Décision n°2023.0472/DC/SEM du 14 décembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité UPSTAZA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 14 décembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0479 du 15 décembre 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PTC THERAPEUTICS FRANCE reçue le 15 septembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 25 septembre 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 décembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 15 décembre 2022 à la spécialité UPSTAZA du laboratoire PTC THERAPEUTICS FRANCE dans l'indication « traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé par intérim est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 14 décembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

éladocagène exuparvovec

**UPSTAZA 2.8 x 10¹¹ génomes
de vecteur/0,5 mL,****solution pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 6 décembre 2023**→ **Maladie rare**→ **Adulte / Adolescent / Enfant / nourrissons (≥ 18 mois)****Synthèse**

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) dans l'indication : Traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	7
4.	Discussion	9
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	9
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	9
5.2	Absence de traitement approprié	10
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	10
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.5	Recommandations	10

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC)	éladocagène exuparvovec (A16AB26)
Présentation concernée	UPSTAZA 2,8 x 10 ¹¹ génomes de vecteur/0,5 mL, solution pour perfusion – Boîte d'un flacon (CIP : 34009 550 895 6 8)
Laboratoire	PTC THERAPEUTICS FRANCE (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	<p>Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 15 décembre 2022 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « Traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère. »</p> <p>Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.</p> <p>En date du 7 décembre 2022, la CT a rendu un avis favorable¹ au remboursement dans l'indication de l'AMM, et a octroyé un SMR important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend des traitements symptomatiques et des soins de support.</p>
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<ul style="list-style-type: none"> – Date initiale AMM (procédure centralisée) : 18 juillet 2022 – AMM sous circonstances exceptionnelles – Plan de gestion des risques – Etudes demandées par l'AMM : PTC-AADC-MA-406 (registre) et AADC-1602 (suivi à long terme des patients inclus dans les études cliniques) – Plan de gestion des risques
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – Médicament orphelin (18 novembre 2016) – Médicament de thérapie innovante (MTI) – ATU nominatives depuis le 6 novembre 2020 et autorisations d'accès compassionnel depuis le 1^{er} juillet 2021 dans l'indication « UPSTAZA est indiqué au cas par cas dans le traitement des patients atteints d'un déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) après validation par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ». L'accès compassionnel a pris fin le 1^{er} janvier 2023.
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Le traitement doit être administré dans un centre spécialisé en neurochirurgie stéréotaxique par un neurochirurgien qualifié dans des conditions aseptiques contrôlées. Les patients recevront une dose totale de 1,8 x 10¹¹ vg administrée sous forme de quatre perfusions de 0,08 mL (0,45 x 10¹¹ vg) (deux par putamen).</p> <p>La posologie est identique pour toute la population couverte par l'indication. « Pour plus de précision, se référer au RCP »</p>

¹ Mettre la référence de l'avis

Classe pharmacothérapeutique	UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) est un médicament de thérapie génique qui exprime l'enzyme décarboxylase d'acide L-aminé aromatique humaine (human aromatic L-amino acid decarboxylase enzyme, hAADC).
Informations au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aux Etats-Unis, UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) ne dispose pas d'une AMM. – En Europe, UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) est pris en charge en Allemagne.
Autre indication de l'AMM	« sans objet »
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date de l'avis : 6 décembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires de l'étude AADC-1602 monocentrique², en ouvert, de suivi à long terme (10 ans) de la tolérance et de la durabilité de l'efficacité du traitement par éladocagène exuparvovec chez les patients inclus dans les études précédemment évaluées par la Commission, à savoir AADC-CU/1601, AADC-010 et AADC-011.

Date d'initiation de l'étude : 23 juin 2016. Date d'extraction des données : 16 juin 2023. Date du rapport intermédiaire : 02 août 2023.

Les 30 enfants ayant participé aux études AADC-CU/1601 (n=8), AADC-010 (n=10) et AADC-011 (n=12) étaient éligibles pour participer à l'étude AADC-1602. Parmi eux :

- 1 enfant n'a pas été inclus dans l'étude AADC-1602 en raison d'un déménagement,
- 1 enfant est décédé avant la fin de l'étude AADC-010,
- 2 enfants ont été inclus dans l'étude AADC-1602 mais n'avaient pas encore réalisé de visite à la date de l'extraction des données.

