



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2024

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

Commission de Transparence

Examen - Inscription - LIBMELDY 2-10 x 1 000 000 cellules/ml
(atidarsagène autotemcel) (CT-20867)
Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶
cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène
autotemcel) - (CT_AP-395)

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Examen - Inscription - LIBMELDY 2-10 x 1 000 000 cellules/ml (atidarsagène autotemcel) (CT-20867)

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) (CT AP-395)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à LIBMELDY, on va faire rentrer l'experte. Il y a d'autres personnes en attente, mais je ne sais pas qui c'est.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Il me semble que cela doit être l'audition.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, alors on les fera rentrer après.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- D'accord. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Boespflug-Tanguy en situation de conflit d'intérêts.

(La Professeure Odile Boespflug-Tanguy rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Odile. Désolée pour ce retard. On va voir ensemble LIBMELDY dans le cadre d'un accès précoce et d'une inscription dans le cadre du droit commun. Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura la contribution de deux associations. Ensuite, on te laissera la parole et on aura ensuite l'avis méthodologique de Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit de la seconde demande d'inscription et de la troisième demande de renouvellement d'accès précoce post-AMM de la spécialité LIBMELDY en dispersion pour perfusion, la DCI est l'atidarsagène autotemcel. Il s'agit d'une thérapie génique ex vivo à base de cellules souches hématopoïétiques CD34+ autologues génétiquement modifiées afin d'exprimer l'enzyme ARSA fonctionnelle. Il s'administre en administration unique par perfusion IV.

Il s'agit d'une inscription uniquement aux collectivités dans l'indication suivante : LIBMELDY est indiqué 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 : dans deux sous populations à la fois chez les enfants atteints de la forme infantile tardive, se manifestant avant 30 mois, ou de la forme juvénile précoce, se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus, sans manifestations cliniques de la maladie. Ils seront appelés par la suite de la présentation, les patients asymptomatiques ou présymptomatiques. Et à la fois dans la population d'enfants atteints de la forme juvénile précoce, se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant

l'apparition du déclin cognitif. Ce seront les patients nommés patients symptomatiques par la suite de la présentation.

L'AMM a été obtenue en 2020 par procédure centralisée. Comme je vous l'ai évoqué, il y a eu un accès précoce octroyé par le collège de la HAS en octobre 2021 ainsi que deux renouvellements par la suite en 2022 et 2023 dans un périmètre restreint au périmètre de remboursement établi en 2021.

Je vous ai rappelé l'évaluation faite par la CT en 2021 et les nouvelles revendications 2024 du laboratoire, et les deux sous-populations de patients. Concernant la première sous-population de patients asymptomatiques, la Commission avait octroyé en 2021 un SMR important, une ASMR III et une absence d'ISP pour cette population. Il s'agit de la population qui a été octroyée dans le cadre du périmètre d'accès précoce. Pour cette sous-population, le laboratoire aujourd'hui revendique le maintien du SMR, il souhaite élever l'ASMR à une ASMR II et il souhaite maintenir le périmètre d'accès précoce pour cette population.

Enfin, concernant la deuxième sous-population juvénile précoce symptomatique, un SMR insuffisant avait été octroyé par la Commission en 2021. Cette fois-ci, le laboratoire souhaite octroyer un niveau de SMR important, une ASMR II et une absence d'ISP.

Rapidement, je laisserai notre experte tout à l'heure parler de la stratégie thérapeutique, mais telle qu'elle avait été établie dans notre avis 2021, la prise en charge de la maladie est symptomatique. Pour la forme infantile tardive, il n'y a pas de CCP qui avait été reconnu à l'époque.

Concernant la forme juvénile précoce, la greffe allogénique avait été retenue comme CCP, malgré l'absence de consensus, mais uniquement chez les patients asymptomatiques à un stade précoce, lorsque les symptômes ne sont pas encore apparus ou dès manifestation des premiers symptômes.

Concernant les données, cette fois-ci, je vous ai rappelé les données ayant été précédemment évaluées et nous allons voir également les nouvelles données fournies. Les principales données avaient reposé sur l'étude clinique 201222 réalisée chez 20 patients avec la formulation fraîche de LIBMELDY. Il ne s'agit pas de la formulation commercialisée qui est la forme cryoconservée.

C'était une étude de phase I/II, prospective, non randomisée en ouvert, de supériorité versus cohorte historique, à l'époque une population de 31 patients lorsque nous l'avions vue en 2021. Nous avons également des données issues des programmes d'accès compassionnel exemption hospitalière avec la forme fraîche, 9 patients, et une étude spécifique ayant été réalisée avec la forme cryoconservée commercialisée qui était une étude 205756, mono-bras, prospective, non randomisée, en ouvert, monocentrique, qui a évalué l'efficacité de LIBMELDY chez 10 patients.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) (CT_AP-395)

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) - (CT_AP-395)

On a également vu les données d'accès précoce chez deux patients lors des renouvellements d'accès précoce, notamment en 2022 et 2023.

Ce que l'on peut voir – les nouvelles données apparaissent en rouge dans la diapositive – c'est qu'on dispose de suivi médian plus long avec des analyses intermédiaires réalisées en 2022 pour les études avec la forme fraîche et les programmes d'accès compassionnel exemption hospitalière. Les effectifs de patients, par contre, n'ont pas bougé dans l'ensemble des études, excepté dans l'accès précoce, où nous avons un patient supplémentaire, ce qui porte à trois patients.

