



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 février 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. LIBMELDY – Inscription

M. le Président.- Nous faisons entrer l'experte.

(Mme le Pr Boespflug-Tanguy rejoint la séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous n'avons pas Étienne ? Il n'est pas connecté.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je pense qu'il est en congé.

Pour ce dossier, nous n'avons pas de départ des membres de la CT.

Concernant notre experte, que nous venons d'accueillir, il n'y a pas de lien déclaré avec les laboratoires concernés, tant sur sa DI que sur Transparence-Santé.

M. le Président.- Bonjour, Odile. Merci de te joindre à nous pour cette expertise. Nous allons procéder comme d'habitude, c'est-à-dire qu'un chef de projet présentera le produit, puis nous écouterons nos deux experts, toi en expert externe et Michel Clanet en expert interne. Il y aura ensuite un petit temps d'échange. Pour le vote final, tu devras nous laisser.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité LIBMELDY sur les listes collectivité. LIBMELDY est une thérapie génique ex vivo à base de cellules souches CD34+ autologues transduites avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'enzyme arylsulfatase A.

Les cellules génétiquement modifiées vont être ensuite réinjectées au patient en une administration unique à la suite d'un régime de conditionnement myéloablatif à base de busulfan.

LIBMELDY est indiqué dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique, une maladie neurodégénérative rare caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'ARSA, entraînant un déficit en enzyme correspondante.

Il faut savoir que la leucodystrophie métachromatique se décline sous différentes formes selon l'âge d'apparition des symptômes, allant du nourrisson, qui sont les formes les plus fréquentes et les plus agressives, à l'adulte. LIBMELDY est uniquement indiqué à des stades précoces de la maladie et doit être effectué avant que la maladie n'entre dans sa phase d'évolution rapide.

Aussi, l'AMM a réservé son usage dans deux formes correspondant aux critères d'inclusion de l'étude principale 201222, que je décrirai rapidement après.

Ce sont les formes dites infantiles tardives, correspondant à un âge d'apparition de la maladie avant 30 mois, strictement asymptomatiques, et les formes dites juvéniles précoces, correspondant à un âge d'apparition entre 30 mois et 6 ans inclus, et pouvant être asymptomatiques ou paucisymptomatiques, correspondant à des patients qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment, et avant l'apparition du déclin cognitif.

Au total, l'AMM de LIBMELDY n'est pas indiquée dans les formes se déclarant chez les enfants de 7 ans et plus, l'adolescent et l'adulte.

Rapidement, en termes de données, à l'appui de cette demande d'inscription, les données fournies sont principalement issues de l'étude 201222. Il s'agit d'une étude de phase 1-2 de supériorité réalisée dans un seul centre, un centre italien, non randomisée, en ouvert, et comparative versus une cohorte historique de 31 enfants non traités.

Deux cocritères de jugement principaux ont été évalués : le critère biologique d'activité résiduelle de l'ARSA mesuré à 2 ans dans les cellules mononucléaires du sang périphérique, et un critère moteur, qui est le critère de score GMFM total, évalué à 2 ans, par rapport à la cohorte historique dans une population appariée selon l'âge et la forme de la maladie.

Au total, 22 enfants ont été inclus dans l'étude, dont 20 ont reçu le traitement, et parmi lesquels 9 présentant la forme infantile tardive, donc correspondant à l'apparition de la maladie avant 30 mois, et 11 présentant la forme juvénile précoce, d'apparition de la maladie, entre 30 mois et 6 ans.

Il est à noter que parmi les 20 enfants traités, la moitié avaient des frères et sœurs qui étaient appariés dans la cohorte historique. Les résultats observés sont issus d'une analyse intermédiaire à une durée de suivi médiane post-traitement de 5,5 ans dans le groupe de formes infantiles tardives avant 30 mois, et 3,5 ans dans le groupe de formes juvéniles précoces, entre 30 mois et 6 ans.

Il est à noter que les résultats ont été présentés dans l'étude selon les sous-groupes de formes de maladie, donc infantile tardive ou juvénile précoce, mais qu'aucun ajustement n'avait été prévu dans l'étude afin de gérer l'inflation du risque alpha et la multiplicité des tests. Par conséquent, ces résultats selon la forme de la maladie sont de nature exploratoire. Je n'entrerai pas dans les détails des résultats. Je laisserai notre experte rappeler les données.

Je vais simplement préciser que cette étude a été évaluée avec la forme fraîche de LIBMELDY, qui ne correspond pas à la formule cryoconservée, qui est la forme commercialisée. Pour ce point, nous avons interrogé l'ANSM afin d'avoir des éléments de confirmation sur l'équivalence entre les deux formes. Je pourrai leur faire leur retour si vous le souhaitez.

Le laboratoire a également fourni les données issues de 3 programmes compassionnels avec la formule fraîche de LIBMELDY, qui ont inclus 9 patients, et les résultats d'une étude avec la formule cryoconservée commercialisée, qui a inclus 4 patients. Toutes sont réalisées toujours dans ce même centre italien.

Je dis un mot rapide sur la tolérance. Il faut savoir que le PGR de LIBMELDY a aujourd'hui intégré comme risque important identifié le retard de la greffe plaquettaire, et il a intégré comme risques importants potentiels :

- la malignité due à l'oncogenèse d'insertion,
- le développement d'anticorps anti-ARSA, avec 4 patients qui ont développé des

anticorps au cours de l'étude principale,

- l'échec de la greffe,
- l'utilisation hors AMM dans les autres formes de leucodystrophie.

En termes de revendication, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR II dans l'indication de l'AMM, ainsi qu'un intérêt de santé publique.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Boespflug-Tanguy, qui exerce au centre de référence des leucodystrophies de Robert Debré. Monsieur Clanet sera le rapporteur sur ce dossier. Enfin, je me permets de vous informer que nous avons reçu une contribution de l'association européenne ELA contre les leucodystrophies.

M. le Président.- Très bien, merci. Odile, je te donne la parole.

M^{me} le Pr BOESPFLUG-TANGUY.- Je pense qu'il est très important de retracer cette demande dans la situation qu'est la maladie. Est-ce que je peux vous faire un petit diaporama ?

M. le Président.- Bien sûr, si tu peux nous le partager. Parfait.

M^{me} le Pr BOESPFLUG-TANGUY.- L'idée est d'abord la fréquence. C'est une des leucodystrophies les plus fréquentes en France, à peu près 1 sur 40 000. C'est une maladie lysosomale, et qui donc touche les lipides d'une manière générale. Ce qui est très important, c'est que ce sont des lipides qui sont essentiellement dans la myéline, et vous avez donc un blocage de la dégradation d'un certain nombre de ces lipides, que l'on appelle les sulfatides.

Du coup, vous voyez très bien que c'est une maladie caractérisée par la perte de l'activité enzymatique arylsulfatase, qui permet de transformer les sulfatides en galactoside céramide. C'est un marqueur diagnostique très important, puisqu'il suffit de regarder les sulfatides dans les urines pour trouver le diagnostic de la maladie. Ensuite, vous allez le confirmer par la perte de l'activité arylsulfatase A, que vous pouvez doser dans les lymphocytes, dans les fibroblastes et maintenant dans le liquide céphalorachidien.

Ce qui est très important à comprendre pour cette maladie, c'est que c'est une accumulation progressive de ces sulfatides qui va rendre malade. Vous le voyez très bien sur la partie neuropathologique. C'est-à-dire que vous avez une accumulation dans les macrophages et une inflammation majeure, dans cette maladie, et vous allez voir que c'est très important pour la greffe de moelle osseuse.

Quand on a fait cela, on en revient à ce que vous avez dit tout à l'heure, c'est-à-dire que vous avez ces formes. J'ai mis volontairement des couleurs qui montrent bien qu'il y a un continuum entre les deux, et nous avons des patients pour lesquels nous avons vraiment du mal à savoir si ce sont des late infantiles ou des early juveniles. Pourquoi ont-ils individualisé ces formes ? C'est parce que ces formes précoces, qui sont essentiellement avec des troubles très moteurs ou avec des troubles un peu plus cognitifs et du comportement, sont des formes qui ont une évolution extrêmement rapide.

On le sait parce qu'on a mis au point un score. Je voudrais insister sur ce score. Il a été utilisé pour d'autres maladies, mais il a été adapté pour cette maladie. Vous voyez que globalement, on a mis des niveaux neuromoteurs de ces patients. En gros, vous voyez que l'on a un niveau où l'on est capable de marcher avec ou sans aide, un niveau où l'on est capable de se tenir assis avec ou sans aide, et un niveau où l'on devient grabataire.

Si vous regardez les courbes, qui correspondent un peu à ce que vous avez vu dans le rapport mais qui sont peut-être plus parlantes sous cette forme, vous voyez que c'est extrêmement rapide et qu'entre les juvéniles et les infantiles, on voit une petite différence puisque les late infantiles, c'est-à-dire ceux qui débutent avant l'âge de 30 mois, sont déjà à un stade grabataire à 3 ans, tandis que chez les juvéniles c'est plutôt à 12 ans, et ils débutent en général après 30 mois. Vous voyez que dans l'évolution, 5 ans après le diagnostic, plus de 80 % des formes infantiles sont encore présentes. Vous voyez que c'est une maladie extrêmement rapide.

Pour moi, le décès n'est pas un bon niveau parce que vous pouvez garder des patients grabataires pendant très longtemps. Ce n'est pas toujours un bon niveau, mais globalement ils décèdent tous avant 10 ans pour les late infantiles, et lors de l'entrée à l'âge adulte pour les juvéniles, c'est-à-dire plutôt 20 ans aujourd'hui.

C'est cette rapidité évolutive qui est très importante à comprendre. Quand le processus de dégradation commence, c'est absolument inéluctable et il y a obligatoirement des patients qui ne vont plus jamais revenir en arrière. C'est la raison pour laquelle tous les traitements qui ont été développés ont essayé de comprendre ce qu'il se passait.

Vous voyez qu'il y a une démyélinisation, c'est-à-dire une perte progressive de la myéline chez ces patients, qui est d'autant plus sévère que la maladie est très active. Dans les formes late infantile ou early juvenile, c'est extrêmement rapide et c'est lié à la dégradation rapide. C'est-à-dire que quand les anomalies IRM apparaissent, on est déjà dans la phase de dégradation. C'est la raison pour laquelle on a utilisé un système pour grader cette dégradation des images myéliniques. Vous voyez que l'on a coté à la fois la perte de la myéline dans différentes régions et l'atrophie progressive extrêmement rapide que l'on observe aussi. Ce score est sur 34.

