



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 avril 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

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Je fais entrer le laboratoire.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Messieurs Dames. Merci de vous être libérés pour cette rencontre. Nous allons parler de LIBMELDY, avec d'abord une présentation par notre chef de projet. Ensuite nous vous écouterons pendant quinze minutes, puis nous procéderons à dix minutes de questions-réponses. Enfin, nous discuterons entre nous et nous voterons.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Le laboratoire qui est présent aujourd'hui sollicite une audition suite à l'avis de la commission de la transparence du 3 mars 2021 concernant la demande d'inscription aux collectivités de la spécialité LIBMELDY, une thérapie génique indiquée dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique, caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A, entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA.

L'AMM est dans deux populations, chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce sans manifestation clinique de la maladie, ainsi que chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce présentant des manifestations cliniques précoces de maladie et qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.

Dans son avis du 3 mars 2021, la commission avait estimé que le SMR était important uniquement chez les enfants asymptomatiques sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale pour les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce. En revanche, le SMR est 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.

Dans son avis, la commission avait également attribué une ASMR de niveau IV dans la prise en charge des enfants symptomatiques, compte tenu des résultats considérés cliniquement pertinents sur l'efficacité du score moteur GMFM total à deux ans chez les enfants asymptomatiques — il y avait 9 enfants atteints de la forme infantile tardive et 4 enfants atteints de la forme juvénile précoce -, évalué dans des sous-groupes exploratoires au cours d'une étude de phase 1-2, monocentrique, comparative versus cohorte historique de 32 patients.

La commission avait également noté l'absence de détérioration observée en termes de fonction cognitive sur l'échelle de QI pour ces mêmes patients. C'était un critère de jugement secondaire exploratoire de l'étude. Elle fait également part de nombreuses incertitudes, portant tout particulièrement :

- sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme au regard du recul maximal de traitement, limité à ce jour à 4,5 ans en médiane, 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 les signaux relatifs à l'immunisation ;
- sur l'absence de données robustes sur la qualité de vie pour les patients et les aidants.

Le laboratoire revient notamment sur cette ASMR.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. La parole est à vous. Je ne sais pas dans quel ordre mais nous vous laissons arranger tout cela.

Nicolas Koebel.- Bonjour. Merci beaucoup. Je voulais vous remercier, Monsieur le Président, Madame la Vice-Présidente, Monsieur le Vice-Président et Mesdames et Messieurs les membres de la commission. Merci de nous recevoir pour cette audition concernant LIBMELDY. Je suis le Directeur général du laboratoire ORCHARD. Je suis accompagné par notre Directrice médicale, Pascale Vincendon, ainsi que par les Professeurs Sarret et Galle, qui vont se présenter au cours de cette séance.

L'objet de notre discussion est donc LIBMELDY, qui a été approuvé par l'EMA, dont l'indication, qui a été décrite par le chef de projet, inclut d'une part les patients infantiles tardifs asymptomatiques, et d'autre part des enfants juvéniles précoces asymptomatiques et paucisymptomatiques.

Dans notre discussion d'aujourd'hui, nous ne souhaitons pas revenir sur le périmètre de remboursement qui a été défini par la commission de transparence. C'est-à-dire que nous ne souhaitons pas revenir sur le SMR insuffisant chez les patients paucisymptomatiques atteints de la forme juvénile précoce.

En revanche, nous souhaitons soulever une ASMR III chez les patients asymptomatiques atteints de la forme infantile tardive et juvénile précoce. C'est-à-dire que toutes les données qui vont vous être présentées par les experts se rapportent à cette population de patients asymptomatiques. Voilà l'objet de notre discussion pour ORCHARD. Je passe la parole au Professeur Catherine Sarret.

Catherine Sarret.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, je suis Catherine Sarret, PU-PH de pédiatrie au CHU de Clermont-Ferrand, plus spécialement dans le domaine de la neurologie pédiatrique, avec une expertise dans les leucodystrophies. Je suis responsable d'un centre de compétence maladies rares pour les leucodystrophies à Clermont-Ferrand, en lien avec l'hôpital Robert Debré, notre centre de référence, et je participe régulièrement aux différentes RCP par rapport aux leucodystrophies, aux séquençages génomiques dans ces formes rares de pathologies. Je suis également responsable, au niveau de la commission de la Société française de neurologie pédiatrique, de la partie pour les pathologies neurodégénératives.

La leucodystrophie métachromatique est une pathologie génétique, rare, neurodégénérative, dont les formes à début précoce sont très rapidement progressives avec une détérioration motrice et cognitive qui se fait en quelques mois ou quelques années, et une mortalité très précoce. Vous avez ici représentées les deux formes les plus précoces de la pathologie :

- la forme infantile tardive, qui débute en général avant 30 mois et souvent vers 18 mois, avec un décès chez ces enfants avant l'âge de 10 ans ;
- une forme juvénile précoce qui débute en général avant l'âge de 6 ans, avec une dégradation cognitive et motrice très rapide également, et un décès en général dans l'enfance ou dans l'adolescence.

Je passe la parole au Professeur Dalle pour la diapositive suivante.