Ce qu'on peut voir également, c'est que dans la principale étude clinique de 201 222 versus cohorte historique, la cohorte historique a été augmentée à 43 enfants, dont 41 dans la population appariée.

Je vais rappeler uniquement les données issues de l'étude principale de 201 222, mais l'ensemble des données sont présentées dans le document préparatoire. Il y avait deux critères de jugement principaux évalués. Le premier critère était le score GM-FM à deux ans versus la cohorte historique dans une population appariée. Le score GM-FM est un score de motricité chez les patients atteints d'une infirmité motrice cérébrale. Les résultats étaient présentés suivant les formes des sous-groupes, mais pour lesquels il n'y avait pas de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha. En 2018, lors de l'analyse 2021, il y avait une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 65,1 %. Lorsque l'on voit l'analyse actualisée à 2022, on a une différence de même ordre. Concernant la forme juvénile précoce, en 2018, il y avait une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 39,8 %. En 2022, il y a une différence de 35,9 %.

Dans le cadre de l'obtention de l'AMM et dans le cadre de l'épar du provi 2.10.44, il y a eu une analyse spécifique, dans les deux sous-groupes de présymptomatiques et paucisymptomatiques, où les résultats vous sont rapportés, ce qui a conduit notamment à scinder l'ASMR par la CT à l'époque. Il y avait également un deuxième co-critère principal de jugement, qui était l'activité résiduelle de l'ARSA à deux ans par rapport à l'inclusion dans les cellules mononucléaires du sang périphérique dans la population ITT. Là, on vous rapporte les résultats avec une multiplication d'ARSA de 8,6 à 7,3 suivant la forme. Lorsqu'on voit les analyses 2022, l'activité est restée supranormale pour les enfants ayant une forme infantile tardive et normale à supranormale pour les enfants ayant une forme juvénile précoce.

Il y avait également d'autres critères de jugement secondaire exploratoire, notamment l'évaluation de la fonction motrice globale avec le score GMFC/MLD, l'évaluation du QI et la survie globale. Concernant la qualité de vie. Il n'y avait pas d'échelle spécifique de qualité de vie, mais un score de performance par l'échelle de Lansky a été évalué.

Rapidement, concernant la tolérance, en 2021, il y avait une analyse groupée des données sous formulation fraîche qui avait été réalisée. On rapportait notamment des événements

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) (CT_AP-395)

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) - (CT_AP-395)

indésirables considérés comme potentiellement attribués au conditionnement par busulfan. Quatre enfants avaient rapporté des événements indésirables liés au traitement de type test positif pour des anticorps anti-ARSA, 69 % d'événements indésirables graves vous sont rapportés principalement communs avec la maladie et trois décès avaient été rapportés chez les enfants avec forme juvénile précoce. L'étude cryoconservée avait rapporté des événements indésirables de même ordre et le PBRER n'avait pas rapporté de nouveaux signaux sur la période 2021-2022.

Lorsqu'on regarde les nouvelles données actualisées, les événements indésirables sont de nouveau cohérents. Il y a eu un événement indésirable grave de type encéphalite dans le cadre de l'accès précoce non lié au traitement. Le PGR est inchangé.

Rapidement, les points de discussion évoqués en 2021 et qui ont notamment été rapportés dans l'ASMR à l'époque, c'était la méthodologie de l'étude avec un échantillon dans cette maladie rare et les analyses en sous-groupe sans gestion de l'inflation du risque alpha ; les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme pour un effectif limité de patients : les incertitudes sur la transposabilité avec une exposition limitée au traitement et la réalisation des études dans un seul centre ; l'absence de robustesse sur la qualité de vie ; les incertitudes sur le bénéfice de LIBMELDY en termes de morbi-mortalité par rapport à la greffe allogénique dans les formes juvéniles précoces et les incertitudes sur la tolérance au long cours.

Je vais laisser la parole aux associations de patients dans un premier temps.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci, je crois qu'il y en a une qui est présente et une qui a fait un rapport. On peut faire rentrer Monsieur Alba.

(Guy Alba rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président. - Bonjour Monsieur Alba. On est prêt à vous écouter à propos de LIBMELDY, assez rapidement, si c'est possible, parce qu'on a beaucoup de points à discuter et cela laissera un peu de temps s'il y a des questions à vous poser.

M. ALBA. - Il y avait trois intervenants, Madame Boespflug-Tanguy, puis le papa de la petite Coline, Monsieur Binet. Vous n'avez pas eu de témoignage de parents ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Non.

M. ALBA. - C'est dommage. C'est la première audition que je fais avec vous, je ne sais pas trop comment procéder. Avez-vous des questions à me poser, ou faut-il que je présente mon plaidoyer pour l'accès précoce ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je vous propose de ne nous parler pas plus de cinq minutes sur ce que vous appelez votre plaidoyer par accès précoce.

M. ALBA.- Disons que certains enfants de l'association ELA française, mais pas seulement, l'association ELA est présente dans sept pays en Europe, ont pu en bénéficier, soit dans le cadre de l'essai clinique qui a été mené à Milan, soit depuis l'autorisation de mise sur le marché en 2020, je crois. On accompagne, par exemple en France, ces familles qui ont eu la chance d'accéder à ce nouveau traitement.

