d'anticorps étaient généralement faibles et se sont résolus, soit spontanément, soit après un court traitement avec du rituximab.

Chez tous les patients ayant des résultats positifs au test AAA, aucun effet négatif n'a été observé postérieurement au traitement au niveau de l'activité ARSA dans les sous-populations cellulaires du sang périphérique ou de la moelle osseuse, ni sur l'activité ARSA dans le liquide céphalo-rachidien.

Les patients traités par Libmeldy doivent être surveillés régulièrement pour détecter la présence éventuelle d'AAA (voir rubrique 4.4 du RCP).

Mobilisation de sang périphérique et aphérèse

Au cours des études cliniques, les cellules souches hématopoïétiques ont été isolées soit à partir d'un prélèvement de moelle osseuse (MO) ou de sang périphérique mobilisé (SPm). Le profil de sécurité du prélèvement de moelle osseuse et de la mobilisation/aphérèse était conforme à la sécurité et à la tolérance connues des deux procédures et aux RCP des agents de mobilisation (G-CSF et plérixafor).

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé comme étant potentiellement attribuable au prélèvement de moelle osseuse dans la plage des volumes de moelle osseuse prélevés (le volume médian était de 35,5 mL/kg ; intervalle : 15,1 – 56,4 mL/kg). Dans l'ensemble intégré des données de sécurité (n = 29), un patient a ressenti une douleur osseuse, qualifiée d'événement indésirable de grade 2 et jugée liée à la procédure de prélèvement de moelle osseuse, mais sans relation avec le volume prélevé.

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé comme potentiellement attribuable à la mobilisation et à l'aphérèse, et aucun des patients ayant subi une mobilisation n'a présenté d'événement indésirable au cours de la phase de pré-traitement qui aurait pu être attribué aux agents de mobilisation. »

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette seconde demande d'inscription

3.3.2.1 Données issues des études cliniques

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.

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

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

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

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

3.3.2.2 Nouvelles données issues du Plan de gestion des risques

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

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Données issues de l'accès précoce

Pour rappel, dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a fourni l'ensemble des données d'utilisation issues de l'accès précoce dont les données actualisées depuis le dernier renouvellement d'accès précoce évalué par la Commission (avis CT du 27 septembre 2023¹⁸) ; **un enfant supplémentaire a été inclus dans l'accès précoce** sur les périodes respectives du 17 février au 16 octobre 2023 et du 17 octobre 2023 au 16 juin 2024 (respectivement 3^{ème} et 4^{ème} rapports de synthèse) **soit un total cumulé de 3 enfants inclus depuis le début de l'accès précoce (1^{er} rapport en date du 16 novembre 2022). Les résultats portant sur l'ensemble de ces trois enfants sont détaillés ci-dessous**

Les trois patients ont respectivement reçu le traitement le 31 janvier 2022, le 25 juillet 2022 et le 13 juin 2023. A noter qu'un 4^{ème} patient français a reçu le traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) mais n'a pas été inclus dans l'accès précoce car diagnostiqué comme atteint d'une forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

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

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

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

Le score PEDS :DM³⁶ à l'inclusion était de 0 pour le premier enfant traité et le score GMFC-MDL²⁹ était également de 0 pour les deux autres enfants traités.

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

Données d'efficacité dont la qualité de vie

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 :

³⁶ 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 plaquettes³⁷ a été de 40 jours.

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

- à 3 mois de suivi : le nombre de jours d'aplasie (NAN < 0,5 G/L) a été de 18 jours et le nombre de jours nécessaires à la greffe de plaquettes a été de 22 jours.

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

- à 3 mois de suivi : le nombre de jours d'aplasie (numération absolue des neutrophiles (NAN) <0,5 G/L) a été de 8 jours et le nombre de jours nécessaires à la greffe de plaquettes a été de 15 jours.

Profil de tolérance

Un effet indésirable a été signalé depuis le début de l'accès précoce. Cet effet indésirable a été déclaré pour le 3^{ème} enfant non inclus dans l'accès précoce. Il s'agissait d'un effet indésirable grave de type encéphalite. Cet effet indésirable a été désormais considéré comme non lié au traitement à la date du dernier rapport.

3.4.2 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 européen³⁸, 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 :

³⁷ 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.

³⁸ <https://www.mldinitiative.com/> (accédé le 29/09/2022)

- 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

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) asymptomatique,
 - + 46,1 % à 2 ans pour 4 enfants atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus),
- une amélioration moindre de ce critère chez les enfants **symptomatiques** présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de LDM et pour lesquels la dégradation motrice a été plus rapide que celle des enfants asymptomatiques (score GMFM moyen à 2 ans de 96,5 % pour les enfants asymptomatiques traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et de 56,1 % pour les enfants symptomatiques traités par LIBMELDY(atidarsagène autotemcel)).
- une augmentation observée de l'activité ARSA à 2 ans par rapport à l'inclusion pour l'ensemble des enfants et maintenue tout au long du suivi (suivi médian post-traitement de 9,5 ans (min-max : 6,5 ; 11,0) chez les enfants 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 : 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 que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu

- de l'efficacité observée :
 - en termes de motricité sur le score GMFM à 2 ans avec une différence de 65,4% chez les enfants **asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, atteints de la forme infantile tardive** (se manifestant avant 30 mois) et de 46,1% chez les enfants **asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, atteints de la forme juvénile précoce** (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) par rapport à la cohorte d'histoire naturelle,
 - sur l'augmentation observée de l'activité ARSA à 2 ans (second co-critère de jugement principal):
 - avec une activité multipliée par 8,6 (IC95%= [3,9 ; 19,2]) chez les enfants atteints de la forme infantile tardive,
 - avec une activité multipliée par 7,3 (IC95%= [3,6 ; 14,9]) chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce
 - et sur la cognition évaluée avec les échelles de QI, chez les enfants **asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie**, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus),
 - mais avec un bénéfice moindre chez les enfants **symptomatiques**, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, atteints de la forme juvénile précoce.
- des données de tolérance avec un suivi limité (données uniquement sur 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 commercialisée avec un suivi médian de 2,6 ans (min-max : 2,0-3,9 ans)) avec des signaux relatifs à l'immunisation, et du risque important potentiel identifié au PGR sur la malignité associée à l'oncogenèse d'insertion,
- des contraintes liées au circuit de fabrication et d'administration avec notamment des événements indésirables liés au conditionnement au busulfan,

LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) constitue un traitement de première intention chez les enfants atteints de leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA :

- **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)**
- **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).**

Il est rappelé que le traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) doit impérativement être réalisé avant que la maladie n'entre dans sa phase de progression rapide et que l'éligibilité au traitement doit être évaluée au moyen d'un examen neurologique complet, d'une évaluation des fonctions motrices et d'une évaluation neurocognitive, en fonction de l'âge du patient. L'absence de détérioration de l'état clinique du patient doit par ailleurs être réévaluée avant le début du prélèvement cellulaire et le début du conditionnement.

L'ensemble des étapes de la procédure, y compris l'absence de contre-indications à la greffe (éligibilité à la greffe), de mobilisation et d'aphérèse, de conditionnement pré-traitement doivent être strictement respectées, pour maximiser la prise de greffe.

Considérant les incertitudes (en termes de maintien de l'efficacité et de tolérance), de l'usage strictement limité à une population restreinte ainsi que la complexité de mise en œuvre du traitement :

- La décision de traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence de professionnels du centre de référence ayant l'expérience de l'allogreffe de moelle et de la thérapie génique dans les leucodystrophies métachromatiques.
- La prescription de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et son administration doivent être réservée au seul centre de référence qualifié, par un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de leucodystrophie métachromatique, conformément aux exigences du RCP et selon avis d'expert.

Par ailleurs, la Commission souligne l'importance de la bonne information des patients et de leur famille et en particulier sur :

- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme,
- les incertitudes sur la tolérance dont le risque potentiel d'immunisation et d'oncogénèse insertionnelle dans un contexte où le recul médian de suivi sous LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est limité et porte sur un faible effectif,
- l'impact sur la fertilité du traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) en lien avec l'administration de busulfan à l'étape du conditionnement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. Une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

Selon le RCP, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière des anticorps anti-ARSA avant le traitement et jusqu'à 15 ans post-traitement. Le risque théorique de leucémie ou de lymphome après traitement par LIBMELDY doit être également surveillé.

Par ailleurs, il est rappelé que l'AMM actuelle de **LIBMELDY n'inclut pas les patients atteints de la forme juvénile tardive (qui se déclare généralement après l'âge de 7 ans)**, aucune donnée n'est disponible à ce jour dans cette population.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- La leucodystrophie métachromatique (LDM) est une maladie grave, rare et mortelle, dont la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) est la plus agressive.
- La spécialité LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est **important à court terme** chez les enfants atteints de leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA :
 - 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)
 - 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).
- Il s'agit d'un traitement de première intention en l'absence de thérapie disponible.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, mortelle, rare, dont la prévalence européenne est estimée à 0,1/100 000 et l'incidence à 1,47 sur 100 000 naissances vivantes ;
- du besoin médical identifié ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en termes de fonction motrice, de cognition et de survie chez les enfants asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce et chez les enfants symptomatiques, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie atteints de la forme juvénile précoce, compte tenu :
 - de l'impact supplémentaire de LIBMELDY observé sur la morbi-mortalité avec une modification de l'histoire naturelle de maladie dans les formes asymptomatiques de la maladie mais non encore démontré à long terme sur la base des données disponibles,
 - de l'impact supplémentaire de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) observé sur la morbidité avec une quantité d'effet qui semble moindre dans la sous-population de patients symptomatiques, présentant des manifestations cliniques précoces, atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus (sous-groupe exploratoire), et sans effet sur la mortalité dans ce sous-groupe,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie faute de données disponibles
- des incertitudes sur la transposabilité des résultats du fait du faible nombre de patients inclus dans un unique centre italien ;
- des incertitudes sur le maintien de l'éligibilité du patient entre la visite initiale et la greffe en cas d'évolution rapide de la maladie ;
- de l'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,

LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est important dans les indications de l'AMM. La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'une étude de phase I/II monocentrique montrant l'efficacité de LIBMELDY 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 quantité d'effet considérée comme cliniquement pertinente :
 - chez les enfants **asymptomatiques** (sous-groupes exploratoires) avec une différence de 65,4% chez les enfants atteints de la forme infantile tardive (n = 9) et de 46,1% chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce (n = 4)
 - chez les enfants **symptomatiques** (sous-groupe exploratoire) atteints de la forme juvénile précoce (n=7) avec une différence moindre de 20,1%,
 - de 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 8,6 (IC_{95%} = [3,9 ; 19,2]) chez les enfants atteints de la forme infantile tardive,
 - avec une activité multipliée par 7,3 (IC_{95%} = [3,6 ; 14,9]) chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce,
 - de 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 6/9 et 7/9 enfants atteints de la forme infantile tardive respectivement sur les scores de performance (QI ≥ 70) et verbaux (QI > 55)
 - pour 6/11 enfants atteints de la forme juvénile précoce respectivement sur les scores de performance (QI ≥ 85) et verbaux (QI ≥ 70),
 - du besoin médical non couvert dans ces populations,
- mais prenant en compte de nombreuses incertitudes portant tout particulièrement :
- sur les limites méthodologiques associées à cette étude (monocentrique, faible effectif, analyse en sous-groupes exploratoires, appariement non exact sur deux seules caractéristiques des patients associé à des différences sur des caractéristiques à l'inclusion par rapport à la cohorte historique) pouvant induire un biais dans l'estimation de la quantité d'effet réelle du traitement, en particulier dans chacune des sous-populations concernées,
 - sur le maintien de l'efficacité à long terme au regard du recul maximal de traitement limité à ce jour (suivi médian de 9,5 ans chez les enfants atteints de la forme infantile tardive et de 7,5 ans chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce), pour un effectif limité de patients,
 - sur la tolérance au long cours, notamment au regard du risque important potentiel identifié au PGR sur la malignité associée à l'oncogénèse, et des signaux relatifs à l'immunisation,

- l'absence de données robustes sur la qualité de vie pour les patients et aidants,

la Commission considère que LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) apporte :

- une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la prise en charge des **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
- une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la prise en charge des **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.

5.5 Population cible

La population cible de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) correspond aux enfants atteints de leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA :

- 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)
- 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).

Selon les données Orphanet, la prévalence de la leucodystrophie métachromatique est estimée à 1,47/100 000 naissances soit environ 10 enfants.

La forme infantile tardive représentant entre 40 à 60 %⁸ des patients (soit 4 à 6 enfants) et la forme juvénile précoce représentant entre 20 à 40 %⁸ des patients (soit 2 à 4 enfants), le nombre de patients concernés par l'indication de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) serait compris entre 6 et 10 enfants par an.

D'après avis d'expert, la population cible de patients asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce et symptomatiques, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, atteints de la forme juvénile précoce, susceptibles de bénéficier de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) serait d'environ 3 à 4 enfants.

Au total, la population cible de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est estimée à environ 3 à 4 enfants par année au maximum.

5.6 Demande de données

Conformément à la demande formulée dans l'avis d'inscription de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) du 21 avril 2021, la Commission maintient son souhait de 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.

La Commission note que, selon le laboratoire, le rapport intermédiaire de l'étude observationnelle LongTerm MLD, mise en place dans le cadre de l'AMM, est attendu en 2025. La Commission rappelle, comme dans l'avis du 21 avril 2021, que dans le cas où l'étude observationnelle Long-Term MLD ne permettrait pas de collecter l'ensemble des éléments demandés, un registre complémentaire devra être mis en place.

Par ailleurs, compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, de la transposabilité non assurée des résultats des études cliniques aux patients français et de la complexité du processus de traitement, la Commission maintient également son souhait d'être destinataire :

- des rapports finaux des études toujours en cours : étude clinique de phase I/II 201222 (rapport final prévu après un suivi de 8 ans post greffe) et étude 205756 (avec formulation cryoconservée),
- et des données de suivi des patients inclus dans les programmes d'accès précoces.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission maintient ses recommandations relatives à la prise en charge du médicament formulées dans son avis d'inscription du 21 avril 2021 à savoir que compte tenu de la complexité de la procédure de thérapie génique de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel), de son usage strictement limité à une population restreinte de patients atteints de LDM et des incertitudes en termes de maintien de son efficacité et de sa tolérance au long cours :

- La décision de traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence de professionnels du centre de référence ayant l'expérience de l'allogreffe de moelle et de la thérapie génique dans les leucodystrophies métachromatiques.
- La prescription de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et son administration doivent être réservées au centre de référence qualifié, par un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de leucodystrophie métachromatique, conformément aux exigences du RCP et selon avis d'expert.

Dans ce contexte, la Commission souligne l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire).

→ Autres demandes

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure de thérapie génique et aux risques encourus par le patient.

6. Annexes

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

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