Jean-Hugues Dalle.- Bonjour. Je suis hématopédiatre à l'hôpital Robert Debré, où je dirige l'unité de greffe pédiatrique et de thérapie génique. Notre unité de greffe réalise environ 25 % de l'activité française d'allogreffe et une grosse partie de l'activité de thérapie génique à l'heure actuelle, hors déficits immunitaires. Nous avons évidemment les accréditations internationales et nationales nécessaires à cette activité et depuis plusieurs années, en association très étroite avec le centre de référence maladies rares des leucodystrophies, et singulièrement le Docteur Caroline Sevin à Bicêtre, nous avons développé une expertise dans l'allogreffe de ces leucodystrophies et dans la thérapie génique. J'ai donc ainsi développé un rôle d'expert pédiatre-grefeur au sein des RCP dédiées à ces enfants. Nous sommes site d'essais cliniques de thérapies géniques pour l'adrénoleucodystrophie comme pour la drépanocytose. Nous sommes centre qualifié pour la thérapie génique LIBMELDY dans la leucodystrophie métachromatique et centre expert pour la thérapie génique ZYNTEGLO pour Bluebird Bio dans les thalassémies.

La leucodystrophie métachromatique est une pathologie extraordinairement grave et rapidement invalidante et débilitante, dont la seule stratégie thérapeutique à l'heure actuelle est symptomatique et palliative. La greffe allogénique n'est en aucun cas un comparateur valable en ce sens qu'elle est parfaitement inefficace dans les formes infantiles tardives, avec des formes qui vont beaucoup trop vite et qui sont inaccessibles à ces types de thérapies. S'agissant des formes juvéniles précoces, là encore l'allogreffe est assez mal adaptée puisque la maladie va vite.

À partir du moment où elle commence à s'exprimer, on a quelques semaines ou quelques mois pour réagir. Le recours à un donneur sain de la fratrie, qui est le gold standard en allogreffe est finalement assez rare, puisque seuls 25 % de la fratrie sont susceptibles d'être HLA compatibles et 50 % de ces 25 % doivent éventuellement être indemnes de la maladie, ce qui implique finalement très peu de donneurs sains dans la fratrie, et de toute manière une implication lourde pour un donneur souvent très jeune. Lorsque l'on n'a pas de donneur dans la fratrie, on sait que la recherche d'un donneur non apparenté sur les fichiers internationaux demande au minimum 3 mois de recherche et de recrutement.

Par ailleurs, la greffe demande un certain nombre de semaines ou de mois avant d'être active. Ce sont autant de semaines ou de mois perdus par rapport à l'évolution de la maladie. L'allogreffe est une thérapeutique extraordinairement lourde qui nécessite une immunosuppression prolongée, de l'ordre de 1 an, dans ces pathologies non malignes. Malgré une immunosuppression prolongée, il y a une morbidité très importante, notamment avec le risque de maladie du greffon contre l'hôte, et de toute manière il y a une mortalité qui reste assez incompressible, autour de 10 %, liée à la procédure elle-même, plus les effets secondaires au long cours.

Enfin, le recours à un donneur sain permet éventuellement d'instaurer un niveau d'ARSA physiologique chez l'enfant malade, et certainement pas un niveau d'ARSA supraphysiologique tel que le permet la thérapie génique, ce qui est sans doute extrêmement important dans cette pathologie.

Catherine Sarret.- LIBMELDY est une nouvelle stratégie thérapeutique qui correspond à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques du patient, qui vont être traitées ex vivo avec l'aide d'un vecteur lentiviral associé au gène humain ARSA, et qui va permettre de réexprimer l'enzyme arylsulfatase A.

L'étude pivot pour LIBMELDY a inclus 12 patients asymptomatiques, et le programme d'accès précoce a permis également d'ajouter 8 patients asymptomatiques, soit 20 patients au total répartis de la façon suivante : 15 patients avec des formes infantiles tardives et 5 patients avec des formes juvéniles précoces.

L'âge moyen de traitement de ces enfants était, pour les formes infantiles tardives, de 1,1 an et pour les enfants avec forme juvénile précoce de 4,1 ans. La durée moyenne de suivi était de 4 ans pour les formes infantiles tardives et de 3,4 ans pour les formes juvéniles précoces. Ces patients ont en effet été comparés à une cohorte d'histoire naturelle de 31 patients, dont 19 patients avec des formes infantiles tardives et 12 patients avec des formes juvéniles précoces.

Concernant le critère principal d'évaluation de LIBMELDY, il s'agissait d'une différence de 10 % du score d'évaluation motrice GMFM. Ce score est un score d'acquisition motrice. Quand vous avez 0 %, cela correspond à 0 acquisition motrice. Quand vous avez 100 % de ce score, cela correspond à un enfant d'un âge de 5 ou 6 ans capable de sauter, courir et se déplacer normalement. Nous voyons que dans les deux groupes, que ce soit à 2 ans ou à 3 ans d'évolution pour les patients qui ont pu être évalués à cet âge, il y avait un maintien des capacités et des acquisitions motrices, qui correspondent à l'âge des enfants en termes d'évolution, alors que dans le groupe de la cohorte d'histoire naturelle, ces scores moteurs étaient avec des enfants qui deviennent très rapidement grabataires.

Concernant la survie, dans le groupe infantile précoce, 100 % des enfants traités par LIBMELDY étaient encore en vie au moment du cut-off, alors que dans la cohorte d'histoire naturelle, 36,8 % des enfants avaient survécu. Concernant le groupe juvénile précoce, 4 enfants sur 5 parmi les enfants traités sont en vie.