Dans la leucodystrophie métachromatique, on peut dire que tous les cas que j'ai en tête se sont passés à peu près de la même façon : c'est-à-dire un enfant de la fratrie, un premier enfant a développé cette maladie, dont vous connaissez les conséquences, les parents aussi bien sûr. Ces enfants se sont vite dégradés, très vite, très jeunes et beaucoup d'entre eux sont décédés. Sur la cinquantaine de familles que l'on suit, 36 patients, une très large majorité d'enfants, sont décédés.

À partir de là, en tant qu'association représentant des parents, nous sommes convaincus des bienfaits de ce traitement. Il suffit de voir les derniers enfants qui ont été traités avant, pendant l'essai clinique ou depuis l'essai clinique. Ces trois enfants vont bien à l'âge où leurs frères et sœurs sont soit extrêmement malades et totalement dépendants, soit décédés.

Nous sommes partis de ce constat, en 2023 et 2024 pour réfléchir à la possibilité de déposer une demande à la HAS d'un dépistage néonatal très rapidement. Nous avons œuvré avec le comité d'éthique d'ELA International pour ce que j'appelle un plaidoyer, un avis autorisé. Le premier argument de cet avis autorisé, c'est de dire que justement, il y avait un traitement efficace, qui apportait une grosse différence avec l'absence de traitement avant, ou une greffe de moelle osseuse classique qui ne va pas tout à fait donner les mêmes résultats.

Voilà où nous en sommes. J'ai résumé au maximum de ce que je pouvais faire, mais je suis évidemment tout prêt à intervenir dans des échanges s'il y en a. Le dossier, vous pouvez le consulter, il est assez conséquent, il est référencé, il est argumenté. Nous sommes partis de la réalité, c'est-à-dire pas uniquement de l'avis et de l'émotion que les parents peuvent traduire dans leur vécu du quotidien, mais bien dans la réalité. C'est-à-dire qu'il fallait évidemment respecter les critères de Wilson et Jungner, ce qu'on a fait, on était entourés de spécialistes, de gens extérieurs, de représentants de parents comme je le suis moi-même. On est arrivé au point que ce dépistage néonatal est absolument nécessaire pour la raison simple qu'il n'existe aujourd'hui des traitements qui n'existaient pas il y a encore quelques temps récents.

Je ne peux pas dire plus que cela.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il des questions de la part des membres de la CT ? OK. Je pense que votre témoignage est malgré tout complet. On va écouter une autre association aussi.

M. ALBA.- Juste une petite remarque tout de même, vous le savez aussi, je pense, tout aussi bien que moi, il y a aujourd'hui et encore peut-être au début de l'été ou juste avant l'été, il y

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10 6
cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène
autotemcel) (CT_AP-395)

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10 6
cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène
autotemcel) - (CT_AP-395)

avait onze pays européens, je ne parle pas de pays extérieurs à l'Europe, qui prennent en charge, qui ont décidé le remboursement ou la prise en charge de ce traitement. En France, on serait bien inspiré effectivement de suivre cet exemple. J'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous. Pas de questions a priori, merci pour votre présentation. Merci et bonne journée, Monsieur.

(Guy Alba quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a une autre contribution d'association, je crois. Jean-Pierre.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Vaincre les Maladies Lysosomales est une association agréée au niveau national qui compte à peu près 900 adhérents. Les deux tiers sont les parents d'enfants malades. Il y a bien sûr l'impact extrêmement important de la maladie, puisque c'est une évolutivité sévère, polyhandicapante et fatale. Dans les formes précoces, l'enfant meurt dans la première décennie et dans les formes tardives dans la deuxième décennie. L'impact est vraiment important, puisque c'est une maladie très douloureuse qui va évoluer vers un handicap définitif, une paralysie. Évidemment, l'impact sur la famille est considérable.

L'association rappelle la prise en charge médicale classique avec les traitements symptomatiques, la kinésithérapie, l'orthophonie. Il y a plusieurs types de chirurgie. Il y a beaucoup de gastrostomies assez précoces. Elle termine sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui est peut-être le traitement comparateur. C'est un traitement lourd avec des complications graves de GVH.

Cela a été dit un peu par Monsieur Alba. Évidemment, ils ont l'expérience internationale. L'association plaide pour étendre l'indication, selon l'AMM européenne, aux enfants paucisymptomatiques ayant la forme juvénile précoce. Cela a été rappelé lors du dernier congrès international World sur les maladies des lysosomales, avec dix ans de recul. Ils n'ont pas d'éléments pour affirmer que la différence dans le devenir des enfants traités avec LIBMELDY est plus importante que pour une greffe allogénique, mais ils sont sensibles au fait que les risques sont moins forts pour offrir un avenir meilleur à ces patients.

Dans les familles, c'est le deuxième enfant qui est traité, cela a été rappelé aussi. La fille traitée à treize mois a aujourd'hui quatre ans. Elle évolue normalement, parle, marche. Elle est entrée en maternelle et curieuse de tout. Au même âge, sa sœur était sous gastrostomie, ne parlait plus, ne tenait plus sa tête. Elle n'a jamais eu de marche autonome ni su faire des phrases complètes.