Les données présentées dans le cadre de cette analyse intermédiaire comprennent donc :

- les données d'efficacité cumulées à long terme pour les 30 patients, de la date de leur traitement par éladocagène exuparvovec dans l'une des 3 études cliniques jusqu'à la date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire ou de leur décès ou de leur sortie de l'étude, en fonction de l'événement arrivé le premier,
- les données de tolérance des 26 enfants inclus dans l'étude AADC-1602 et pour lesquels des données sont disponibles.

La durée moyenne de suivi après l'administration d'éladocagène exuparvovec était de 70,2 mois (soit 5,85 ans) allant de 5,1 à 126,5 mois (soit environ 0,5 à 10,5 ans).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

² Un centre unique à Taiwan.

Les enfants étaient âgés en médiane de 33 mois (intervalle : 19,00 - 102,00 mois). L'âge médian au diagnostic était de 11,0 mois (intervalle 1,00 à 29,0 mois). Dix-huit patients (60,0%) étaient homozygotes pour le variant pathogène fondateur (*c.714+4A>T*) et douze patients (40,0%) étaient hétérozygotes pour ce variant.

Résultats d'efficacité

Les résultats suggèrent que l'acquisition des étapes de développement moteur observée après le traitement par éladocagène exuparvovec dans les études initiales s'est maintenue et que les patients continuaient à atteindre de nouveaux jalons moteurs au cours du temps.

Sur la totalité de la période de suivi, des étapes significatives du développement moteur ont été atteintes (score de 2 sur l'échelle PDMS-2) chez les patients traités par éladocagène exuparvovec :

- 21 enfants (70,0%) étaient capables de tenir complètement leur tête ;
- 20 enfants (66,7%) étaient capables de tenir assis sans assistance ;
- 14 enfants (46,7%) étaient capables de tenir debout avec assistance ;
- 8 enfants (26,7%) étaient capables de marcher avec assistance.

Certains enfants ont atteint des étapes motrices (compétence en cours d'acquisition ou maîtrisée) allant au-delà des 4 étapes clés de développement moteur, notamment³ :

- marcher en direction d'un jouet (8 enfants)
- marcher à reculons sur 5 pas avec une foulée normale (5 enfants)
- monter les escaliers avec assistance (4 enfants)
- marcher sur une ligne scotchée (4 enfants)
- sauter, monter et descendre les escaliers, marcher à reculons sur 10 pas, marcher en ligne, marcher sur la pointe des pieds, et courir (1 enfant chacun)

Les augmentations du score total PDMS-2 observées dans les études initiales, se sont, dans l'ensemble, maintenues ou améliorées dans l'étude de suivi.

Les augmentations du score total AIMS observées dans les études initiales se sont maintenues dans l'étude de suivi.

Dans les études AADC-010 et AADC-011⁴, les améliorations du développement cognitif et du langage mesurées par l'échelle Bayley-III observées se sont maintenues dans l'étude de suivi.

Le taux annuel d'infections respiratoires et de pneumonies a diminué chez les enfants traités par éladocagène exuparvovec, y compris chez ceux n'ayant pas acquis le contrôle de la tête.

Résultats de tolérance

Les résultats portent sur 26 enfants suivis au moins une fois dans l'étude AADC-1602 et incluent les données de toutes les visites effectuées jusqu'au 1^{er} avril 2023.

La durée totale de suivi allait de 27,7 à 126,5 mois (soit environ 2 à 10,5 ans).

Les données de tolérance correspondent à ≥13 mois après le traitement pour l'étude AADC-011 ou ≥60 mois après le traitement pour les études AADC-CU/1601 et AADC-010.

³ Un même enfant peut apparaître dans plusieurs catégories.

⁴ L'échelle Bayley-III n'a pas été utilisée dans l'étude AADC-CU/1601

La majorité des patients (23 [88,5%]) ont rapporté au moins un événement indésirable, en majorité d'intensité légère à modérée. Aucun EI n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement.

Tableau 1: Résumé des événements indésirables

Population de tolérance (N=26) n (%)
Nombre d'EI	213
Patients avec au moins un EI	23 (88,5%)
Patients avec au moins un EI grave	15 (57,7%)
Décès	3 (11,5%)
EI lié au traitement	0
Niveau de sévérité maximale des EI
Légère	22 (84,6%)
Modérée	13 (50,0%)
Sévère	7 (26,9%)

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : gingivite (12 patients, 46,2%), scoliose (9 patients, 34,6%) et pneumonie (7 patients, 26,9%).