Concernant la survie sans trouble moteur sévère, c'est-à-dire sans atteindre un stade grabataire, le GMFM égal ou supérieur à 5 correspond à un stade grabataire, et nous voyons que contrairement à la cohorte d'histoire naturelle, où dans les formes infantiles tardives, à 4,5 ans d'évolution l'ensemble des enfants ont atteint un stade grabataire ou sont décédés, l'ensemble des enfants traités n'ont absolument pas atteint ni le stade grabataire ni le stade de décès. Ils sont maintenus.

Dans le groupe juvénile précoce, il fallait environ 10 ans d'évolution pour que l'ensemble des enfants de la cohorte histoire naturelle atteignent le stade grabataire ou soient décédés, alors que chez les 5 enfants traités, 4 ont maintenu leur score et 1 enfant est décédé.

Ici sont représentés les quotients de développement, donc les performances cognitives de ces enfants. Vous voyez que les points noirs, qui représentent les enfants de la cohorte naturelle, chutent très rapidement avec des enfants qui vont avoir un quotient de développement qui va très rapidement correspondre à celui d'un enfant de moins de 3 mois, alors que les patients traités ont maintenu des scores de développement cognitif qui sont en rapport avec leur âge dans la majorité des cas, à l'exception d'un patient dont la trajectoire a été moins favorable dans les formes infantiles tardives.

Concernant le profil de sécurité de LIBMELDY, le traitement a été bien toléré chez l'ensemble des patients traités. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave qui ait pu être rapporté directement au traitement. Les effets indésirables qui ont été rapportés ont été liés essentiellement au conditionnement ou à l'évolution de la maladie puisque le protocole incluait aussi des patients paucisymptomatiques. 3 décès sont survenus, 2 chez des patients paucisymptomatiques dont la pathologie a continué à évoluer, et donc le décès est en lien avec la progression de la maladie, et 1 patient décédé 13 mois après son traitement dans le cadre d'une forme asymptomatique, en lien avec un accident vasculaire cérébral dont l'origine n'a pas pu être déterminée, la famille ayant refusé toute autopsie. Suite à l'utilisation de LIBMELDY il n'y a pas eu de détermination de tumeur maligne, d'expansion clonale anormale ou de réplication virale anormale qui ait été décrite.

Je laisse la parole au Professeur Dalle.

Jean-Hugues Dalle.- En termes de procédure, la thérapie génique est un traitement plus rapidement disponible que l'allogreffe. En termes de conditionnement, on utilise les mêmes médicaments, donc il n'y a pas de différence sensible, et ce n'est certainement pas plus agressif. On ne mobilise pas de donneurs tiers qui soit intrafamilial ou extrafamilial. Il n'y a pas d'immunosuppression post-thérapie génique, pas de risque de conflit immunitaire au titre d'une maladie du greffon contre l'hôte, et le risque de mortalité lié au traitement est bien moindre.

Catherine Sarret.- En conclusion pour moi, LIBMELDY est une thérapeutique qui va quand même changer fondamentalement le devenir des patients asymptomatiques avec des formes précoces de leucodystrophie métachromatique, que ce soit en termes de devenir moteur, cognitif, ou en termes de survie. C'est une pathologie gravissime, très rapidement fatale, et la proposition d'un traitement très précoce chez des enfants petits — et en particulier pour des familles qui ont déjà connu généralement un enfant atteint de cette pathologie, un grand frère ou une grande sœur décédé de cette pathologie ou en état grabataire — va permettre, dans cette condition, de traiter un petit frère ou une petite sœur d'une forme encore asymptomatique et de changer son devenir, avec aujourd'hui un effet dans le temps assez intéressant puisque les premiers patients traités ont une durée de suivi jusqu'à 7,5 ans au moment du cut-off et un peu au-delà actuellement en 2021.

Nicolas Koebel.- Voici nos conclusions. C'est notre dernière diapositive. Compte tenu du besoin médical non couvert sans alternative thérapeutique d'une part, et d'autre part de la quantité d'effet que mentionnait le Professeur Sarret, ainsi que du bénéfice de survie, nous sollicitons une ASMR III chez les patients asymptomatiques atteints de forme précoce de leucodystrophie métachromatique. Il me reste à vous remercier de votre attention et nous sommes maintenant à votre disposition pour répondre à vos questions.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup pour toutes ces précisions. J'ai une question peut-être un peu stupide, mais finalement quel était le rationnel pour faire les groupes tels que vous les avez faits, avec les formes symptomatiques et asymptomatiques, infantiles tardives et juvéniles précoces dans chaque groupe ?

Catherine Sarret.- Si je peux me permettre de répondre par rapport à la forme infantile tardive et juvénile précoce, ce sont des classifications internationales dans le cadre de la leucodystrophie métachromatique qui sont telles quelles, en fonction de l'âge de début de la maladie, mais il est vrai que ces deux formes très précoces de la maladie sont très superposables et ont une évolution assez identique. Elles sont simplement divisées en fonction de l'âge de début des symptômes.

Pierre Cochat, le Président.- Je reformule ma question. Cela n'a pas été fait surtout par rapport à l'âge, par rapport à l'effet attendu du traitement ou par comparaison avec l'efficacité de ce genre de traitement dans d'autres contextes comparables.