Ensuite, on a pu se rendre compte que cette maladie, dans l'évolution, était peut-être liée à l'activité enzymatique qui était différente selon les patients. On a pu montrer que certains allèles, sur le plan génétique, entraînaient l'absence de l'activité arylsulfatase, et étaient considérés comme des allèles très sévères. C'est ce qu'on appelle les allèles O-O, que l'on observe plus souvent — mais ce n'est pas absolu — dans les formes infantiles tardives.

Vous avez les allèles où il y a une activité un peu résiduelle, que l'on appelle R, que l'on observe plus dans les formes à l'âge adulte ou juvéniles tardives. On a ensuite l'intermédiaire, qui sont ces early juveniles dont on parle dans cette AMM.

Là aussi, vous voyez que ce n'est pas toujours le cas et que l'on s'est rendu compte qu'à côté de l'activité arylsulfatase qui permet peut-être de définir l'accumulation des sulfatides dans les urines, vous avez une grande variabilité des patients, et on a des patients qui se dégradent beaucoup plus rapidement que d'autres. Cela est lié à la réponse du cerveau à

cette accumulation des sulfatides, qui est une inflammation très sévère très différente d'un patient à l'autre et pas dépendante de l'arylsulfatase.

Finalement, dans les stratégies thérapeutiques qui ont été développées dans cette maladie, nous avons :

- la greffe de cellules souches hématopoïétiques, avec ou sans thérapie génique,
- l'injection intrathécale de l'ARSA, qui a été développée il n'y a pas si longtemps que cela,
- l'injection intracérébrale directe.

Le but est d'essayer d'agir dans la phase avant la dégradation aiguë et d'essayer d'agir dans des phases présymptomatiques ou paucisymptomatiques. Vous voyez que chez l'animal, le gros problème que nous avons est que les modèles animaux ne sont pas de bons modèles, puisqu'ils ont bien la surcharge en sulfatides, mais il n'y a pas de démyélinisation, et ce sont surtout des modèles qui ont des évolutions tardives, y compris avec la forme aggravée. Nous n'avons pas de bon modèle animal, parce que nous n'avons pas cette inflammation massive liée à l'atteinte majeure des oligodendrocytes.

S'agissant de l'enzymothérapie intrathécale, je vous rappelle qu'elle nécessite des injections qui se font toutes les semaines, avec un système particulier. Vous voyez qu'ont été entrées dans la phase 2-3 des doses différentes. On a suivi les patients avec des systèmes que vous avez vus, à savoir la RMN et les éléments moteurs. La tolérance est très bonne.

Vous voyez ici ce qui est sur le site du NIH pour donner les résultats. Il y a une tendance à un effet avec la dose la plus élevée avec une petite stabilisation du score moteur et du score de démyélinisation, mais comme l'a dit le laboratoire, il n'y a pas un effet suffisamment évident pour pouvoir utiliser cela chez des enfants qui sont dans des phases relativement rapides. Néanmoins, il y a une étude en phase 3 actuelle.

La deuxième chose qui a été faite, et c'est très important à comprendre, a été d'injecter directement dans le cerveau, puisqu'on veut aller très vite. L'idée a été de dire « on va mettre l'enzyme à très forte dose dans le cerveau par un AAV et le vecteur pour fabriquer l'ARSA. Chez la souris, cela a très bien marché. Non seulement la souris s'améliore sur le plan moteur, mais l'accumulation des sulfatides disparaît.

On a montré également que chez le singe, le vecteur injecté diffusait tout le long, et donc que cela marchait très bien et que l'on pouvait avoir des taux d'enzymes élevés. Vous voyez que l'on a donc fait une phase 1-2 d'injection de ce vecteur directement dans le cerveau des patients, et on n'a donc pris que des formes infantiles et des formes juvéniles précoces à un stade présymptomatique ou paucisymptomatique, puisque vous voyez que c'était des enfants qui allaient de 6 mois à 5 ans.

Vous voyez que 2 doses avaient été prévues, une dose faible et une dose plus élevée. Il y avait 12 sites d'injection. Ces patients ont été suivis pour la restauration de l'activité ARSA, qui se fait très bien dans le liquide céphalorachidien, puisque vous avez ici les 4 patients qui

ont été injectés, et vous voyez qu'avec de faibles doses ou de fortes doses, on obtient de très bonnes corrections dans le liquide céphalorachidien.

En revanche, au niveau de l'évolution clinique de ces patients, je vous montre surtout ce qui correspond à ce que vous avez aussi dans le dossier, c'est-à-dire la GMF-C MLD, vous voyez que ces patients continuaient à évoluer. Ils étaient tous à un niveau 1 maximum voire 2, et ils sont tous passés à un niveau 6. L'essai a été arrêté pour non-efficacité. C'est pareil pour l'IRM, où l'évolution a montré que la démyélinisation persistait.

Il est donc très important de comprendre que quand vous injectez en direct l'ARSA dans le cerveau, vous fabriquez de l'enzyme, vous arrivez à avoir beaucoup d'enzyme dans le liquide céphalorachidien, mais vous ne sauvez pas le cerveau. Cela veut dire qu'il s'est passé quelque chose que l'on ne comprenait pas, d'autant plus que depuis très longtemps, dans cette maladie, on avait décidé de faire des transplantations de cellules souches hématopoïétiques.

Je vous rappelle qu'avec ces cellules souches hématopoïétiques, l'issue pour le cerveau est que quand vous donnez les cellules souches hématopoïétiques, un certain nombre d'éléments de la lignée macrophagique monocytaire va aller dans le cerveau et va transférer l'information en tant que microglie. Du coup, votre activité enzymatique vient de cette microglie qui migre, mais vous avez bien compris que le problème principal est que pour que tout cela se fasse, on considère aujourd'hui qu'il faut à peu près entre 1 an et 18 mois pour que les cellules produisent suffisamment d'enzyme dans le cerveau. Quand vous avez une maladie où vous êtes grabataire en 3 ans, c'est un challenge qui n'était pas du tout possible pour les formes infantiles.

Il faut quand même savoir que nous avons eu un certain nombre de patients qui ont été transplantés dans les formes infantiles tardives, et surtout dans les formes juvéniles. Je vais vous rappeler quelques petits éléments de ces formes juvéniles. Nous n'avons pas beaucoup de ces formes juvéniles. Nos collègues en Allemagne en ont beaucoup plus et ils ont beaucoup transplanté ces patients. Une étude a montré l'effet dans ces formes juvéniles de la transplantation de moelle osseuse sans thérapie génique associée. Vous voyez qu'il y a un certain nombre de patients qui ont débuté. Ici, c'est l'âge de la transplantation, 5 ans, etc. Vous voyez qu'il ya des patients qui ont des formes juvéniles mais qui ont un début qui est early aussi.

La transplantation est l'endroit où vous avez la barre rouge. Quand c'est bleu clair, c'est qu'il n'y a pas de symptôme. Quand c'est plus foncé, vous avez de plus en plus de pathologies. Vous voyez que le niveau 4-6, c'est-à-dire grabataire, est en violet. Vous voyez qu'une grande partie des patients se stabilisent quand même avec cette greffe de moelle osseuse, encore une fois sans thérapie génique.

Quand on a regardé la survie de ces patients après transplantation par rapport à la maladie, c'est-à-dire que le problème était de savoir s'ils allaient bien ou pas, on s'est rendu compte qu'il y avait pas mal de patients transplantés qui décédaient des conséquences de cette transplantation, et vous voyez sur les courbes de survie entre transplantés et non transplantés que l'on gagne un peu mais que l'effet même de cette transplantation chez ces patients n'était pas facile à gérer.

Par contre, sur les scores moteurs que vous voyez, qui sont à peu près les scores moteurs que vous avez vus pour la partie avec thérapie génique, on arrive quand même à avoir une différence évidente entre transplantés et non transplantés, à la fois sur le plan moteur et sur le plan cognitif.

Je rappelle que c'est surtout dans des juvéniles que cela a été publié. Dans les formes infantiles ce n'est pas possible, parce que cela évolue. L'IRM s'améliore, donc la transplantation de moelle osseuse marche chez ces patients. Très récemment, une étude a été faite à partir de patients qui étaient décédés d'autre chose, qui avaient été transplantés. On a essayé de comparer les patients pour lesquels la transplantation avait marché et les patients pour lesquels la transplantation n'avait pas marché.

Vous voyez que l'on a montré que les macrophages étaient les donneurs. Ils sont transplantés, ils atteignent le cerveau, ils sont capables de digérer les sulfatides. Chez les patients pour lesquels la transplantation n'avait pas marché, c'est parce qu'il n'y avait pas ces macrophages et ils n'étaient pas capables d'aller digérer les sulfatides. La capacité qu'ont les cellules à passer la barrière pour pouvoir devenir de la microglie on ne la connaît pas très bien. C'est pour vous expliquer qu'il y aura de toute façon toujours des patients qui ne seront pas efficaces, parce que les cellules n'arriveront pas à atteindre le cerveau.

L'autre point important est qu'ils ont démontré que la présence de ces macrophages qui sont corrigés protégeait les neurones et les oligodendrocytes, et que jamais aucune cellule neuronale ou oligodendrocytaire n'est corrigée. Ce sont bien les macrophages eux-mêmes qui sont corrigés et ces macrophages sécrètent l'enzyme normale et vont aller protéger les neurones et les oligodendrocytes.

Bien évidemment, c'est important à comprendre pour l'effet que nous avons aujourd'hui. Aujourd'hui, on vous propose de s'affranchir des problèmes liés aux donneurs. Ce n'est pas anodin, parce que trouver des donneurs, comme vous le savez, prend beaucoup de temps. En moyenne, c'est 3 mois pour nous. Cela reste donc important dans une maladie dans laquelle vous devez aller très vite pour essayer de corriger les choses. Je rappelle qu'on ne fait plus de transplantations pour les formes infantiles habituelles, parce que cela va trop vite.