Tableau 2: Événements indésirables rapportés chez au moins 10% des patients

Terme préférentiel	Population de tolérance (N=26) n (%)
Patients avec au moins un EI	23 (88,5%)
Gingivite	12 (46,2%)
Scoliose	9 (34,6%)
Pneumonie	7 (26,9%)
COVID-19	6 (23,1%)
Dysplasie développementale de la hanche	6 (23,1%)
Gastroentérite	6 (23,1%)
Infection des voies aériennes supérieures	6 (23,1%)
Diarrhée	5 (19,2%)
Gastroentérite	6 (60,0%)
Luxation articulaire	4 (15,4%)
Toux	3 (11,5%)
Hypotension	3 (11,5%)
Grippe	3 (11,5%)
Rhinopharyngite	3 (11,5%)
Hémorragie gastro-intestinale haute	3 (11,5%)

Trois décès considérés comme non liés au traitement ont été rapportés au cours de l'étude de suivi (fausse route, détresse respiratoire, arrêt cardiaque).

Deux autres décès considérés comme non liés au traitement sont survenus mais n'ont pas été rapportés comme des EIG et n'ont pas été saisis dans la base de données. Ces 2 décès ont déjà été rapportés dans le dossier initial de demande d'autorisation d'accès précoce.

Quinze patients (57,7%) ont rapporté un total de 69 événements indésirables graves, tous considérés non liés au traitement. L'EI grave le plus fréquent était la pneumonie (15 patients, 57,7%). Les EI graves rapportés par au moins deux patients sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 3: EI graves rapportés par au moins 2 patients

Système organe classe et terme préférentiel	Population de tolérance (N=26) n (%)
Patients avec au moins un EIG	15 (57,7%)
Pneumonie	7 (26,9%)
Gastroentérite	6 (23,1%)
Grippe	3 (11,5%)
COVID-19	2 (7,7%)
Déshydratation	2 (7,7%)
Détresse respiratoire	2 (7,7%)
Dysplasie développementale de la hanche	2 (7,7%)
Hypotension	2 (7,7%)

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

3.2.1 Données recueillies dans le cadre du PUT-RD

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 15/12/2022 au 16/06/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible prévalente d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) serait au maximum de 6 patients et la population incidente serait au maximum de 1 à 2 nouveau(x) patient(s) par an.
Nombre de patients ayant complétés	<ul style="list-style-type: none">– la fiche de demande: 1 patient– la fiche d'initiation : 1 patient a été exposé au traitement– au moins une fiche de suivi : 1 patient
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	La durée de suivi du patient a été de 3 mois après l'administration du traitement.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	Sans objet.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Le patient de sexe masculin a été inclus par un centre hospitalo-universitaire spécialisé en neuropédiatrie. Lors de son inclusion, le patient était âgé de 7 ans.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

- ➔ Lors de la visite de l'enfant une semaine après l'administration d'éladocagène exuparvovec les symptômes de la maladie étaient inchangés.
- ➔ La qualité de vie a été évaluée 7 jours après l'administration d'éladocagène exuparvovec. En appliquant la matrice de valorisation française (Andrade L, 2020), le score d'utilité dérivé du questionnaire EQ-5D-5L était de 0,083. En appliquant la matrice de valorisation française (Le Gales C, 2002), le score d'utilité dérivé du questionnaire HUI-3 était compris entre 0,013 et 0,0321. L'application des deux mapping recommandés pour le questionnaire PedsQL (Khan KA, 2014) indique un score d'utilité pour les parents compris entre 0,627 et 0,677.

3.2.2 Données du registre

Le registre PTC-AADC-MA-406 est un registre international, multicentrique, longitudinal en 2 parties. L'objectif de la partie A est de décrire l'histoire naturelle du déficit en AADC chez les patients non traités par éladocagène exuparvovec. L'objectif de la partie B est d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme (suivi de 10 ans minimum) du traitement par éladocagène exuparvovec. Ce registre est utilisé comme source de recueil de données pour le PUT-RD d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec).

Les données sont issues du premier rapport intermédiaire annuel et correspondent aux données collectées entre le 18 juillet 2022 (date de l'AMM européenne) et le 16 juin 2023 (date d'extraction des données).

A la date du 16 juin 2023, sur les 6 patients ayant été traités par éladocagène exuparvovec depuis l'AMM, 2 patients ont été inclus dans la partie B. Ces 2 patients, de sexe masculin, âgés de 7 ans au moment de l'injection, ont été traités en France, l'un dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel, l'autre dans le cas de l'accès précoce.