Catherine Sarret.- Non, ce n'était pas un choix délibéré.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Il y a une question de Michel Clanet.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous n'avons aucun doute sur le fait que ce traitement est un traitement innovant. Après, la question que nous nous posons est celle des éléments d'efficacité que vous nous apportez par rapport à l'ensemble des incertitudes que nous avons encore là-dessus. Il est tout à fait clair que le nombre d'enfants est relativement limité, qu'il provient d'une cohorte d'un seul centre exclusivement, que la comparaison est faite à partir d'une cohorte historique. Vous aviez prévu une analyse qui va jusqu'à 8 ans, ce qui est déjà un élément plus important dans une maladie chronique comme celle-là. Vous dites que nous avons des données à 7 ans, mais la moyenne était quand même à 4 ans. Nous avons donc un certain nombre de questions qui se posent, dont une que je vais vous poser en particulier.

Quand on regarde le groupe des formes infantiles tardives et qu'on les regarde de façon tout à fait isolée, chaque patient pour lui-même, nous voyons qu'il y a quand même 2 patients chez lesquels il y a eu une chute assez significative alors qu'apparemment ils étaient totalement asymptomatiques au départ. J'avais posé la question à l'autre expert de savoir si éventuellement aujourd'hui nous avons la possibilité d'identifier, soit par des critères cliniques mais surtout par des critères d'imagerie ou biologiques, la possibilité d'une réponse ou d'une non-réponse.

Il y a un deuxième point sur lequel je voudrais revenir, puis je laisserai la parole à mes collègues et je m'arrêterai. Vous avez parlé de ZYNTEGLO tout à l'heure. Vous savez quand même qu'il y a un certain nombre d'incertitudes sur les effets éventuels à long terme de ce traitement. Par conséquent, oui, nous sommes d'accord pour dire qu'il y a un impact et que peut-être cet impact sera fort. Simplement, la question que nous soulevons à l'heure actuelle est de savoir, en fonction des données et des éléments d'incertitude, où l'on situe la barre. Avez-vous quelques éléments pour répondre à ma question ?

Catherine Sarret.- Je peux répondre sur les critères de répondeurs et non répondeurs. À l'heure actuelle, il est vrai que nous n'avons pas pu encore déterminer quels patients

pouvaient être bons répondeurs ou non répondeurs à la thérapie. En revanche, bien sûr, c'est une évidence que plus l'on traitera tôt les patients, meilleure sera l'efficacité. Les quelques patients qui étaient dans le groupe asymptomatique et qui ont peut-être été moins bons répondeurs sont des patients qui, avec les critères d'inclusion, ne seraient peut-être pas formellement traités aujourd'hui, parce qu'avec un score GMFC qui était déjà à 1 et un QI inférieur à 85. Les nouveaux critères exigés à l'heure actuelle pour inclure les patients en termes de traitement sont plus stringents qu'ils ne l'étaient au début de l'étude pivot.

Jean-Hugues Dalle.- S'agissant de la reproductibilité, cela a été fait uniquement au centre San Raffaele à Milan, mais c'était initialement parce que c'était sur des cellules fraîches, ce qui rendait absolument impossible la réalisation de cette technique sur d'autres centres. Ensuite, nous sommes passés sur du cryopréservé, et cela se rapproche de toutes nos techniques de thérapie cellulaire, qu'il s'agisse des CAR-T cells, qui sont une autre forme de thérapie génique, qu'il s'agisse des hémoglobinopathies ou qu'il s'agisse de l'adrénoleucodystrophie.

S'agissant de cette compétence, la prise en charge de ces cellules, le produit du médicament entre les pharmacies, les laboratoires de thérapie cellulaire et les unités cliniques où se font les décongélations et les injections, je crois que l'on n'a pas d'inquiétude sur cette reproductibilité.

S'agissant de l'inquiétude relative au fait que c'est de la thérapie génique et que l'on a bien évidemment un intérêt tout particulier sur les risques de mutagenèse insertionnelle, le lentivirus et le montage ici n'est pas le même que pour ZYNTEGLO. Un avis de l'EMA reprend cette différence et pointe bien le fait que nous n'avons pas du tout le même construit.

A priori, ici les séquences de part et d'autre du promoteur sont invalidées en amont et en aval, ce qui n'était pas le cas dans le vecteur de l'autre produit. Par conséquent, en théorie, la sécurité de LIBMELDY semble plus importante, mais cela reste de la thérapie génique et c'est effectivement le long et le très long terme qui nous rassureront.

La gravité de la pathologie par rapport au bénéfice apporté par le produit me semble justifier de prendre ce risque qui est probablement très faible, mais dont il est difficile de préciser l'importance ou la faiblesse à l'heure actuelle.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Avez-vous une certitude sur l'efficacité identique des cellules cryopréservées vis-à-vis des cellules fraîches ?

Catherine Sarret.- Je vais peut-être répondre parce que c'est une étude qui est en cours. Nous avons actuellement une étude sur la forme cryopréservée de 10 patients qui ont tous été enrôlés. J'en profite pour dire que les cohortes qui sont enrôlées dans les différentes études représentent des patients venant du monde entier dont, pour l'étude pivot, 10 pays européens plus les USA, le Canada et le Middle East, donc c'est un peu représentatif de l'ensemble des patients qui pourraient être traités aujourd'hui dans n'importe quel centre.