L'idée, comme vous l'avez vu, était donc d'essayer de corriger ces cellules CD34 par l'antivirus et de les retransplanter exactement comme on le fait habituellement. C'est un travail qui a été publié par l'équipe du San Raffaele Telethon Institute en 2016 dans le Lancet. Je vous rappelle que c'est une étude chez les presymptomatic late infantile ou les early juveniles. Ce sont des enfants qui étaient soit complètement presymptomatiques, soit avec des symptômes qui n'avaient débuté que dans les premiers 6 mois, et par conséquent les outcome measures, qui sont exactement celles que vous avez puisqu'ils ont utilisé cette étude, ont été la safety et l'amélioration d'un score. Il s'agit du score moteur que nous verrons tout à l'heure.

À l'époque, 9 patients ont été inclus, mais les autres patients qui ont été inclus après ont montré à peu près la même chose. Cela a été très bien accepté, et probablement même mieux accepté que quand vous faites des greffes hétérologues, puisqu'en fait c'est de l'autotransplantation. Nous n'avons donc plus le problème du rejet du greffon, qui était un

vrai problème pour nous, parce que ces patients avaient souvent des réponses très anormales.

Vous voyez donc que dans l'évolution, on a montré vite que ces patients étaient capables d'avoir, dans leurs macrophages périphériques, un nombre de copies par génome tout à fait acceptable. Surtout, l'élément important est l'élément de l'activité ARSA dans le liquide céphalorachidien. Vous voyez que c'est un niveau un peu variable, mais que nous avons des patients qui sont toujours dans des valeurs acceptables, c'est-à-dire à peu près à la limite inférieure de la normale, voire au-dessus de la norme.

Je voulais insister sur ce GMFM qui a été utilisé. En français, c'est l'EMFG, un score qui a été beaucoup développé par l'équipe de Lyon qui s'occupait des patients avec infirmité motrice cérébrale, que les Anglo-saxons appellent cerebral palsy. Au début, ce GMFM a été développé avec 88 questions. C'est celui-là qui a été utilisé dans l'étude. Il a un grand intérêt, parce qu'il permet de suivre la dynamique développementale d'un patient, quelle que soit sa pathologie. Il a été normé en particulier pour les enfants. Il a été normé avec de grandes séries, ce qui fait qu'aujourd'hui nous avons même les déviations standard, puisque tout le monde ne tient pas assis ou debout en même temps.

Le gros avantage qu'il a est qu'il permet de voir les progrès que vous pouvez faire, même si vous n'êtes pas dans la norme. Vous avez donc beaucoup d'items qui permettent de classer selon que le patient peut s'allonger et rouler, s'asseoir, ramper, tenir debout, marcher, courir et sauter. Même si vous n'êtes pas capable de marcher, courir et sauter, vous pouvez quand même avec tous les autres items qui sont bien répertoriés. C'est beaucoup plus fin que ce qui a été décrit pour la MLD jusqu'à présent.

Si vous voulez voir non pas une dégradation mais un progrès, il faut absolument utiliser un score de ce type. C'est un score complètement normé en fonction de l'âge et qui nous permet aussi de savoir comment se situe le patient par rapport aux normes du même âge. Par exemple, dans les paralysies cérébrales, vous voyez que l'on a pu suivre des patients et se rendre compte qu'il y avait des niveaux neuromoteurs qui étaient différents, qui étaient acquis selon la sévérité du trouble de la myélinisation de ces patients, qui est liée à leur prématurité.

De très nombreux enfants ont été analysés, et on a pu faire des niveaux neuromoteurs parce qu'on a la dynamique correspondant à chacun des groupes d'enfants selon la sévérité de leur prématurité, la cause de leur prématurité, etc. On l'a relié aussi à ces niveaux fonctionnels moteurs que vous avez vus pour la MLD et qui sont, pour les enfants avec cerebral palsy, les niveaux 1, 2, 3, 4, 5. Ce sont ceux dont on s'est inspiré avec ce GMF-C MLD et non plus CS.

Vous voyez que c'est un score intéressant. Quand on a analysé les enfants qui avaient été greffés avec autogreffe et thérapie génique, les enfants suivaient les courbes. En noir, c'est la courbe normale. Ils suivaient les courbes habituelles, mais il y avait quelques patients qui n'avaient aucune efficacité, mais comme vous le voyez c'était des patients qui avaient été transplantés tardivement, et il y avait des patients qui, après s'être améliorés, se sont dégradés assez rapidement.

Dans les fonctions cognitives, ici c'est toujours le même patient qui est en vert en dessous des normes, mais sinon les fonctions cognitives sont dans les normes. Dans l'étude qui est proposée c'est tout à fait parallèle, si ce n'est qu'ils ont donné des choses un tout petit peu plus complexes, parce qu'ils vous ont montré différents niveaux de cognition, en particulier verbale, de performance, et l'indice de vitesse de traitement.

Vous avez vu sur toutes les valeurs qu'il y a une amélioration, sauf encore une fois pour un sous-groupe de patients qui est très minime, mais que l'on ne peut pas prévoir. Quand vous regardez cette image, vous voyez bien en bas, en grisé, l'évaluation des enfants MLD non transplantés, c'est-à-dire l'histoire naturelle de la maladie. Vous voyez que cela correspond à des enfants que l'on ne peut même pas évaluer par la GMFM puisque ces patients sont tous avec des niveaux très sévères. On ne peut donc pas les évaluer par ce score. Ils sont tous très bas.

Au niveau de l'IRM, vous avez exactement les mêmes choses que celles qui ont été montrées ensuite dans l'étude de l'AMN. C'est-à-dire que vous avez une stabilité essentielle de l'IRM, et vous voyez que chez les patients qui se dégradent, vous ne voyez pas cette stabilité. Dans l'étude, chez ces patients, il y avait globalement un certain nombre de patients qui ont complètement échappé. C'est à ce moment-là qu'il avait été intéressant de comparer ce qui était prévu dans la fratrie par rapport à ce qu'on observait chez les enfants transplantés.

En général, dans cette maladie, je dis bien en général, nous avons la même évolution des frères et sœurs qui pourraient être atteints. Cela nous sert énormément pour pouvoir suivre l'évolution. Là, dans l'article, vous aviez un élément clair. Vous voyez la fratrie à 40 mois non transplantée, avec une démyélinisation majeure, et le frère qui a été transplanté qui, à 40 mois, a non seulement un développement neuromoteur normal, une cognition normale, mais aussi ensuite une IRM absolument normale, ce qui prouve qu'il n'y a pas de démyélinisation et que l'accumulation de sulfatides s'est arrêtée probablement.

Aujourd'hui, c'est de cette étude qu'il faut parler. Cette étude redonne exactement les éléments que l'on a dans la phase 1-2 qui a été faite par l'équipe du San Raffaele. Je dirais que ce qui manque un peu dans l'AMN, ce sont trois points. Premièrement, je trouve qu'au niveau de l'activité ARSA dans le liquide céphalorachidien, qu'ils ont beaucoup enrichi par rapport à ce qui avait été fait initialement, ils n'ont pas remis les normes et c'est un peu gênant pour savoir où l'on en est.

Deuxièmement, il est clair qu'on a l'impression que les formes infantiles tardives répondent mieux au traitement que les formes juvéniles précoces, parce que plus vous avez attendu pour faire votre correction, plus vous avez laissé les cellules inflammatoires prendre la place, et moins vous avez de chances d'avoir une bonne réponse.

Chez les enfants qui ont la forme juvénile précoce, vous avez vu qu'un certain nombre de patients avaient quand même une petite dégradation de certaines fonctions cognitives, en particulier des fonctions cognitives essentiellement exécutives, ce que l'on appelle l'IMT. C'est quelque chose que l'on observe de toute façon. Dans toutes nos leucodystrophies, même modérées, nous avons toujours ce facteur qui est le plus touché, et probablement que nous ne serons pas capables de bien le corriger. Il faut donc quand même s'attendre à ce que ces patients, même corrigés, aient des difficultés d'apprentissage et cognitives

gérables, puisqu'on est capable de les gérer, mais à long terme il faut absolument suivre ces patients parce qu'ils vont sûrement évoluer un peu sur le plan cognitif comme le font les formes adultes de la maladie, c'est-à-dire avec quand même des troubles cognitifs et de l'apprentissage qui vont persister.

Je suis là surtout pour répondre à vos questions par rapport à ce que vous avez observé. Pour moi, il y a un effet bien évident sur le plan moteur comme sur le plan cognitif chez ces patients, en dehors du fait que vous avez une survie et que la qualité de ces patients dans leur survie me paraît tout à fait importante.

Il y a deux points importants. Il n'y a pas photo, l'autotransplantation marche beaucoup mieux que la transplantation par greffe hétérologue, en termes de safety pour la transplantation. Deuxièmement, la rapidité avec laquelle s'observe l'ARSA dans le liquide céphalorachidien est aussi un élément très important pour nous, parce qu'on a l'impression que c'est plus rapide que dans la greffe hétérologue. Vous avez vu qu'au mois, on a déjà beaucoup d'ARSA sécrété dans les PBMC, et après dans le liquide céphalorachidien à 1 an, il y en a déjà énormément. Ce sont des éléments en faveur de cela.

Par contre, il faut être très strict sur les patients qui vont entrer dans ce type d'étude, parce que vous avez bien compris que dès que la maladie a débuté, cela ne sert à rien. On va faire survivre les patients, on va leur faire subir des greffes de moelle osseuse, une thérapie génique, etc., pour rien du tout puisqu'il y a des patients qui iront de toute façon inéluctablement vers un état grabataire. La qualité de la sélection des patients est donc très importante, et vous avez vu que pour les infantiles tardifs, il faut vraiment que les patients soient asymptomatiques parce que dès qu'ils commencent à être paucisymptomatiques, on n'a pas le temps.

En pratique, cela veut dire que ce ne sont que les frères et sœurs ou des gens apparentés de la famille qui seront détectés. Dans les formes juvéniles précoces, vous avez vu qu'un certain nombre de patients échappaient, et nous l'avons bien vu aussi dans les études initiales. Ces patients qui échappaient, quand vous regardez bien les analyses, sont tous des patients qui avaient des symptômes au moment où ils ont été transplantés. Quand vous regardez ces symptômes, ce sont tous des patients qui avaient soit une cognition déjà basse, avec des QI inférieurs ou équivalents à 50, soit des troubles moteurs déjà importants avec un EMFG largement en dessous de ce que nous acceptons, c'est-à-dire 85 % par rapport à la norme, ou avec un score GMFM différent de ce qu'ils ont mis dans l'AMN, qui doit être de 0 ou 1 maximum.