Pour eux, sur une période de plusieurs années, le traitement étudié apporte un bénéfice majeur, qui permet de maintenir une vie normale ou quasi normale chez les enfants traités. Cela peut être très dur de ne pas proposer ce traitement. Ils parlent de double peine pour les parents. C'est le seul espoir possible aujourd'hui pour que l'un de leurs enfants ait un avenir

moins angoissant. On peut parler aussi du dépistage, mais ils ne le mentionnent pas. Après dix ans, il y a une bonne qualité de vie au vu des communications de l'équipe italienne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Pierre. Odile, c'est à toi.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Je vais reprendre un élément qu'a bien donné la cheffe de projet, c'est qu'on a un peu de problèmes pour définir à quel moment on s'arrête dans l'innovation du traitement et de l'évolution de ces patients.

Vous le savez, c'est bien sûr les formes précoces qui nous s'intéressent. On a fait trois familles au départ : les formes infantiles tardives, les formes juvéniles et les formes adultes. Mais les formes infantiles tardives et les formes juvéniles précoces sont beaucoup plus proches qu'une forme juvénile tardive qui est beaucoup plus proche de l'adulte. Pourquoi on s'est rendu compte qu'il y avait cette différence ? C'est simplement parce que le début des signes cliniques est complètement différent. Avant sept ans, vous avez surtout des signes moteurs comme signes prédominants. Après, vous avez surtout des signes cognitifs et comportementaux. Je parle des signes initiaux.

Pourquoi c'est important ? Vous voyez dans les formes classiques, comme on les a décrits, que les formes juvéniles précoces par rapport aux infantiles tardives ont une grande différence d'évolution quand vous prenez en compte, comme ici, le fait qu'ils soient grabataires ou décédés. Cela va deux fois plus vite, évidemment dans la forme infantile précoce.

Ce qui est plus intéressant, c'est ce qu'on a eu plus récemment. Vous voyez ici la forme infantile tardive qui est en gras, et vous avez en pointillé la forme juvénile précoce. Pour la perte de la marche, on est dans les mêmes pentes évolutives, alors que si vous prenez la forme tardive, elle est beaucoup plus lente et, bien évidemment, elle rejoint celle des formes adultes. Si vous regardez la pente évolutive des formes où ils ont perdu la tenue assise, c'est encore plus évident parce que vous avez vraiment des choses qui sont complètement parallèles.

C'est la raison pour laquelle on les met ensemble maintenant et on parle plutôt de formes précoces, c'est-à-dire avant sept ans, par rapport à des formes plus tardives, parce qu'ils ont des différences dans la présentation clinique et des pentes évolutives qui sont différentes.

Ici, c'est très intéressant, c'est un travail récent qui a été fait par une collègue allemande, parce qu'ils ont beaucoup plus de formes juvéniles que nous. Si vous reprenez les enfants avec les mêmes groupes, c'est-à-dire les *late infantiles* et les *early infantiles*, si vous regardez ceux qui ont des signes neurologiques moteurs et ceux qui ont des signes qui sont cognitifs, vous voyez que les formes infantiles juvéniles qui ont des signes cognitifs comme les formes adultes comme signes prédominants, c'est beaucoup plus lent d'évolution. Ce n'est pas du tout les mêmes pentes, les mêmes évolutions. Alors que si vous voyez les formes précoces et même les formes tardives qui ont des signes moteurs, vous voyez que là aussi, vous avez des pentes évolutives qui sont pareilles.

C'est pour cela qu'aujourd'hui, on a commencé à faire des essais thérapeutiques pour LIBMELDY parce que pour les formes juvéniles tardives, on se dit qu'il y a les mêmes pentes évolutives et que c'est tout de même peut-être plus intéressant.

Alors, pourquoi c'est plus intéressant ? C'est le deuxième point que je voulais reprendre avec vous, c'est la comparaison avec la greffe de moelle osseuse. On est tous d'accord que le problème principal qu'on a dans la greffe de moelle osseuse, c'est le temps que met la greffe pour prendre, c'est-à-dire le temps que mettent les cellules pour aller dans le cerveau, les macrophages-like, les microgliales-like, si vous voulez, qui vont arriver dans le cerveau et qui vont produire en grande quantité l'enzyme. Or, cela met beaucoup plus de temps quand vous avez des formes allogéniques, que quand vous avez des formes autogéniques. Pourquoi ? Parce que, évidemment, vous avez toujours un peu plus de lenteur pour la production particulière de ces macrophages.

Le deuxième point qui est encore plus intéressant et que vous avez souligné tout à l'heure, c'est la quantité d'enzyme qu'on obtient. Vous avez dans un cas une valeur physiologique à peine de l'ARSA en particulier dans le liquide céphalorachidien qui est obtenue au bout de six mois, voire un an pour certains enfants. Alors que dans la forme utilisant LIBMELDY, on a très vite, au bout de trois mois, des taux, comme vous l'avez vu, qui sont supra-physiologiques et c'est certainement l'élément le plus intéressant, en particulier dans les formes infantiles tardives. Ce taux permet d'obtenir, à mon avis, une rapidité d'efficacité, parce qu'il faut absolument arrêter très vite l'accumulation des sulfatides avec une quantité de sulfatides qui est déjà importante et qui est déjà accumulée, même si vous êtes à un état présymptomatique.