En ce qui concerne cette forme cryopréservée, 4 patients ont pu être évalués dans le dossier que nous vous avons présenté. Actuellement il y en a 7 et les autres continuent jusqu'au critère de 2 ans. Tous les résultats vont dans le même sens que ce qui a été démontré pour la formule fraîche, en termes de prise de greffe et de tolérance, avec aucun nouveau signal, et

en termes d'efficacité sur les évaluations faites à 2 ans aujourd'hui sur les fonctions motrices et cognitives. L'EMA a reconnu l'équivalence de la formulation. Il y a eu effectivement beaucoup de questions et de réponses sur ce sujet.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. C'est important. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'ai une question concernant la population cible. Dans la mesure où l'on s'adresse uniquement aux formes asymptomatiques, tous les patients viennent de fratries où un cas index a été diagnostiqué. Or, dans ces situations j'imagine qu'il y a un diagnostic anténatal possible. Non, ce n'est pas possible ?

Catherine Sarret.- Je vous confirme que non, on ne réalise pas de diagnostic anténatal. Souvent, ce sont des enfants qui sont déjà nés au moment du diagnostic du grand frère ou de la grande sœur. Il pourrait y avoir effectivement un diagnostic génétique anténatal au premier trimestre de grossesse, nous sommes bien d'accord, mais ce n'est pas un dosage enzymatique en fin de grossesse, par exemple.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Non, je parle de diagnostic précoce.

Catherine Sarret.- Bien sûr, c'est tout à fait possible.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je repose donc ma question. Je pense que les parents qui ont déjà un enfant atteint et qui connaissent le pronostic vont aller plutôt vers une interruption médicale que vers le fait d'avoir un enfant avec ce type de traitement. Avez-vous évalué le nombre de patients susceptibles d'être traités avec LIBMELDY dans le futur ?

Catherine Sarret.- Je suis tout à fait d'accord avec vous. C'est sûr qu'en connaissant le diagnostic, les parents vont demander un diagnostic anténatal très précoce dès le premier trimestre de grossesse. Là, nous parlons d'enfants qui sont déjà nés et dont on a fait le diagnostic chez le grand frère ou la grande sœur, donc des enfants qui auraient moins d'un an et dont on aurait fait le diagnostic chez un plus grand. Ce sont un ou deux patients estimés par an pour être traités en France. C'est un nombre très faible, en effet.

Pierre Cochat, le Président.- Je m'excuse, je reformule ce que vous dites. Cela veut dire que l'on fait des diagnostics prénataux, puisqu'il y a un cas index, et les parents refusent l'interruption médicale de grossesse. C'est cela ?

Catherine Sarret.- En général, elle est acceptée. En général, nous sommes très inquiets de l'évolution de cette pathologie, donc nous n'allons pas leur indiquer que l'existence d'un traitement rend notre diagnostic bien meilleur. Je ne pense pas que nous soyons dans ce discours du tout, mais nous sommes vraiment dans la situation d'un petit déjà né et pour lequel on va faire le diagnostic après sa naissance, très précocement, et pour lequel on va avoir une grande inquiétude de son évolution s'il est porteur, avec 1 risque sur 4 à chaque grossesse sur une pathologie autosomique récessive.

Pierre Cochat, le Président.- Normalement, vous devriez avoir vraiment extrêmement peu d'asymptomatiques.

Catherine Sarret.- La forme juvénile précoce commence avant 6 ans, donc on peut avoir un

petit garçon de 3 ou 4 ans pour lequel on fait un diagnostic, avec une pathologie déjà active, et un petit frère de 6 mois ou 13 mois pour lequel on va faire le diagnostic.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, d'accord. Nous avons une question de Françoise Degos.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je voudrais revenir sur le risque de mutagenèse insertionnelle. Cela a été observé dans d'autres maladies. Vous connaissez parfaitement les cas de leucémies qui ont été observés. Dans quel délai sont survenues ces leucémies par rapport au traitement ?

Jean-Hugues Dalle.- Les premiers patients qui ont été décrits étaient dans les déficits immunitaires chez Alain Fischer. De mémoire, c'était dans un délai moyen de 2 ou 3 ans. Ce serait à reprendre, mais ce n'était pas du tout le même virus. C'était un rétrovirus et pas un lentivirus, même si le lentivirus est un cousin. Ce n'était pas le même vecteur viral.

Dans la thérapie génique des hémoglobinopathies, et les cas récents qui ont été rapportés avec ZYNTEGLO, il y a un patient qui a une leucémie aiguë myéloïde qui est à 5,5 ans de la thérapie génique, et l'autre qui a un syndrome myélodysplasique avec une trisomie 8 et qui est à moins de 6 mois de sa thérapie génique. Nous sommes quand même finalement dans des délais assez courts et plus courts que ce délai que nous avons maintenant, avec LIBMELDY, de plus de 7 ans et demi pour une partie de la cohorte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela reste fragile.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Hugues, avec ce genre de virus, avons-nous eu des immunisations ?

Jean-Hugues Dalle.- Il n'y a pas d'immunisation qui ait été décrite contre les virus à ma connaissance. Dans la cohorte décrite ici, il y a quelques patients qui ont développé les anticorps anti-ARSA, mais à des taux faibles et qui ont tous disparu spontanément sauf de mémoire un enfant qui a dû recevoir du rituximab et qui a annulé ses anticorps anti-ARSA sans qu'il y ait de conséquence de toute manière sur l'expression de l'ARSA.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, c'est ce qui est important.