Je trouve que les critères qu'ils ont mis sont bons, mais il faut vraiment s'y atteler sinon nous allons avoir des catastrophes à transplanter des patients qui vont avoir des handicaps très lourds et dont on aura simplement retardé le décès. Le deuxième point important est qu'il faut surveiller de façon majeure l'évolution de ces patients, parce que nous n'avons pas assez de recul. Comme vous l'avez vu, ce n'est pas un nombre très important, en particulier chez les early juveniles. Je pense donc qu'il s'agit quand même d'une thérapie d'exception.

M. le Président. - Merci beaucoup pour cette présentation complète et parfaitement claire, Odile. Nous passons la parole à Michel Clanet.

M. le Pr CLANET.- Je voudrais remercier Odile pour sa présentation. Je ne suis pas neurologue infantile. J'ai une faible expérience de la leucodystrophie métachromatique chez des adolescents, et j'en ai vu deux que j'ai partagés avec l'équipe de Patrick Aubourg et d'Odile Boespflug. Je pense incontestablement que nous sommes face à un traitement tout à fait innovant et qui permet la repopulation des cellules CD34 avec un niveau d'ARSA incontestablement physiologique dans le liquide cébrospinal et le cerveau.

Il est clair que la procédure de traitement est particulièrement lourde, avec des effets indésirables graves à court terme. Je pense que nous allons aussi poser le problème de ce que nous avons appris ce matin concernant le plus long terme, avec les deux cas de leucodystrophie dont on a parlé pour un autre médicament du même type. Il est clair que si nous voulons accepter ce traitement, il faut que le bénéfice thérapeutique soit majeur, d'une part, et qu'il soit durable.

Avons-nous des éléments suffisamment clairs dans le dossier pour pouvoir l'évaluer ? Nous sommes face à une maladie très rare, ou en tout cas rare, et en particulier s'agissant de la cible, c'est-à-dire les enfants dans les formes précoces. D'une part, nous avons un dossier avec un seul centre et un nombre très limité d'enfants. D'autre part, nous avons une durée de suivi qui n'est pas la durée qui était envisagée au départ, qui était de 8 ans et même ensuite de 15 ans. C'est une durée intermédiaire, parce que comme vous l'avez vu nous avons une durée moyenne pour les formes infantiles tardives de 5,5 ans et de 3,5 ans pour les autres. Il y a une AMM, donc nous sommes obligés de nous prononcer avec des éléments méthodologiquement un peu moins robustes que nous aimerions les avoir.

Il est parfaitement clair que les enfants traités précocement ont une évolution. Sur les courbes que nous voyons, et en particulier sur les scores dont Madame Boespflug nous a bien précisé l'importance, il est clair qu'il y a des enfants qui sont corrigés de façon tout à fait satisfaisante pendant toute la durée de leur observation et que ces enfants sont les enfants traités le plus tôt, quand ils sont asymptomatiques. Il y a une fenêtre d'opportunité qu'il faut saisir et vous nous avez expliqué pourquoi.

Ma première question pour vous sera la suivante. En dehors du fait que l'on dise qu'ils sont asymptomatiques, aurons-nous éventuellement d'autres biomarqueurs qui permettraient de mieux identifier encore les enfants infantiles tardifs asymptomatiques, puisque nous voyons quand même qu'il y en a quelques-uns qui, même en étant considérés comme asymptomatiques, se dégradent rapidement ? Est-ce qu'éventuellement l'IRM ou les études électrophysiologiques permettraient de les identifier un peu mieux ? Ce sera ma première question. Nous pouvons peut-être discuter au fur et à mesure.

Mme le Pr BOESPFLUG-TANGUY.- Il est clair que nous n'avons pas de marqueur, et c'est un problème que nous avons depuis toujours. C'est-à-dire que nous ne pouvons pas prévoir, lorsque nous imaginons les enfants normaux, si dans un mois ils seront encore normaux. Entre le moment où ils ont été inclus et le moment où on les a vus pour expliquer la thérapeutique, il y a des enfants qui se sont dégradés à la vitesse grand V. Je dirais que c'est un bon test, parce que nous n'aurions probablement pas gagné la bataille pour ces enfants-là de toute façon, même si nous les avions transplantés un mois avant.

Sur ce profil évolutif très rapide, aujourd'hui nous n'avons pas de marqueur. On est en train de les chercher, et on cherche en particulier beaucoup des marqueurs inflammatoires, d'activation des cytokines, etc., mais aujourd'hui nous n'avons pas de marqueur et l'IRM est retardée par rapport à la clinique. C'est-à-dire que vous avez des enfants qui ont des IRM parfaitement normales et qui ont déjà des troubles cognitifs, en particulier dans les formes juvéniles précoces. En fait, l'IRM est toujours retardée. Ce n'est donc pas un bon marqueur. On a essayé de sophistiquer nos IRM, mais pour l'instant nous n'avons rien qui nous permette de le prévoir, à part une bonne clinique. C'est la raison pour laquelle il faut des centres habitués à évaluer les enfants. Sinon, nous n'y arriverons pas.

M. le P^r CLANET.- Je suis bien d'accord. Deuxièmement, en ce qui concerne la procédure elle-même, j'ai vu qu'un certain nombre d'enfants avaient été traités avec des conditionnements myéloablatifs subtotaux et d'autres avec un conditionnement total, ce qui augmente incontestablement les effets indésirables. Pourquoi ont-ils changé pendant la procédure ? Est-ce que l'efficacité thérapeutique était moins bonne avec des procédures subtotaux ? Qu'en pensez-vous, dans ce contexte ?

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Je ne peux pas répondre en tant que transplantateur. J'ai interrogé mes transplantateurs déjà pour savoir. Pour nous, l'intérêt que pourrait avoir la différence d'ablation, c'est premièrement que nous aurions une correction très rapide, ce qui nous permettrait d'avoir des enfants qui sont moins en chambre stérile et qui ont moins de complications infectieuses. C'est le premier intérêt.

Le deuxième intérêt serait de savoir si la myéloablation va nous aider à avoir une meilleure atteinte du cerveau au niveau des macrophages. Aujourd'hui, comme vous l'avez vu dans l'analyse qui a été faite, il n'y a pas de différence sur le plan clinique et sur le plan de la réponse clinique. Je parle de réponse neurologique.

Par contre, en interrogeant les transplantateurs, ils m'ont expliqué que l'utilisation du busulfan, comme ils le font, est quelque chose de beaucoup plus efficace aujourd'hui pour essayer d'avoir une réponse médullaire de meilleure qualité pour la greffe. C'est-à-dire qu'il y a moins de cellules souches anciennes et que tout va être remplacé par les cellules souches corrigées.

Sur le plan de la transplantation, c'est-à-dire de l'efficacité du remplacement des cellules du patient par les cellules du patient traitées, ce serait plus efficace. Aujourd'hui, je n'ai pas vu de grande différence au niveau de l'efficacité et je trouve que l'élément de transparence qu'ils vous ont soumis n'est pas assez clair là-dessus, parce que justement ils n'ont pas comparé l'évolution des enfants tous enfants confondus, early infantiles et tardifs, pour essayer de voir s'il y avait vraiment une différence.

Je l'ai fait, c'est-à-dire que j'ai repris tous les éléments, et je n'ai pas vu de grande différence, mais c'est vrai aussi dans les effets secondaires. Il y a juste un temps pendant lequel ils sont en chambre stérile qui est plus important pour les enfants qui sont sous busulfan, mais il n'y a pas non plus de différence dans les effets secondaires. Est-ce que les enfants ont plus d'effets secondaires graves dans le premier régime ? Il faudrait poser la question aux transplantateurs, mais ils m'ont dit qu'aujourd'hui c'est ce qui était le plus classiquement utilisé dans cette situation de maladie métabolique.

M. le P^r CLANET.- Ensuite, je vais résumer les deux ou trois questions que je voulais poser. La première, qui à mon avis est fondamentale, est celle de la définition de la population si jamais nous prenons ce médicament. Faut-il considérer que la population la plus optimale est la population des formes infantiles tardives asymptomatiques et éventuellement s'en arrêter là, ou faut-il considérer qu'entre 29 mois et 31 mois ce n'est pas très différent et considérer que nous allons prendre les formes asymptomatiques mais vraiment asymptomatiques, qu'elles soient juvéniles tardives ou infantiles précoces ? Vous nous expliquerez ensuite comment nous pouvons faire cela en France logistiquement. C'est ma question fondamentale.

Ensuite, je voudrais que vous puissiez nous dire comme cela va se faire en France si nous prenons ce médicament. Est-ce que ce qui se fait à Milan est transposable en France ? Est-ce qu'on ne ferait qu'un seul centre, avec le nombre extrêmement réduit d'enfants ? Comment se passerait la procédure ? Enfin, comment suivre ces patients et est-ce qu'un registre européen se met en place ? Ce sont pas mal de questions, je suis désolé mais nous avons besoin d'avoir vos éclairages pour cela.

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- En France, nous transplantons les juvéniles tardifs et surtout les formes adultes. Nous avons déjà une RCP destinée aux transplantateurs enfants et adultes, neuropédiatres et neurologues, et nous décidons ensemble si cela vaut la peine de faire des transplantations de CD34, évidemment hétérologues pour ceux-là. Cela existe déjà. Nous sommes déjà organisés, et il n'y a pas de patient en France qui soit transplanté sans que la commission ne donne son aval.

Nous avons en plus un aval côté européen, puisque quand nous discutons et que nous nous rendons compte que c'est très partagé au niveau de la France, dans le cadre de l'ERN-RND, dont je suis le coordinateur pour les neurodystrophies, nous avons un lieu où nous pouvons demander à avoir une réunion très rapide pour discuter des dossiers. C'est déjà organisé pour la partie transplantation de moelle osseuse, de cellules CD34, pour les patients atteints de ce genre de choses. C'est bien organisé, cela fonctionne bien. La différence est que nous avons des endroits où l'on transplante qui ne sont pas tous les mêmes. C'est-à-dire qu'aujourd'hui, tous les centres capables de transplanter que nous connaissons transplantent ces patients.

En ce qui concerne la thérapie génique associée, il y a une logistique qui est lourde, parce que vous avez remarqué que l'on ne peut commencer que quand tout est prêt, et qu'il y a tout un circuit avec le laboratoire qui nous envoie les cellules, etc. Par conséquent, dans un premier temps il me paraît compliqué de dire que 36 centres en France seront capables de le faire.