Vous voyez les résultats qui ont été donnés par l'équipe allemande, qui est la seule qui nous a donné des résultats sur les greffes dans les formes juvéniles classiques. Ils ont mélangé les précoces et les tardives, mais, il y a énormément de tardives dans leur cas parce qu'ils sont beaucoup plus fréquents en Allemagne. Le plus souvent, c'est 90 % – j'ai regardé le papier –, 99 %, ce sont des signes cognitifs comportementaux qui étaient présents, c'est souvent plutôt des difficultés de comportement d'ailleurs. Souvent les patients qui ont déjà des signes moteurs sont déjà dans une évolution trop rapide.

C'est vraiment cela, et je pense que le comparateur aujourd'hui, que ce soit pour les infantiles ou que ce soit pour les juvéniles précoces, ce n'est plus la greffe. Parce que la greffe aujourd'hui, on ne l'indique plus, dès qu'il y a des troubles moteurs. Or, là, si vous avez vu, dans la demande d'AMM, ce sont des enfants qui vont avoir des troubles moteurs très modérés, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas tout encore perdu la marche, ils sont autonomes dans leur marche. Ce sont des enfants qui ont éventuellement des petits signes moteurs, et on sait que ceux-là vont avoir une évolution, qui va être aussi rapide que les formes infantiles. Il faut très vite de le faire, et votre greffe classique allogénique ne va pas marcher. On ne le fait plus du tout parce qu'on sait qu'on a une mauvaise évolution. Voilà la raison pour laquelle on a un peu changé notre façon de voir les choses.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) (CT_AP-395)

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) - (CT_AP-395)

Si on prend cela comme élément pour la stratégie thérapeutique actuelle, nous considérons que ce n'est pas adapté dans les indications qui sont proposées par le laboratoire, parce qu'on a une pente évolutive rapide et identique dans les deux. Il nous faut des taux résiduels d'enzyme qui sont aussi bas dans les deux cas. Et il faut absolument qu'on monte très vite, comme je vous l'ai dit, et la prise de greffe n'a rien à voir avec ce qu'on a avec les autogreffes, quant à la quantité d'enzymes qu'on obtient, évidemment, cela n'a rien à voir.

Puis, on a montré tout de même que les complications des greffes allogéniques chez ces patients étaient tout de même importantes. Ce sont des patients qui vont continuer à faire évoluer leur maladie, puisque cela prend plus de temps pour qu'il y ait une efficacité. On voit le fait qu'ils continuent leur maladie, ils ont beaucoup plus de pulmonaires, de surinfections, de choses comme cela. C'est la raison pour laquelle, je vous le disais tout à l'heure, on a commencé un essai avec la forme juvénile tardive, parce qu'on pense qu'on aurait des résultats encore meilleurs.

Aujourd'hui, je pense que le comparateur doit être l'histoire naturelle de la maladie, parce qu'on n'a pas de recul du tout sur les précoces juvéniles avec des greffes, parce qu'on en a greffé très peu, et le peu qu'on a greffé, c'était des enfants qui avaient surtout des formes avec des troubles émotionnels surtout, et très peu de troubles moteurs. Aujourd'hui, dans nos RCP, on ne dit plus du tout l'utilisation de la greffe allogénique dans ce groupe de juvéniles précoces, celle qui a été présentée par le laboratoire.

Le point critique que vous avez souligné, c'est le nombre de patients. Les seuls qu'on peut vraiment regarder à long terme, aujourd'hui, c'est effectivement la forme non congelée, bien qu'on ait montré que la forme congelée et non congelée avaient la même évolution, mais pour les deux premières années de vie. Après, à long terme, on ne sait pas trop, mais le gros avantage de cette cohorte, c'est un suivi qui est long. Bien sûr, vous trouvez que ce n'est pas une très grosse quantité de patients, mais il ne faut pas oublier que ce sont des formes qui sont présymptomatiques ou vraiment très peu symptomatiques au départ. Pour les trouver, il faut donc aller dans les familles dans lesquelles on a déjà une forme symptomatique. Ce n'était pas facile à trouver et croyez-moi, on a bataillé pour arriver à avoir un nombre de patients qui est celui de 29 ou 30.

Vous avez vu que, bien sûr, les formes infantiles tardives sont plus fréquentes parce que, comme c'était en Italie, nous avons beaucoup travaillé avec eux, on a envoyé beaucoup de patients de France, d'Espagne, où la forme juvénile est beaucoup moins fréquente. Vous voyez que dans ces formes infantiles précoces, il y avait tout de même un enfant qui était symptomatique, tout simplement parce qu'il était devenu symptomatique au moment où on a fait la greffe, mais il ne l'était pas au moment où on a décidé la greffe. C'est donc très important de réévaluer les patients pour être sûrs qu'on n'est pas déjà dans la pente évolutive rapide.