Catherine Savret.- Si je peux me permettre d'ajouter un commentaire, en fait la transduction avec le vecteur lentiviral, qui effectivement n'est pas un vecteur gamma rétroviral qui a provoqué historiquement des leucémies, est faite ex vivo, in vitro, donc les cellules sont transduites et seulement après les cellules sont rendues. Le problème immunitaire se pose effectivement pour l'enzyme et a été résolu dans tous les cas avec des taux très faibles d'expression, et sans conséquence avérée sur le développement clinique.

Pierre Cochat, le Président.- Le temps est terminé. Nous vous remercions d'avoir fait toutes ces précisions et d'avoir répondu à nos questions. Nous allons maintenant discuter et voter.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Michel peut-il nous rappeler sur quels arguments nous avons été plutôt pour une ASMR IV que III ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est ce que j'ai rapporté là. C'était les incertitudes, le fait que c'était une seule cohorte, le fait qu'il y avait un délai d'observation quand même relativement court. Dans mon rapport, j'avais quand même proposé une ASMR III mais en raison de ces incertitudes et des possibilités de risque, je crois que cela avait été assez partagé et que globalement le IV était passé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils ont apporté beaucoup de précisions et ils connaissent parfaitement la maladie, c'est absolument clair, mais les questions qu'a posées Michel n'ont pas trouvé de réponse.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non, nous restons sur les mêmes questions. Il est certain que pour les experts qui ont l'habitude de voir ces enfants, il y a une amélioration extrêmement significative chez les plus petits, chez ceux qui sont asymptomatiques. Après, effectivement ils survivent alors que les autres meurent, mais toute la question est de savoir combien de temps cela va-t-il durer. Cela sera-t-il vrai pour tous ? Cela sera-t-il transposable à d'autres environnements, etc. ? Ils n'ont répondu que partiellement à cela. C'est ce que Madame Boespflug nous avait répondu également, d'ailleurs.

Il me semble quand même qu'eu égard à ce que cela représente vis-à-vis de l'innovation que c'est aussi, cela mérite un niveau III. S'ils nous apportaient quelque chose de plus important après sur une cohorte plus large à 8 ans, comme ils l'avaient envisagé, je n'hésiterais pas à mettre un II là-dessus. C'est quelque chose qui transforme la vie d'un certain nombre de ces enfants. Maintenant, il y a encore beaucoup d'incertitudes dessus. Je me souviens que Françoise avait rediscuté en disant qu'il y avait beaucoup d'éléments qui sont encore de la recherche, ce que je conçois tout à fait. Après, c'était notre appréciation personnelle.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je persiste et signe tout en acceptant la prise en charge de ce traitement, mais je pense qu'il y a encore suffisamment d'éléments d'incertitude pour ne pas aller jusqu'au III.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela reste donc ouvert à la discussion.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, cela reste ouvert à l'appréciation de chacun. Nous avons une question de Clément Hartmann.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Nous nous interrogeons sur l'intérêt ou non de prévoir un arrêté d'encadrement au titre du L1151-1, comme c'est le cas pour d'autres médicaments de thérapie innovante. Auriez-vous un avis là-dessus ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est-à-dire ?

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Par exemple, pour les CAR-T cells, une ligne de critères permet de définir les centres qui peuvent pratiquer l'administration de CAR-T cells et le remboursement est aussi conditionné au remplissage du registre national, par exemple. C'est ce genre de situations qui existent déjà pour d'autres médicaments.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Vous avez entendu que pour le moment, nous sommes entre 2 et 4 patients par an, donc nous avons décidé préalablement qu'il n'y aurait qu'un seul centre en France qui serait susceptible de réaliser ce traitement pour 3 à 4 patients. Il faut se

rappeler qu'un certain nombre de patients français avaient été traités et qu'ils avaient été traités en Italie. Ils étaient allés à Milan. Là, sur 3 ou 4 patients en France, vu ce que cela représente du point de vue de l'intensité et des contraintes du traitement, nous ne pouvons pas envisager que ce soit effectivement réalisé dans divers centres.

Le deuxième point est que nous avons également précisé qu'il y avait une discussion de chaque cas dans le cadre du centre de référence national, ce que nous avait d'ailleurs dit l'experte. Par conséquent, tous les cas sont discutés effectivement au niveau du centre de référence national.

Je pense que notre chef de projet pourra en parler, nous avons demandé la mise en place d'un registre non pas à l'échelle nationale mais aussi à l'échelle européenne, si je me souviens bien.

Pierre Cochat, le Président.- Est-ce que cette réponse vous convient ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il ne faut surtout pas les répartir sur plusieurs centres. C'est dangereux.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est sûr. A priori, nous étions tous d'accord là-dessus.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Puis-je faire une remarque sur cela ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, bien sûr.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Le contexte est quand même très différent d'un CAR-T cells, puisque médicalement cela revient à faire une autogreffe. Si j'ai bien compris, cela va être des petits enfants qui ont un grand frère handicapé. Cela veut dire qu'ils vont devoir venir en famille de toute la France à Robert Debré. Je trouve que c'est un peu cher payé pour les familles pour faire ce qui correspond à une autogreffe. Que les cas soient discutés nationalement je trouve cela super pertinent, en effet, parce que c'est extrêmement rare. Après, quant à imposer que tous les traitements soient faits dans un seul centre, je ne comprends pas trop la raison.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils ont parlé des congélations difficiles, Étienne. Les centres sauraient-ils faire cela en dehors des centres spécialisés ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je crois que c'est comme une autogreffe. Les greffons de cellules souches périphériques sont décongelés dans les centres où c'est fait.