Il va donc probablement falloir le limiter aux enfants qui sont suivis par les gens qui les suivent le mieux, qui connaissent le mieux la maladie, et en l'occurrence c'est pour cela que c'est Bicêtre qui était approché comme étant le référent, puisque de toute façon ce sont eux qui sont nos référents au niveau européen.

Concernant une base de données, nous avons la base de données française. LeucoFrance a créé une base de données depuis longtemps, qui nous est propre, dans laquelle sont rentrés les patients MLD que nous avons, et qui est liée à une nouvelle base européenne que nous

avons créée. Ce sont les Allemands qui l'ont créée, et nous avons dit que nous étions tout à fait d'accord pour partager nos données, et en particulier avec un sous-groupe de patients traités. Là, il faut que la base soit encore plus sophistiquée si nous voulons qu'il y ait aussi les traitements parce qu'il va y avoir bien d'autres effets, mais tout est prêt pour que nous puissions rentrer tout ce que nous voulons en France sur la base qui existe, concernant le traitement de ces patients et leur devenir, et y compris au niveau européen.

M. le P^r CLANET.- Qu'en est-il de la population cible, finalement ?

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- C'est sûr que pour les asymptomatiques, il n'y a pas de souci. Chez les petits, il est assez facile de savoir si l'on est asymptomatique ou pas, parce que c'est très moteur. Le gros problème que nous avons avec le early juveniles, c'est que vous avez des patients qui sur le plan moteur sont parfaits mais qui ont des troubles cognitifs. Ces patients qui ont des troubles cognitifs, il ne faut absolument pas les transplanter. C'est pour cela qu'il faut que nous ayons les deux critères, moteur et cognitif. Quand on dit qu'ils sont paucisymptomatiques, puisque quand le QI est à 85 ils sont dans la norme et ils sont donc asymptomatiques, cela signifie que lorsqu'ils ont des petits troubles tels que des difficultés à monter sur la pointe des pieds, je pense que nous pouvons les transplanter. Cela me fait penser au dernier problème que tu as souligné, Michel. Il y a un élément que nous n'avons absolument pas évoqué, qui est la partie neuropathie périphérique.

M. le P^r CLANET.- Oui, j'ai vu et je n'ai pas voulu en parler.

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Nous avons vu que sur la partie neuropathie périphérique, la transplantation de moelle osseuse classique hétérologue ne marche absolument pas. Avec l'enzymothérapie en intrathécale, peut-être qu'on aurait une petite efficacité, mais on n'en est pas sûr.

Là, j'ai franchement été très surprise de l'effet sur le nerf périphérique. Je ne m'y attendais absolument pas. Cela veut dire que l'ARSA qui est dans le liquide céphalorachidien arrive à aller quand même corriger un tout petit peu le nerf périphérique, pas très bien dans les formes juvéniles, mais dans les formes infantiles précoces.

Nous avons donc un certain nombre d'enfants qui ont des petites atteintes neurogènes périphériques dans les formes juvéniles, parce que c'est plus fréquent, et ces patients peuvent en bénéficier pour l'atteinte cérébrale. Il serait dommage de ne pas les inclure. C'est pour cela que l'on a accepté 0 ou 1 de score moteur. Je pense que les critères proposés par l'équipe du laboratoire me paraissent être de bons critères, mais il ne faut pas aller au-delà. C'est-à-dire que si nous avons des QI qui ne sont pas bons et que nous avons trop de troubles moteurs, il ne faut pas y aller.

M. le P^r CLANET.- Merci, Odile.

M. le Président.- Merci à tous les deux. Il y a une contribution d'une association de patients. Je donne la parole à Catherine Simonin.

M^{me} SIMONIN.- Bonjour à tous. Merci pour ces exposés. Je vais porter la contribution d'ELA France, l'association européenne contre les leucodystrophies. Ils ont sollicité une assistante sociale et une psychologue qui accompagnent les personnes malades et qui vont parler du fardeau de la maladie. Ils vous proposent également un article rédigé par la responsable du pôle recherche de l'association, qui reprend les éléments que nous venons d'entendre.

Sur le fardeau de la maladie, comme on peut s'en douter, la vie familiale est évidemment complètement impactée. Sur les formes infantiles, l'accès à la crèche n'est pas possible. Sur les formes juvéniles, il n'y a pas non plus de scolarisation possible. Il n'y a pas eu de formes adultes suivies par l'association.

Il y a un impact social et financier notamment du fait de la cessation d'activité de l'un des deux parents qui doit s'occuper des enfants, ainsi qu'en raison du coût nécessaire de l'adaptation des aménagements, qui ne sont pas couverts par les aides légales et extralégales.

Il y a un impact social important causé par la lourdeur de la prise en charge, avec un parent qui s'occupe de cette prise en charge et d'amener les enfants vers les établissements de soins. Toute l'organisation familiale en dépend.

Le diagnostic est évidemment reçu comme un tsunami. Il y a souvent plusieurs enfants atteints et le caractère évolutif de la maladie va vers l'issue fatale, donc faire son deuil de la personne telle qu'on l'avait connue quelques mois auparavant impacte énormément les aidants familiaux.

Il y a ensuite la fréquence des consultations médicales et paramédicales dans les centres experts, dans les centres hospitaliers, chez les pédiatres, les médecins traitants, les paramédicaux, et aussi tout ce qui est ergothérapie, kinésithérapie, psychomotriciens, orthophonie.

Parmi les symptômes qui ont été les plus décrits comme fardeau de la maladie se trouvent des troubles moteurs, des troubles psychiques, des troubles cognitifs, des troubles de la marche, des troubles de l'alimentation et de la déglutition, des troubles de la parole, des troubles urologiques, une fragilité cutanée accrue et bien sûr des troubles neurologiques avec des crises d'épilepsie.

Le plus impactant, pour la forme infantile, ce sont les troubles moteurs avec une perte des acquisitions et une régression. Le très jeune enfant ne parvient plus à se déplacer en rampant, à se retourner et à tenir debout. Dans les formes juvéniles, ce sont les troubles cognitifs qui sont les plus impactants. L'évolution est très rapide pour les formes infantiles. L'évolution est plus palier pour les formes juvéniles.

Il y a ensuite la description de l'annonce de la maladie, qui est un tsunami. Je ne vais pas reprendre ces éléments parce qu'ils rejoignent ceux de la psychologue et de l'assistante sociale.

Nous avons ensuite l'analyse de l'expérience avec la thérapie génique. Il y a la description d'une famille qui a 3 enfants, 3 garçons. L'un est né en 2012, et nous n'avons pas

d'information. L'un est né en 2015 et est décédé avec une dégradation rapide à partir de 18 mois, des problèmes de la vision, des tremblements, et à 2 ans une infection pulmonaire avec comme conséquence la perte du langage et de la position assise. À 2,5 ans, il a perdu tout le reste en une journée suite à une grippe. La dégradation est très rapide. À 4 ans, il est décédé.

Un autre, né en 2017, a reçu une thérapie génique à Milan en 2018, à l'âge de 1 an. Il présentait un léger ralentissement et quelques petites lésions cérébrales. Il n'était donc pas exempt de lésions, comme cela a été dit pour les prérequis.

Depuis la thérapie génique, il a toujours des séquelles motrices mais il « croque la vie ». Il va à l'école avec une aide à la vie sociale. Il est à temps plein à l'école. Son état est bien meilleur que celui de l'autre enfant au même âge.

Nous avons donc une comparaison entre l'enfant qui a été non traité et celui qui a été traité. La prise en charge reste importante, à raison de trois séances de kinésithérapie, une séance de motricité et une séance de psychomotricité par semaine. Il y a un suivi à l'hôpital de Milan tous les six mois durant huit ans.

Je continue sur la famille dont l'enfant a reçu la thérapie génique. Il a été demandé de décrire les symptômes.

« L'état de santé de votre enfant est-il moins bon, identique ou meilleur ? ». Il est noté « meilleur ».

« La vie est-elle devenue plus difficile, différente mais toujours difficile, ou plus facile ? » Il est répondu « plus facile ».

« Qu'est-ce qui est le mieux aujourd'hui ? » « Il est heureux de vivre ».

« Qu'est-ce qui est le moins bien ? » « La lourdeur de la prise en charge. »

« Referiez-vous le même choix de procéder à ce traitement ? » La réponse est « oui ».

En synthèse de la contribution, la leucodystrophie métachromatique est une maladie génétique rare et orpheline. L'annonce du diagnostic est un tsunami pour les familles. La maladie évolue rapidement et conduit au décès de l'enfant. La maladie est polyhandicapante avec symptômes moteurs et cognitifs, et évolutive à évolution rapide. Il n'y a pas de traitement médical autorisé aujourd'hui. Seuls les traitements symptomatiques peuvent être proposés. Des traitements peuvent être proposés dans le cadre d'essais cliniques. Il y a un véritable chamboulement de la vie de la famille tout entière. L'attente d'un traitement est immense pour les familles.

Cette association est reconnue d'utilité publique. Dans le volet administratif, nous avons le budget consolidé de l'association sans plus de détails. J'en ai terminé et je vous remercie.

M. le Président.- Merci, Catherine. Nous avons quelques questions, tout d'abord de Patrick Niaudet.

M. le P^r NIAUDET.- Merci. D'après ce que j'ai compris, la classification entre forme infantile tardive et forme juvénile précoce est faite en fonction du type de mutation et en fonction du tableau clinique du cas index, en sachant qu'il y a très peu de variabilité phénotypique au sein des mêmes familles.

Si c'est bien le cas, je suis un peu étonné de la caractéristique des patients à l'inclusion. L'âge au diagnostic est relativement élevé puisqu'en moyenne il est de 8,7 mois pour les formes infantiles tardives et de 63,9 mois pour les formes juvéniles précoces. Je suis un peu étonné qu'il n'y ait pas un diagnostic réalisé pratiquement après la naissance dans ce type de pathologie. C'est la première question.

La deuxième question est la suivante. Il doit bien y avoir un diagnostic anténatal possible. Qu'en est-il de l'incidence actuelle de cette maladie, dans la mesure où si le diagnostic prénatal est possible, il y a probablement une possibilité d'IMG ?

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Pour répondre, c'est simple. Oui, bien sûr, il est toujours proposé aux parents un diagnostic anténatal. Il y a même des parents qui ont fait le choix d'un diagnostic préimplantatoire. Nous en avons de plus en plus. C'est un choix qui est donné aux parents, bien évidemment.