La deuxième chose, c'est que dans les formes juvéniles précoces c'est encore plus vrai puisqu'on a vu que, tant qu'ils ne font pas partie de la marche, ils n'ont pas la même pente évolutive que les infantiles, on a donc un peu plus de temps, et c'est pour cela qu'on peut les greffer, alors qu'ils ont des tout petits signes moteurs. Vous voyez qu'ils sont, dans cette série un peu moins nombreux et que, surtout, on a huit patients qui sont symptomatiques parce que c'étaient des patients pour qui on n'avait pas grand-chose à proposer, parce que, justement, en général, on ne faisait pas les greffes allogéniques. Ces patients étaient dits symptomatiques, mais plus symptomatiques que les patients qu'on a aujourd'hui à qui on a à proposer d'utiliser LIBMELDY. En particulier, beaucoup de ces patients s'étaient dégradés entre le moment où on les a sélectionnés et le moment où ils ont été traités. Tout simplement, au niveau de la marche, dès que la marche commence à venir, et qu'on est en train de perdre l'autonomie, c'est vrai qu'on sait qu'on va perdre la bataille parce qu'on va rentrer dans la phase rapide.

Le deuxième élément important, c'est le QI. La normale d'un QI, c'est 70, mais là, si vous avez vu, on a mis un QI à 85, pourquoi ? Parce que vous avez vu que dans nos patients, les QI sont relativement élevés et restent élevés, pour une raison que l'on ne connaît pas très bien d'ailleurs. Par rapport à la population générale, ils sont plutôt au-dessus de 100, c'est plutôt dans les 110, ils sont plutôt dans le versant un peu plus élevé. Surtout quand on les traite, ils ont tendance à remonter, on a beaucoup d'enfants qui sont avec des QI très hauts par rapport à la répartition russe de ce QI. C'est pour cela qu'on a mis une limite qui est plutôt un peu plus élevée à 85, pour qu'on soit sûr qu'ils soient vraiment dans la norme.

En France, comme je l'ai dit, on a surtout des majorités qui font des formes infantiles tardives, c'est vrai que cela correspond à ce qui a été vraiment fait par cette étude, et les études d'après, parce que même après, on en a le choix du comparateur, pour moi, est d'autant mieux que le suivi de ces patients qui ont des formes précoces, les patients qui ont plutôt l'histoire naturelle, en particulier dans les formes juvéniles, est plus important. Cela nous a permis de mieux voir leur évolution. Les formes infantiles, grâce à la prise en charge symptomatique, ces patients survivent très longtemps avec leur état grabataire, cela nous permet aussi d'avoir un suivi sur la lourdeur de la pathologie.

Les critères de jugement sont, je trouve, très complets, ils vont de la démyélinisation dans le système nerveux central, dans le système nerveux périphérique, avec des critères classiques que nous utilisons chez ces enfants qui ont un vrai impact sur le plan de la vie de tous les jours.

Je dirais que dans les critères secondaires qui sont intéressants, c'est qu'il y a une atteinte neurogène périphérique chez ces patients qui est tout de même embêtante parce qu'elle est responsable de douleurs, elle est responsable de malformations au niveau des pieds qui apparaissent avec le temps. Du coup, le fait de pouvoir traiter un peu cette neuropathie périphérique est intéressant. Là aussi pour des raisons physiopathologiques sur lesquelles je ne vais pas m'étendre, avec le LIBMELDY, on observe dans les formes infantiles tardives, très clairement, un effet sur l'atteinte périphérique. C'est probablement lié à ce taux d'ARSA

extrêmement élevé qu'on obtient, dans le liquide céphalorachidien en particulier. C'est moins net dans les formes juvéniles précoces, mais ce qui tout de même a tendance à montrer une certaine efficacité, surtout avec le temps. C'est un autre élément important parce que c'est un critère qui est intéressant.

Au niveau des effets, vous l'avez entendu avec les parents, vous l'avez entendu avec l'histoire, c'est un changement radical de l'histoire naturelle. Parce que quand on vous dit qu'un a un GMFM à 65,4 %, cela veut dire que vous faites beaucoup de choses, vous êtes capable de marcher avec aide, vous êtes capable de faire beaucoup d'événements, parce que le GMFM prend en compte les retournements, les ténuefi ; et tout ça. C'est surtout la première partie, c'est-à-dire la course et la marche rapide, qui est impactée chez ces patients.

Cela reste des enfants qui ont une vie que nous considérons dans la norme, avec un handicap qui est modéré. Sur le plan cognitif, maintenant qu'on a un peu plus d'évolution, on se rend compte qu'ils ne rentrent pas dans cette phase qu'on s'attendait, c'est-à-dire qu'ils se dégradent. On les voit au contraire avoir des niveaux de quotients qui sont plutôt très bons. Ces niveaux de quotients sont bons essentiellement sur la partie verbale. Sur la partie adaptative, c'est un peu moins bon, mais dans toutes ces pathologies de la substance blanche, même la sclérose en plaques, etc., vous avez toujours un peu cette partie adaptative qui est un peu moins bonne, c'est la métacognition, c'est-à-dire la relation avec les autres parfois un peu plus difficile. Mais cela n'empêche pas du tout la capacité à évoluer. On s'est posé la question sur le fait que les taux d'ARSA un peu supra-physiologiques, cela n'aidait-il pas justement ces niveaux cognitifs dans les formes infantiles tardives à monter peut-être ? Il n'y a plus ce problème à se poser sur ça.