Pierre Cochat, le Président.- J'ai quand même envie de dire que tu as fait une partie de la réponse dans ta question. Ce sont des familles très pénalisées par une pathologie neurologique grave et qui, je pense, auront besoin, pour les différents membres de la fratrie atteints, de se rapprocher de ce genre de centre. Ce n'est pas que la technique qui va faire le choix. Ce sont aussi les capacités d'évaluation neurologiques, etc.

Je ne sais pas. Il me semblait que compte tenu du peu de patients, il valait mieux qu'il y ait un centre au top niveau pour ces familles, qui d'ailleurs le recherchent, et que l'on n'aille pas au-delà pour faire une étape peut-être intermédiaire. L'étape, telle que nous l'envisagions, était

un peu l'intermédiaire entre le fait d'obliger les familles à aller à Milan, ce qui n'était quand même pas très acceptable, et une diffusion plus large comme tu le suggères. Je ne dis pas qu'il faut faire cette prise en charge dans un seul centre pendant dix ans, mais compte tenu du nombre de patients, le fait de faire cela pendant deux ou trois ans me paraissait raisonnable, mais j'entends bien ce que tu dis.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'était juste pour apporter des éléments de discussion.

Pierre Cochat, le Président.- Si tu veux, j'associe à cela l'élément neurologique, pour lequel les gens veulent certainement avoir une prise en charge.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je pense que sur le plan neurologique, ils ne sont pas suivis à Robert Debré.

Pierre Cochat, le Président.- L'évaluation de la thérapeutique doit être faite là-bas, je pense.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais tu peux évaluer dans un centre et faire la greffe dans un autre centre. C'est ce que veut dire Étienne, je pense.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je comprends bien.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Entre Clermont-Ferrand et Robert Debré.

Michel Clanet, le Vice-Président.- J'ai l'expérience de deux patients qui étaient plus âgés, pour lesquels se posait le problème d'une allogreffe, mais pratiquement tous ces patients vont à Paris et cela se discute à Paris dans le centre. Aujourd'hui, en tout cas pour le moment, ils sont référés au centre de référence parisien.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- L'élément que je voulais apporter était l'idée qu'il y avait un grand frère atteint, vraisemblablement, et que cela faisait une grosse contrainte d'organisation. C'est une raison très pratique.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, tu as raison, j'entends bien.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai aussi. Il y avait d'autres commentaires. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais mettre en avant le fait que souvent, dans les évaluations, vous utilisez beaucoup la balance bénéfice/risque, même sans le dire. Il me semble qu'ici par rapport aux CAR-T cells, nous sommes dans une situation un peu identique où il y a beaucoup à gagner pour les patients de ces nouveaux traitements. Je trouve que vous avez l'air plus exigeants sur vos attentes, en termes d'évaluation, ce qui me surprend puisqu'en définitive la population concernée est beaucoup plus faible en nombre. Je ne comprenais pas tellement pourquoi vous hésitez à leur donner une ASMR III, vu le bénéfice attendu pour ces enfants.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tu as raison, mais je pense que nous avons donné trop d'importance à la différence entre les deux groupes, les infantiles tardifs et juvéniles précoces, qui en fait n'est pas si importante que cela, en termes de résultat. Serge a un commentaire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'était pour aller dans le même sens, en termes de taille de l'effet. L'effet est absolument majeur et bien qu'il y ait des incertitudes sur le futur, je pense que cela mérite plus qu'un IV, qui n'est pas très loin du V, c'est-à-dire du « me too ». Parfois il y a des PFS de 3 mois qui ont une ASMR IV, donc je pense très clairement que cela mérite un III.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons été un peu sévères. Je suis d'accord aussi. Pourquoi pas une RCP ? Je suis d'accord, Catherine, mais je pense que cela n'empêche pas. Actuellement, elle existe déjà.

Catherine Simonin, membre de la CT.- C'est ce que je voulais dire, Pierre. Je parlais d'une RCP nationale, mais je rejoins complètement Étienne là-dessus, les transports doivent être organisés et accompagnés socialement, mais ce n'est pas de notre ressort. C'est aux centres où ils sont soignés de les envoyer sur le centre de référence.

Pierre Cochat, le Président.- La RCP nationale existe comme pour la plupart de ces pathologies.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, les cas sont discutés dans la RCP nationale.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons peut-être passer au vote pour voir si nous changeons l'ASMR. Nous n'allons pas tout revoter. Mathilde, tu es d'accord ? Nous n'allons revoter que l'ASMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Bien sûr, nous n'allons voter que l'ASMR, puisqu'ils ne reviennent pas sur votre découpage des symptomatiques versus asymptomatiques.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, et elle l'a expliqué donc c'est très bien. Nous votons pour savoir si nous restons à une ASMR IV ou si nous passons à une ASMR III. Allons-y, Élisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Bonnet et Favory ne peuvent pas voter. Nous avons 20 voix pour la modification en une ASMR III, 1 voix pour le maintien d'une ASMR IV et 1 abstention.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci, Élisabeth.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour LIBMELDY, il y a quelques observations écrites. Il y en a juste pour quelques minutes. Je vous les partage.