Pourquoi sommes-nous dans cette situation ? C'est que pour beaucoup des patients qui ont été inclus dans cette étude, les enfants étaient déjà nés. Aujourd'hui, le diagnostic d'une forme infantile précoce se fait la plupart du temps entre 1 an et 2 ans, avec des enfants qui ont des troubles de la marche. Il se trouve que le temps de faire l'arylsulfatase, les enzymes, etc., il nous faut à peu près 3 mois pour avoir les résultats, donc la plupart des diagnostics sont faits à l'âge de 2 ans, et souvent il y a déjà un enfant qui est né.

Quand nous analysons ces enfants, nous essayons d'aller le plus vite possible. Nous avons même parfois fait des analyses dès l'âge de 3 mois mais après, pour transplanter les enfants, c'est un peu risqué de le faire à un âge trop précoce. Peut-être qu'un jour on fera le dépistage néonatal pour faire un traitement le plus précoce possible, mais aujourd'hui nos transplantateurs préfèrent que cela se passe après l'âge de 6 mois. En pratique, le temps de les inclure, il est très rare d'arriver à les transplanter avant l'âge de 7 mois, d'autant qu'à l'époque il fallait envoyer tout ce matériel à Milan, ce qui compliquait un peu plus les choses. En France, on pense que les enfants les plus précoces que l'on aura à transplanter auront probablement entre 6 mois et 8 mois en optimisant les choses.

M. le P^r NIAUDET.- À combien évaluez-vous le nombre de patients qui pourraient être immunisés ?

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Cela a été évalué par le laboratoire et leur calcul est juste. C'est très peu, puisque cela veut dire qu'il faut que vous ayez une sœur ou un frère atteint qui soit susceptible de recevoir, c'est-à-dire qui soit non symptomatique, donc plus jeune que l'enfant que nous voyons. Ça, c'est sûr, et c'est le premier problème.

Le deuxième problème en France est que la grande majorité des familles font du diagnostic anténatal et demandent des interruptions de grossesse quand les enfants sont atteints, sauf si on peut un jour leur proposer autre chose. C'est vrai qu'aujourd'hui, un grand nombre de

nos patients transplantés sont issus de familles consanguines avec souvent pas mal d'enfants, et ce sont celles-là qui sont beaucoup rentrées dans les études.

En nombre de patients en France, je pense que nous aurons un peu plus de juvéniles précoces, et c'est pour cela que je veux être stricte sur l'inclusion de ces patients, parce que cela nous laisse un tout petit peu plus de temps et vous pouvez avoir un autre enfant qui est né parce que personne n'avait encore fait le diagnostic dans la famille.

M. le Président.- Merci. Il y a une question de Françoise Degos.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup. J'ai bien compris, alors que jusqu'à maintenant c'était relativement compliqué pour moi, et votre exposé était très clair. Je voudrais m'attarder sur le problème de la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les formes juvéniles précoces. J'ai bien compris qu'il fallait faire des asymptomatiques purs. J'ai apprécié le fait que vous ayez apporté des éléments que le dossier ne donnait pas, car la greffe chez ces patients pourrait être un comparateur cliniquement pertinent de la thérapie génique. Finalement, dans les courbes que vous avez données les résultats sont moins bons, mais ils existent.

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Oui. Je peux donner une précision. En France, on n'a pas fait la publication. Nous en avons quelques-uns, mais nous en avons infiniment moins que les Allemands, qui eux ont énormément de formes juvéniles par rapport à nous. Chez nous, 60 % sont des infantiles. Chez eux, c'est l'inverse. Ils ont beaucoup plus de juvéniles, et en plus de tout, je vais reprendre ce qui a été dit avant, en France nous ne sommes pas très transplantateurs pour ces maladies. C'est-à-dire que nous avons une RCP plus stringente que la RCP européenne.

Quand nous avons interrogé nos collègues aux États-Unis, c'était encore pire. Quand ils ont présenté leurs résultats de MLD juvéniles transplantées, nous leur avons dit « attendez, vous êtes contents ? », et ils nous ont dit « cela va très bien », même avec des enfants qui ont des QI à 50 et des enfants qui ont un handicap moteur, pour la raison que vous avez entendue tout à l'heure de la part des associations de familles. Quand vous avez une famille qui a déjà vécu ce qu'est la dégradation brutale, etc., pour eux, c'est le Nirvana. C'est-à-dire qu'ils considèrent que c'est un rendu positif. Nous, avec notre façon habituelle de penser, nous demandons peut-être aux familles quelque chose de trop parfait.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'enfant qui est parti à Milan, vous ne l'auriez pas transplanté ?

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Si, nous aurions transplanté l'enfant qui est parti à Milan pour la bonne raison qu'à l'époque, nous n'avions aucune notion de ce que cela pouvait faire. Maintenant, si nous prenons les critères qui sont dans la demande, il n'aurait pas été transplanté parce que cet enfant avait un score moteur trop mauvais, mais vous avez vu que pour la famille cela a changé leur vie.

C'est l'éternel problème de toutes ces thérapies innovantes dans des maladies qui sont inéluctablement très handicapantes ou mortelles. Où met-on le curseur pour considérer que c'est vivable ? C'est vrai que s'agissant de la RCP, nous sommes beaucoup plus stringents que nos collègues d'Allemagne, et encore plus par rapport aux États-Unis.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas de critère de qualité de vie des familles dans les études.

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Non, mais si vous les aviez mis vous n'auriez eu aucune hésitation.

M. le Président.- Il y a une question de Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Bonjour, Odile. J'étais en train de me poser la question un peu philosophique suivante. À partir du moment où le nombre de malades est limité, avec toutes ces limitations sur les centres et sur les conditions d'exercice, le statut de médicament demandé par le laboratoire se justifie-t-il véritablement dans la mesure où quelque part, ces thérapies sont encore complètement expérimentales et devraient entrer dans un programme de recherche plutôt que dans un statut de médicament ouvert à tout le monde ? C'est un peu une question philosophique.

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- C'est une excellente question, Jean-Christophe. Pour faire beaucoup de thérapies innovantes, comme tu le sais, je reste quand même extrêmement étonnée de la rapidité avec laquelle on met sur le marché des molécules au bout de 2 ans. Comme vous étiez mort et que maintenant vous êtes vivant, on considère qu'on le met sur le marché et c'est bon.

Ce n'est pas moi qui répondrai à cela. Ce que je peux dire aujourd'hui, c'est que dans une maladie rare, pour essayer d'augmenter le nombre de patients, c'est très compliqué. La seule solution consiste donc à dire au laboratoire qu'il faut faire quatre ans de plus en essai. Cela implique pour eux toutes les incertitudes que cela représente. Du coup, les laboratoires pharmaceutiques ne veulent plus continuer. Tu comprends ?

Je suis bien d'accord avec toi que cela nous a changé la vie le jour où les laboratoires pharmaceutiques ont découvert que quand vous faites une thérapie génique, en 2 ans vous avez l'autorisation, au moins en MTU.

Effectivement, le danger pour nous est que nous n'avons pas de recul, et quand on fait les RCP, on considère qu'on continue à suivre ces patients exactement comme s'ils étaient dans l'essai. La différence avec l'essai, c'est que dans l'essai c'est le laboratoire qui paie, alors que là c'est vous qui payez.

M^{me} le D^r DEGOS.- Absolument. Avez-vous accès au PHRC ?

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Oui, mais les PHRC sont un vrai problème, parce que nous n'avons pas assez d'argent pour faire le travail. C'est une discussion qu'il faudrait avoir pour tous les essais comme celui-là, mais je peux vous dire par expérience que depuis que l'on a ces procédures assez rapides pour pouvoir mettre sur le marché ces thérapies innovantes, cela nous a changé la vie.

Je rappelle quand même que la première thérapie génique de ce type a été faite en France par l'équipe de Patrick Aubourg avec l'Inserm et le soutien de l'Inserm. À partir du moment où l'on a montré pour les dix premiers patients que cela marchait avec l'argent du soutien du Téléthon, de l'Inserm et d'ELA, il s'est passé dix ans pour que l'on puisse le faire encore à

titre de recherche, c'est-à-dire en phase 3, et pour que l'on trouve un laboratoire qui accepte.

Aujourd'hui, si on commence à fermer les vannes en disant « maintenant il faut continuer à faire des phases 4 ou des phases 3 plus longues, etc. », les laboratoires pharmaceutiques diront « dans ce cas, je ne le fais pas ». Nous avons donc une espèce d'équilibre à maintenir, et quand il y a un processus comme celui-là, on propose aux laboratoires de participer à continuer au suivi des patients.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le médicament est à la charge de la solidarité nationale.

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Oui, mais au moins le suivi nous aide, et ils peuvent continuer à vous aider, et ils sont d'accord. C'est un vrai problème. Vous pouvez en discuter à de hauts niveaux et je veux bien participer au travail, parce que c'est quelque chose qui m'a un peu choquée au départ, mais finalement si nous ne faisons pas cela, il est certain que nous n'aurons plus aucune thérapie innovante dans laquelle les laboratoires pharmaceutiques s'investiront.

M. le Président.- C'est vrai, mais c'est un peu dommage quand même.

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Je suis d'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il manque une case.

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- Il manque une case, qui est l'évolution à long terme.

M. le Président.- Nous avons une dernière question de Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR.- Oui, j'ai une question sur la tolérance. Le conditionnement est quand même assez intensif, puisqu'il y a deux prélèvements de CD34 auparavant et surtout du busulfan sur plusieurs jours, d'après ce que j'ai compris selon les modalités.

Ma question est la suivante, en ce qui concerne le busulfan et la toxicité hématologique à long terme. En termes de récupération hématologique, avez-vous remarqué des anomalies, en particulier sur la récupération plaquettaire ? Avez-vous noté des éléments en faveur d'une myélodysplasie éventuelle, qui pourraient faire craindre des évolutions vers des leucoses secondaires à plus long terme ?

M^{me} le P^r BOESPFLUG-TANGUY.- C'est un élément qui a été beaucoup travaillé par l'équipe de Milan en particulier et pour ce vecteur particulièrement dans les années 2000 et jusqu'à 2010. Aucune myélodysplasie n'a été décrite, que ce soit expérimentalement chez la souris et le singe, ou par la suite dans les études qui ont été faites chez l'homme à partir des patients qui ont été transplantés. Pour l'instant il ne s'est rien passé, mais comme toujours c'est en augmentant le nombre que nous verrons éventuellement les effets secondaires. Je ne le nie pas.