Des données de suivi à 4 mois post-traitement étaient disponibles uniquement pour un des 2 patients (traité dans le cadre de l'accès compassionnel). A l'inclusion, le déficit en AADC était qualifié de modéré avec une fluctuation défavorable de son état de base (épisodes d'hypotonie axiale, dystonie des 4 membres, de la langue) au moment de la validation par une réunion de concertation multidisciplinaire de son éligibilité au traitement par thérapie génique en date du 6 janvier 2022 (indication hors AMM mais possible dans le cadre de l'accès compassionnel). A la visite de suivi, 4 mois après l'administration d'éladocagène exuparvovec, la sévérité du déficit en AADC a été caractérisée comme légère.

Tolérance

Les 2 patients ont rapporté des EI de dyskinésie dans le mois suivant le traitement par éladocagène exuparvovec. Cet EI a été considéré par l'investigateur comme non grave, d'intensité modérée et probablement lié au traitement pour un des 2 patients. Ce patient a également présenté des EI d'hyperphagie, d'hyperactivité psychomotrice et de troubles du sommeil 1 à 2 mois après l'administration d'éladocagène exuparvovec. Les EI étaient tous non graves, d'intensité modérée et considérés par l'investigateur comme possiblement liés au traitement et toujours en cours à la date de l'extraction des données.

3.2.3 Données d'utilisation issues de l'accès compassionnel

Les données sont issues des 5 premiers rapports de synthèse périodique couvrant la période du 4 décembre 2020 au 3 juin 2023.

Une fille et quatre garçons, âgés respectivement de 10,7, 11,4, 20,0, 2,4 et 7,5 ans, ont été inclus.

Concernant l'évaluation clinique des étapes de la motricité :

- Pour un patient, un contrôle intermittent de la tête a été observé lors de la visite à 12 mois, avec un meilleur contrôle de la position assise lors de la visite à 18 mois. A 21 mois, le patient levait

parfois les deux bras. A 24 mois, le patient était capable de tourner la tête d'un côté à l'autre dans le lit.

- Pour un patient, un contrôle complet de la tête a été observé aux visites à 9 mois et à 12 mois, avec un contrôle de courte durée, en position assise, lors de la visite à 15 mois. Un meilleur contrôle des deux membres supérieurs a été signalé lors de la visite à 18 mois, avec une amélioration de la position assise et de la capacité à se tenir debout lors de la visite à 18 mois à l'institut médico-éducatif. Lors de la visite à 21 mois, il avait une posture dystonique mais des membres détendus. Lors de la visite à 24 mois, le patient était capable de bouger les membres de son corps, d'attraper des objets avec sa main gauche lorsqu'on le lui demande, de serrer un peu la main et d'allumer et d'éteindre la lumière. Une amélioration de la communication a été observée avec l'émission de sons plus élaborés.
- Pour un patient, une absence de contrôle de la tête a été observée jusqu'à 24 semaines bien qu'il ait été rapporté chez ce même patient qu'à 12 semaines, il pouvait parfois bouger sa tête avec des mouvements volontaires limités.
- Un patient a commencé à tenir sa tête lors de la visite à 16 semaines (contrôle possible pendant 3 secondes). À 24 semaines et à 9 mois, un contrôle de la tête a été signalé.
- Pour un patient, aucun changement n'a été signalé entre l'inclusion et la visite à 24 semaines (il est capable de marcher avec support).

Sur le plan de la tolérance, aucun signal de sécurité n'a été identifié au cours de la période de référence.

4. Discussion

Les résultats des 3 études cliniques non comparatives initialement évaluées par la Commission avaient mis en évidence des résultats prometteurs sur différents critères, notamment de développement moteur. Les nouvelles données cliniques fournies confirment ces résultats prometteurs sans mise en évidence, par ailleurs, de signal de tolérance.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 15 décembre 2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère se caractérise par un développement moteur limité ou absent et une dépendance totale, avec un risque de décès prématuré lors de la première décennie de vie. Le déficit en AADC est une maladie grave impactant le pronostic vital avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients et des aidants.

5.2 Absence de traitement approprié

Au regard des connaissances médicales avérées, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible/n'est pas susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère, les résultats des 3 études cliniques non comparatives avaient mis en évidence des résultats prometteurs sur différents critères, notamment de développement moteur. Les nouvelles données cliniques fournies confirment ces résultats prometteurs, sans mise en évidence de signal de tolérance ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté ;
- et il comble un besoin médical non couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) dans « le traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

- La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.