Concernant l'ISP, la commission avait considéré que la réponse était partielle au besoin identifié. Le laboratoire souhaitait mentionner que c'était une réponse très significative en termes de survie, de fonctions motrices et de fonctions cognitives. Après discussion en Bureau, nous proposons de maintenir le libellé de « réponse partielle », étant donné le caractère exploratoire des données et l'absence de démonstration sur ces autres paramètres.

Pierre Cochat, le Président.- J'ai envie de dire que nous sommes malheureusement obligés, oui.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a un autre point sur la transposabilité, que nous avons qualifiée de non assurée du fait du faible nombre de patients, inclus dans un unique centre italien. Le laboratoire aurait souhaité que nous indiquions que la transposabilité était assurée, pour les données cliniques, aux patients français. Nous proposons également de ne pas accepter cette demande, puisque jusqu'alors nous étions dans un essai monocentrique.

Nous avons mentionné 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. Le laboratoire souhaitait supprimer cette mention et le Bureau indique qu'il serait mieux de la maintenir étant donné que ces incertitudes existent bien.

Une deuxième slide concernait cette fois-ci le SMR et l'ASMR. Cela porte sur l'argument sur la démonstration cliniquement pertinente sur le score moteur GMFM. Nous avons déjà mentionné, le laboratoire souhaite que nous précisions les valeurs chiffrées de ce score dans les deux populations, ce que nous pouvons tout à fait accepter. Il souhaite également que nous rajoutions les résultats sur le critère de jugement principal, qui était le taux d'ARSA, et nous pouvons également donner suite à leur demande.

Par contre, il souhaitait que nous rajoutions le bénéfice de survie et l'efficacité observée sur les échelles cognitives sur le QI et le quotient de développement, mais étant donné le caractère exploratoire le Bureau souhaitait vous proposer de ne pas accéder à cette demande.

Nous avons donc ces points sur l'ISP, le SMR et l'ASMR et nous voudrions savoir si vous êtes d'accord avec les propositions du Bureau.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, je ne suis pas d'accord. Je suis désolé de prendre du temps. Compte tenu de ce que nous avons dit, en particulier sur la première slide, il y a quand même des améliorations cognitives extrêmement majeures. Cela me gêne de maintenir tous ces refus.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- À quel endroit précisément ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est d'abord sur la première diapositive, sur la réponse très significative, parce qu'il y a des réponses. Concernant la transposabilité, si j'ai bien compris c'est une autogreffe de moelle, donc il n'y a pas un problème de transposabilité. Je suis un peu gêné. Cette affirmation est plus en rapport avec un niveau IV qu'avec un niveau III.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Néanmoins, là nous sommes dans l'ISP et pas dans l'ASMR. Vous n'avez pas reconnu d'ISP à ce médicament et c'est précisément dans l'ISP que vous évaluez la transposabilité. Toutes les données étaient italiennes, il n'y avait aucun patient français, si je ne dis pas de bêtise, donc c'est quelque chose de générique. Si vous n'avez pas de données en France, vous soulignez qu'il y a une possibilité de transposabilité différente. Même si la technique est connue, concrètement cela nécessite une organisation pour laquelle nous n'avons pas en France la notion de la façon dont cela va se passer.

Sur la réponse partielle, nous pouvons expliquer qu'en effet il y a une réponse au besoin identifié. De là à la qualifier de très significative, c'est quand même le début.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce n'est pas très significatif, parce que d'une part sur la

survie, si c'est la survie mais avec un gros handicap, ce n'est pas si pertinent que cela. Par ailleurs, ce n'est pas aussi net que cela sur les fonctions cognitives. Par conséquent, nous pouvons marquer effectivement qu'il y a une réponse en termes de fonctions motrices, de fonctions cognitives et de survie, mais je crois que pour le moment il est prématuré de dire qu'elle est très significative.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce n'était pas mal de parler de réponse partielle.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Une réponse partielle, c'est bien.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ok, je m'incline.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Par contre, nous allons dire en termes de quoi nous avons une réponse partielle.

Pierre Cochat, le Président.- Cela y est déjà.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, mais nous n'avons pas mis en termes de quoi, c'est-à-dire la réponse motrice, cognitive et en survie.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous pouvons mettre « réponse motrice et cognitive ».

Le Chef de Projet, pour la HAS.- La fonction motrice était dans les critères de jugement, mais c'est vrai que la fonction cognitive, c'était plus exploratoire. Mettons-nous les deux ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, cela ne coûte pas cher.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, c'est de l'ISP.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est partiel et c'est de l'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Tout est exploratoire, de toute façon.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. C'est une étude non comparative. Du coup, êtes-vous d'accord pour que nous ne changions pas le libellé de l'ASMR ? Finalement, c'est votre appréciation qui change mais les arguments sont les mêmes. Êtes-vous d'accord avec cela ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il n'y a pas d'autre point ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'était tout.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Voulez-vous que nous rajoutions, comme nous l'avons fait pour les CAR-T, le fait de pointer du doigt l'intérêt d'avoir une prise en charge globale, et en particulier pour les familles ? C'est quelque chose que nous avons écrit pour les CAR-T.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est important, cela.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, tu peux prendre la phrase sur les CAR-T qui dit grosso modo ce que je suis en train de dire, et nous allons l'ajouter dans l'avis définitif.

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