Après, il y a un dernier point important. Quelle est la récupération de chaque patient ? Le temps qu'il reste en chambre stérile est un bon élément, mais aussi le nombre d'infections

qu'il y a derrière et les complications qu'il peut y avoir derrière liées au fait que la moelle osseuse ne récupère pas toujours aussi rapidement qu'on ne l'attend.

Ce que j'ai trouvé, et c'est l'expérience que nous avons avec les autotransplantations parce que nous en avons quelques-unes qui ont été faites, soit à visée expérimentale soit dans le cadre de recherches, c'est qu'il n'y a pas photo sur le fait qu'en autotransplantation cela va beaucoup plus vite et que nous avons beaucoup moins ce type de problèmes.

Nous avons quand même les problèmes infectieux, vous l'avez vu, mais j'ai comparé les effets secondaires graves observés liés à la greffe dans la série que nous avons en Allemagne par rapport à la série qui nous a été rapportée, et c'est sûr que cela va beaucoup mieux. Je suis d'accord avec vous, ce sont des procédures lourdes, mais nous sommes dans une maladie mortelle dans laquelle on permet la vie, c'est clair, et la vie dans des conditions tout à fait acceptables si l'on reste avec de bons critères.

Même si l'avenir ne nous permet pas de le savoir, de toute façon il nous faudra quinze ans pour vous répondre. Faut-il laisser le produit en phase 4 pendant quinze ans ? J'aurais tendance à vous dire « oui » selon les critères habituels de jugement d'un médicament. Quand on est dans des maladies rares et qui sont rapidement fatales, je ne suis pas bien sûre que l'on puisse se permettre de faire cela.

M. le Président.- Très bien. Merci beaucoup, Odile. C'est une discussion passionnante et animée. Maintenant, nous allons discuter ensemble. Merci beaucoup de ta présence.

(Mme le Pr Boespflug quitte la séance.)

M. le Président.- C'était intéressant. Avez-vous des commentaires ou des questions à Michel ? Est-ce que nos chefs de projet veulent prendre la parole ? Hugues a une question.

M. le Dr BLONDON.- Je me pose une question sur la durabilité du résultat. Nous avons des résultats à deux ans sur le critère principal de l'étude qui sont absolument spectaculaires, c'est indéniable, mais dans le rapport qui nous a été fourni, nous voyons que les résultats ne semblent pas durables ou en tout cas qu'il y a des dégradations parfois importantes chez les patients avec un suivi un peu au-delà de ces deux ans. Ce manque de recul pose quand même un problème pour l'évaluation du traitement.

La deuxième chose est que parmi les effets secondaires, nous voyons que l'un des enfants est décédé d'un accident vasculaire cérébral massif d'étiologie indéterminée suite à la greffe. Je pense que cela pose aussi un problème. Même si nous ne pouvons pas le relier directement au traitement et que cela n'a pas été fait par les investigateurs, cela pose quand même le problème de la balance bénéfice/risque de ce traitement.

M. le Dr CLANET.- Je réponds à Hugues. Tu as tout à fait raison sur la première question. Il y a l'évaluation statistique à deux ans, et ensuite, si tu regardes les schémas de la fin de la page 2 de mon rapport, tu vois qu'il y a clairement un certain nombre d'enfants qui, après cinq ans d'évolution, continuent à avoir une efficacité tout à fait réelle alors que nous voyons très bien que d'autres se dégradent.

Il est clair qu'ils n'ont pas les moyens d'identifier précocement ceux qui vont rester stables longtemps et ceux qui ne le seront pas. Je pense effectivement que ce n'est que dans une étude à plus long terme et avec un nombre plus important d'enfants que nous pourrions avoir la réponse à ta question.

Sur la seconde question, l'accident vasculaire cérébral, effectivement cela m'a surpris. Je suis allé voir l'observation en détail. Nous ne pouvons pas dire que cela est lié au traitement, mais enfin un accident vasculaire cérébral aussi massif que celui qu'a eu cet enfant dans un contexte qui était celui d'un processus infectieux viral un an après la greffe, pose quand même la question de savoir si l'ensemble — c'est-à-dire le traitement, les conditionnements, etc. — n'a pas été à l'origine de cet AVC.

Il y a un troisième point dont nous n'avons pas parlé. Un certain nombre d'enfants ont développé des anticorps anti-ARSA et ces enfants ont eu du rituximab en plus. Les anticorps disparaissent avec le rituximab, ce n'est pas un traitement au long cours, mais cela fait quand même un élément supplémentaire sur les effets indésirables potentiels. Effectivement, c'est extrêmement lourd.

M. le P^r MERCIER.- Étaient-ils neutralisants ?

M. le P^r CLANET.- Ils ont constaté qu'il s'agissait d'un pourcentage faible. Je n'ai pas trouvé d'élément pouvant dire qu'ils étaient neutralisants. Je ne sais pas si nos chefs de projet ont une réponse là-dessus. Je n'ai pas vu cela.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a quatre patients au total qui ont développé les anticorps anti-ARSA, et il n'y avait pas de notion d'anticorps neutralisant. Ce n'était pas rapporté.

M. le P^r CLANET.- Ils ont tous disparu. Il y en a qui disparaissent spontanément, et après un peu de rituximab ils disparaissent et ils ne reviennent pas.

Après, il y a le problème que nous avons soulevé ce matin et que nous avons vu avec ZYNTEGLO après cinq ans. Pour tous ces éléments, je crois que tout a été discuté. Le problème est que nous sommes confrontés à une AMM qui a été prise et qui est là. Par conséquent, le sujet que vous avez soulevé, qui est qu'il faudrait que nous ayons des études plus longues et méthodologiquement meilleures, est évident.

Ici, la question est que nous sommes confrontés à cette AMM. Donnons-nous ce médicament ? Nous avons des preuves qu'un certain nombre d'enfants en tirent un bénéfice. Nous avons à peu près identifié ce groupe. Considérons-nous que nous donnons un SMR suffisant pour ces enfants ? Je ne vois pas comment nous pourrions ne pas le faire. Pour moi, il y a un SMR suffisant. Après, nous pouvons discuter de l'ASMR et des modalités, et je crois qu'effectivement il faut qu'il n'y ait qu'un seul centre qui fasse cela avec une RCP extrêmement stricte et qu'il y ait un registre, puisque cela représente 4 à 5 enfants par an. Nous sommes mis devant le fait accompli, et pour ma part en tout cas, en mon âme et conscience, il me serait difficile de mettre un SMR insuffisant même si je sais qu'il y a beaucoup d'éléments d'incertitude.

M. le Président.- Tu mettrais un SMR suffisant indépendamment des groupes de patients ?

M. le P^r CLANET.- Je mettrais un SMR suffisant pour les enfants asymptomatiques. S'ils sont asymptomatiques à 29 mois ou à 30 mois, la barre des 30 mois est stupide et je fais confiance au centre et à la RCP qu'ils ont pour identifier correctement les enfants à traiter.

M. le Président.- Françoise ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Je refuse le fait accompli devant lequel nous sommes. Je pense que cette recherche est passionnante, qu'elle doit s'étaler sur plusieurs années, que la sélection des patients dans la RCP telle qu'elle l'a décrite est certainement la chose à faire, mais que le cadre organisationnel qui est proposé, et en particulier le mode de prise en charge par la solidarité nationale, n'est pas adéquat pour ce type de recherche.

Comme elle nous l'a dit, cela concerne à l'heure actuelle la protéine ARSA et cela va concerner d'autres problèmes. Par ailleurs, je m'interroge beaucoup sur ce problème de mutagenèse insertionnelle qui a été décrit avec ZYNTGLO, et à l'heure actuelle le procédé de l'antivirus est le même que celui de ZYNTGLO.

M. le Président.- Oui, c'est sûr.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour moi, c'est un sursis à statuer.

M. le Président.- Catherine ?

M^{me} SIMONIN.- J'ai plusieurs choses. Sur la qualité de vie, avec un enfant de la fratrie qui est grabataire et un enfant qui reçoit la thérapie génique, on voit l'amélioration et les parents le ressentent d'une façon positive. Effectivement, il y a un niveau d'incertitude important. Ceci étant dit, s'il faut attendre des années et des années avant de statuer sur ce médicament, je suis désolée mais il n'y a pas beaucoup d'anticancéreux qui seraient validés aujourd'hui. Là, c'est vie ou mort.

Effectivement, il y a peut-être un problème de tolérance, mais ces enfants vont décéder. C'est un peu comme dans la cancérologie. Si on ne donne pas certains médicaments, les patients décèdent. Nous acceptons et nous validons des médicaments qui offrent un mois de vie en plus, deux mois de vie en plus. Aujourd'hui, ce qui coince est le prix négocié, qui peut être régulé par notre évaluation au niveau de la CT, mais priver certains enfants qui pourraient s'améliorer pendant cinq ans de plus, c'est énorme pour les familles et je ne peux que plaider pour valider ce traitement avec des conditions et avec un registre. Pouvons-nous priver ces enfants d'une évolution favorable et ces familles d'avoir une vie un peu meilleure ? Je voulais juste dire cela.

M. le Président.- Oui, tu as raison.

M^{me} SIMONIN.- À ce moment-là, il n'y a pas beaucoup de médicaments qui seraient validés, si nous nous plaçons dans un autre contexte. Évidemment, il y a le prix qui va intervenir. Nous le savons, cela va être cher. Cela ne concerne que très peu de patients, mais faut-il priver ces patients de la solidarité nationale ? Moi, cela me pose un problème éthique.

M. le P^r CLANET.- Je suis d'accord.

M. le Président.- Je suis d'accord aussi, mais pour autant Françoise a raison, ce n'est pas notre rôle. Comme l'a dit Odile Boespflug, nous sommes un peu dans une impasse pour ce produit et pour d'autres. Nous l'avons déjà connu.

Pour autant, actuellement nous ne sortons pas des prérogatives de la CT et nous devons donner un avis comme pour les autres produits, dans la mesure où il nous a été soumis. Les éléments de jugement que tu as fait intervenir, Françoise, et que je partage au moins pour partie, ne sont pas de notre ressort. Je pense que nous ne pouvons pas « sanctionner » le produit par un SMR insuffisant sous prétexte qu'il n'a pas suivi le bon circuit. C'est ailleurs que cela se passe. Ce n'est pas au niveau de la CT.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'attire votre attention sur le fait que l'on nous fera ensuite la comparaison lorsque d'autres produits arriveront.