Bien sûr que vous avez vu dans le rapport on garde toujours des patients, même dans les symptomatiques, qui vont échapper. Ils échappent à un moment donné, pas parce que le taux d'ARSA baisse, mais parce qu'il y a un moment donné, une reprise du processus dégénératif, en particulier inflammatoire. Aujourd'hui, on ne sait pas très bien comment le maîtriser dans ces maladies. Par exemple, quand vous avez un COVID, vous avez une inflammation dans le cerveau, après, vous n'y arrivez pas, et vous pouvez donner des interleukines, et tout ce que vous voulez, vous n'y arrivez pas. Il y a probablement des facteurs extérieurs qui interviennent, le virus, le fait d'avoir des susceptibilités génétiques à le faire. En tout cas, on a des patients qui évoluent comme cela, vous l'avez vu.

Dans les formes infantiles tardives, avec l'évolution, on en a deux qui ont évolué un peu en se dégradant, un très clairement, en dehors de la partie précoce. On voit bien dans les EA qui sont décrites, qu'il y a un certain nombre d'EA qui sont liés à une maladie qui évolue un peu plus, pour un certain nombre de patients, mais cela reste limité. C'est à peu près, je dirais, moins de 10 % qui sont vraiment nets, et à peu près 20 % qui ont des signes cliniques qui nous évoquent que la maladie ce n'est pas totalement ça.

C'est important d'avoir l'évolution, parce qu'on rentre dans la deuxième phase extrêmement active de la myélinisation du cerveau à l'adolescence, c'est important pour le cerveau cognitif. Le fait qu'on a maintenant des enfants qui ont 14 ans, qui ont 15-14 ans, cela nous a beaucoup rassuré dans ces formes infantiles précoces tardives, et même dans certaines formes juvéniles. C'est vrai qu'on a l'impression que l'efficacité du traitement est sans contexte très intéressante et complètement radicale. Je dirais que les patients qui n'ont pas montré un effet fantastique, de toute façon, il est bien meilleur que la maladie.

Quand je dis bien meilleur que la maladie, il faut tout de même avoir conscience que cette maladie est une maladie où l'on vit longtemps, et en particulier les formes juvéniles précoces, mais avec un handicap très lourd. Ils sont grabataires tout de même très vite, à peu près deux ou trois ans après le début de la maladie, les premiers symptômes. Ils vivent très longtemps, et même si vous vivez avec un niveau cognitif et moteur meilleur, cela change complètement la mise.

C'est-à-dire qu'au lieu de regarder le plafond, vous pouvez être assis, vous pouvez communiquer avec les autres, échanger, et cela change tout. Alors qu'au bout de trois ans, ces patients regardent le plafond, personne ne veut les opérer, évidemment, donc ils ne peuvent pas tenir assis, et niveau communications, c'est vraiment du pauci-communication. Pour nous, il n'y a pas d'éléments, cela a changé l'évolution complète de cette maladie.

En ce qui concerne les posologies, évidemment, il y a une dose et la dose qui a été choisie en fonction du poids, en fonction de plein de choses. Je trouve qu'elle est très bien parce qu'elle nous donne un taux d'ARSA élevé. On aurait tendance à se dire pourquoi on en met autant, cela nous coûterait moins cher, si on en mettait moins, mais cela fait partie vraiment de l'efficacité.

On considère que la tolérance est très bonne par rapport à ce qu'on a vécu avec des greffes allogéniques. À long terme, il y a deux choses. L'effet du busulfan, mais on le connaît pour d'autres maladies. Pourquoi on utilise le busulfan ? Il faut bien comprendre que pour nous neurologues le busulfan a un gros avantage, c'est qu'il passe la barrière. Non seulement il passe la barrière, mais il nous tue les cellules microgliales activées qui sont vraiment l'ennemi pour nous. Une grande partie de l'efficacité d'une greffe de moelle osseuse chez ces patients, c'est le fait qu'on soit capable de tuer ces cellules avant qu'il y ait une espèce de système qui ne s'arrête plus. D'ailleurs, on ne peut plus arrêter l'inflammation, même si on tue les microgliales.

C'est très important, donc on n'a pas bien le choix pour l'instant, faute de mieux. C'est important pour le devenir de ces ménopauses précoces, à cause de la symptomatique, etc., mais c'est aussi grâce à ça qu'on envisage de faire peut-être des conservations d'ovocytes ou autres dans [inaudible 2.43.49].

L'élément qui m'inquiète plus, parce que j'ai été *reviewer* du papier du *New England journal of medicine*, concernant les greffes dites au produit développé pour l'ALD, qui est tout de même assez proche d'autres [inaudible 2.44.10] qui étaient très proches, par *Rebird* que vous connaissez. Là, la malignité, on l'a vu apparaître avec le temps et surtout avec le nombre de patients. Chez ces patients, la malignité, c'est-à-dire le développement d'un syndrome myélodysplasique qui a été traité avec les patients qui sont traités, c'est tout de même 5 cas sur 67 cas. Il y avait 67 cas exposés, surtout exposés depuis sept ans pour certaines patientes. Il a fallu attendre sept ans pour voir quelque chose, trois ans, deux ans, un an, en sachant que peut-être dans l'ALD, et dans la MLD il y faudra peut-être plus de temps. Pourquoi ? Parce que dans l'ALD, on pense que ce qui favorise, c'est le fait qu'il y a encore plus d'inflammation.

C'est tout de même un point d'interrogation, mais je dirais que c'est pour nous une malignité qui est traitable, parce que les formes sont traitables, et surtout qu'ils ont pas mal répondu au traitement, et surtout avec un bénéfice-risque qui, pour moi, n'est pas négligeable.