M. le Président.- Oui, tu as raison.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si nous ne marquons pas l'arrêt assez rapidement, il ne sera jamais marqué.

M. le P^r CLANET.- Nous l'avons déjà fait, Françoise. Nous avons déjà accepté un certain nombre de médicaments comme celui-là. Je pense que ce n'est pas notre instance. Nous pouvons faire des lettres et des choses comme cela. Il faut saisir d'autres personnes. C'est un problème plus général de santé publique. C'est un problème dans lequel il y a des problèmes d'éthique, de santé publique, d'économie de santé, et je pense que c'est un autre sujet et un autre débat. Que nous le soulevions, comme paraît indispensable, mais comme le disait Catherine nous sommes aussi en train de discuter de problèmes liés à la vie des enfants et nous avons entre les mains une décision qui ne nous appartenait pas au départ mais qui nous appartient maintenant.

M. le Président.- Je suis d'accord. Je pense resoulever le problème au niveau du collège, parce que c'est important. Nous avons déjà eu cette discussion il n'y a pas très longtemps pour des produits analogues et nous l'aurons de plus en plus, donc il ne faut quand même pas clore le débat, mais en tout cas ce n'est pas la mission qui nous est demandée aujourd'hui, c'est clair. Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- J'ai écrit ce que je pensais. Il est dommage que nous n'ayons pas un cadre d'attente pour le dispositif. Il a été décidé un système qui permet une prise en charge très conditionnelle et très surveillée. Cela a permis, notamment pour la rétine artificielle, de continuer les études de manière tout à fait encadrée sans que l'on soit dans le régime général de l'Assurance maladie. Je pense qu'il est dommage que nous n'ayons pas cela pour le médicament.

Après, en ce qui concerne celui-ci, il y a trois patients en France avec un seul centre prescripteur, des gens complètement connectés entre eux sur le suivi des patients, etc. Je pense qu'il n'y a évidemment pas de dévoiement de l'utilisation. Ce sera extrêmement surveillé et dès le moindre signal délétère avec cette thérapie génique, on s'en rendra

compte tout de suite et on pourra tout de suite mettre le holà. Je pense que dans le cadre qui est défini par l'AMM, et qui si j'ai bien compris est soutenu par les experts, on apportera un bénéfice à quelques patients et familles.

M. le Président.- Oui, c'est vrai. Je ne sais pas si vous voulez que nous votions sur la proposition de Michel, qui me paraît bien. J'avoue que je la rejoins. Nous pouvons déjà voter le SMR, suffisant ou insuffisant, et nous pourrions voir le niveau après. Sa proposition était de voter un SMR suffisant dans toutes les indications asymptomatiques, indépendamment de l'âge. C'est cela, Michel ? Je ne te trahis pas ?

M. le P^r CLANET.- Oui, c'est ce que j'ai proposé.

M. le Président.- Nous avons évoqué une autre version également au niveau du Bureau. L'autre version était un avis favorable uniquement pour les formes infantiles tardives présymptomatiques, donc les moins de 30 mois présymptomatiques, ce qui impliquait un avis défavorable pour les formes infantiles tardives symptomatiques et chez l'ensemble des juvéniles précoces.

M. le P^r CLANET.- J'avais évoqué les deux hypothèses, mais après avoir entendu Odile je penche pour la première.

M. le Président.- Je suis assez d'accord avec toi, je n'avais plus en tête que la première. Nous verrons pour l'ASMR après. C'est vrai que l'ASMR va reposer le problème du comparateur, et pour le coup je rejoins le commentaire de Françoise sur la greffe de moelle comme comparateur, et c'est vrai que c'est discutable, mais en tout cas sur le fond je suis assez d'accord. Nous pouvons voter d'emblée le SMR et l'ASMR, si vous voulez. Je pense que pour l'ISP, nous ne sommes pas dans les clouds.

M. le P^r CLANET.- Au départ je m'étais dit qu'il y avait peut-être un ISP, mais vu la lourdeur des procédures et le reste, je pense qu'il ne faut pas voter d'ISP.

M. le Président.- Je ne pense pas non plus. Pour l'ASMR, nous discussions entre un niveau III et un niveau IV.

M. le P^r CLANET.- Le problème des incertitudes fait que globalement, si on considère que la greffe hétérologue est le comparateur, on peut dire que c'est un peu mieux donc nous pouvons mettre un IV.

M. le Président.- Oui, ce ne serait guère plus, je suis d'accord. Voilà le vote que nous vous proposons. Nous passons au vote, Élisabeth ?

M. le P^r NIAUDET.- Nous sommes donc bien dans le cas des formes infantiles tardives et juvéniles précoces asymptomatiques pour les deux.

M. le Président.- Tu as raison, Patrick, peut-être que nous pouvons d'abord voter sur le fait que nous sommes tous d'accord sur ces modalités de vote, c'est-à-dire le fait de voter les asymptomatiques quel que soit l'âge.

M. le P^r NIAUDET.- Jusqu'à juvéniles.

M. le P^r CLANET.- Oui, ce sont les formes juvéniles précoces et infantiles tardives asymptomatiques.

M. le Président.- Cela voudrait dire qu'en miroir nous voterions insuffisant pour les autres. Nous sommes d'accord là-dessus ?

M. le P^r CLANET.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour que nous soyons bien au clair sur les asymptomatiques, l'experte a parlé à la fois des troubles moteurs et cognitifs. Il faudra peut-être que nous le précisions dans le périmètre.

M. le Président.- Oui, et sans parler de l'imagerie parce qu'elle a bien expliqué que c'était décalé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous préciserons « asymptomatiques, c'est-à-dire des patients sans troubles cognitifs ni troubles moteurs ».

M. le Président.- C'est cela. Tu es d'accord, Michel ?

M. le P^r CLANET.- Oui.

M. le D^r BLONDON.- Demandons-nous une réévaluation après un délai à préciser ?

M. le Président.- Oui. Je vais en parler après. Il y a le registre.

M. le P^r CLANET.- L'essai thérapeutique est prévu pour huit ans. Théoriquement, nous devons avoir l'analyse finale à huit ans. C'est bien cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il est censé se terminer en 2023.

M. le P^r CLANET.- Il y aura donc les résultats à huit ans plus tous les résultats que nous aurons dans les registres.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dès que les patients ont terminé cette étude à huit ans, ils sont inclus dans un suivi plus long à quinze ans. C'est valable aussi pour les patients des programmes compassionnels.

M. le P^r CLANET.- Avec un registre européen qui sera mis en place.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour la réévaluation, pour que vous puissiez voter en ayant cela en tête, peut-être que vous pourrez proposer une réévaluation dans un délai maximal de trois ans sur la base du registre pour savoir un peu ce qu'il se passe, parce que les patients évoluent quand même assez rapidement.

M. le Président.- Oui, mais ce serait sous réserve du nombre, parce qu'il n'y en aura pas des kilos d'inclus.

M. le P^r CLANET.- Cela ne fera pas huit ans, dans trois ans ? Il y en a qui sont à six ans, déjà.

M. le Président.- Certains sont à huit ans, oui.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Normalement, il est mentionné que la fin de l'étude est prévue pour 2023, donc nous sommes à peu près dans les clous.

M. le Président.- Il y a un commentaire rapide de Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY.- Je ne sais pas si l'Italie ou l'Angleterre prendront en charge, mais à nous avis l'évaluation doit se faire sur un registre européen au moins.

M. le P^r CLANET.- Oui, il a été demandé par l'EMA en plus.

M. le Président.- Je pense que pour toutes les maladies rares, on est obligé de se baser sur un registre européen. Elisabeth ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous commençons par voter oui ou non sur le découpage. C'est cela ?

M. le Président.- Oui. Est-ce possible d'embrayer d'emblée sur le vote ? Non, peut-être qu'il faut faire le découpage d'abord.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 17 voix

(La commission s'exprime favorablement pour faire porter son avis sur l'ensemble des formes infantiles tardives et juvéniles précoces asymptomatiques.)

M. le Président.- Nous embrayons sur la suite.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Oui. Nous votons donc l'ISP, le SMR et l'ASMR et le SMR en miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

SMR important : 11 voix

SMR modéré : 5 voix

Abstention : 1 voix

ASMR de niveau III : 5 voix

ASMR de niveau IV : 11 voix

Abstention : 1 voix

Absence d'ISP : 17 voix

SMR insuffisant en miroir : 17 voix

(La commission s'exprime en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR important, d'une ASMR de niveau IV dans les formes infantiles tardives et juvéniles précoces asymptomatiques et d'un SMR insuffisant en miroir dans les autres formes.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc un SMR important et une ASMR de niveau IV chez les patients qui ont une forme de la maladie asymptomatique, c'est-à-dire sans trouble cognitif ni moteur, et un SMR insuffisant pour tous les autres.

M. le P^r MERCIER.- Pouvons-nous ajouter que cela doit être limité à un seul centre expert ?

M. le P^r CLANET.- C'est écrit, oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a aussi la problématique de la réévaluation, que nous allons ajouter, ainsi que votre demande d'étude post-inscription sur la base du registre européen et de l'initiative existante.

La question de l'adoption sur table se pose, mais je suis partagée. Je ne sais pas ce qu'en pensent les chefs de projet.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- J'aurais dit que non. C'est un travail de rédaction à soumettre à la commission.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ok. Le Bureau et Pierre, si cela vous va, l'adoption sur table étant un peu trop challenging et étant donné qu'il y a énormément de rédaction, nous aimerions vous la faire valider.

M. le P^r CLANET.- Oui, il faut revoir l'ensemble.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si cela vous convient aussi, nous allons parler dans l'ASMR des incertitudes majeures à la fois sur le maintien de l'efficacité et la tolérance, et notamment le risque de mutagenèse insertionnelle, vu le type de l'antivirus, et les CD34.

M. le P^r CLANET.- Oui.

M. le Président.- Je suis entièrement d'accord avec toi. Je voudrais aussi ajouter l'immunisation. Peut-être qu'il faut aussi le signaler. Nous ne savons pas trop si elle sera neutralisante ou pas. Nous ne savons pas trop, et finalement le taux de patients avec des anticorps n'est pas négligeable. Je suis aussi d'accord pour ne pas adopter sur table.