Après les autres points que vous m'avez demandés, les conclusions, c'était l'impact, la morbi-mortalité, cela a été dit, c'est vraiment radical, y compris qu'on n'a pas une efficacité parfaite. Soit les enfants ont une efficacité très nulle, vous avez vu qu'il y a des échappements qui sont très précoces, parce qu'à ce moment-là, les patients sont déjà rentrés dans la forme d'évolution rapide, et on ne sait rien y faire. Là, de toute façon, ils auront une histoire naturelle, pareil. Il ne faut pas regretter d'avoir été traité.

Ce qui nous a beaucoup changés, par contre, c'est l'organisation des soins. Maintenant, ce que nous disent toujours les parents, c'est : « Je suis venu pour mon enfant qui ne va pas bien. Il a perdu la marche et tout, et vous vous inquiétez de l'enquête familiale et vous excitez après mes enfants qui vont bien ». Alors, c'est vrai que cela nous a beaucoup changés, parce que très vite, dès que l'on fait le diagnostic chez un enfant, qui malheureusement est impossible à traiter, parce qu'on est déjà dans une forme évoluée, on fait l'enquête familiale qui devient urgente. Il faut dépister les présymptomatiques. Ce sont des bilans d'évolution qu'il faut faire très vite chez les présymptomatiques, avec des RCT nationales et européennes, qu'on a créées en semi urgence pour pouvoir, très vite, décider si c'est un patient qui peut bénéficier de LIBMELDY, si c'est un patient pour qui on ne peut vraiment rien faire, ou si c'est un patient avec une forme plus tardive qu'on peut greffer, parce qu'il faut faire la transplantation le plus rapide possible. On a été trop perturbés par des enfants qu'on a transplantés, où il a fallu trois mois pour avoir quelque chose. Quand on avait des greffes allogéniques, les enfants se sont aggravés, et on l'a vu dans la série de Milan.

L'organisation, pour nous, n'est pas compliquée, parce qu'elle est déjà existante. On a un nombre de patients qui est certainement limité, les formes très présymptomatiques, on en a tout de même un nombre limité. On a les CRMR qui sont dévolus pour cela, on a des centres de greffe qui sont déjà agréés pour tout ça, donc pour nous, c'est tout à fait possible. On est prêt également à accepter les patients qui viendraient du diagnostic néonatal, qui devient, à mon avis, assez urgent, si on veut avoir une chance de mieux toucher ces patients.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) (CT_AP-395)

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) - (CT_AP-395)

Aujourd'hui, je rappelle qu'on a eu un patient par an en France avec le PUT. Ce n'est pas très fréquent, parce qu'on n'est pas très bon. Vu la fréquence de la maladie, aujourd'hui, on a tout de même un bon recul, il faut faire, à mon avis du diagnostic néonatal très tôt. Il y a même des familles, aujourd'hui, dans le Conseil génétique, il y en a une notamment, qui nous a dit qu'elle ne voulait pas de diagnostic anténatal parce qu'ils considéraient à l'expérience de leur enfant qui avait été traité, on pouvait le traiter s'il avait la même maladie que son frère qui avait été traité. C'est pour vous dire que l'évolution est tout de même bien [inaudible 24.19].

Aujourd'hui, la discussion que j'ai avec vous, c'est surtout faut-il inclure ces patients qui ont les formes juvéniles précoces ? Je dis sans hésitation aujourd'hui « oui » parce que ces patients ont quand même des troubles moteurs, c'est-à-dire une marche autonome et conservée, ils vont vraiment avoir une évolution qui est équivalente à ceux des enfants qui sont présymptomatiques. Et surtout, ces patients, selon les greffes on sait qu'ils sont exposés à s'aggraver parce que la greffe ne va pas assez vite.

Je vous dirais qu'aujourd'hui, cela devient indispensable. Je le dis dans mon rapport, quand on a des RCT européennes où on définit qu'un enfant doit avoir un traitement par LIBMELDY, parce qu'il a une forme juvénile précoce, qui est très modérée, on dit que nous n'avons pas accès par le PUT, ils nous regardent avec des grands yeux, l'air de dire « vous êtes un peu retardés en France ». Surtout, ils nous disent « là, le problème avec la greffe, c'est que vous n'allez pas y arriver ». C'est pour cela qu'on a eu un enfant qu'on a fait en compassionnel. Malheureusement, le temps qu'on demande le compassionnel et tout ça, cela a pris un peu de temps, et l'enfant avait déjà des premiers symptômes. C'est l'enfant qui a fait la fameuse encéphalite. Je suis convaincue, contrairement à ce qui a été dit par mes collègues, que ce patient qui a fait cet épisode un mois et demi après, était dû au fait qu'on n'a pas vu qu'il s'était aggravé, parce que pendant la période où ils sont en aplasie, on ne peut pas voir l'aggravation. Par contre, dès qu'il est sorti d'aplasie, à un mois et demi, il nous a montré ces espèces d'effets qu'on voit parfois avec l'aggravation de démyélinisation, il a aggravé sa maladie à cause de ça, mais il avait déjà commencé.

Les recommandations que je vous donne, c'est qu'il faut vraiment continuer à suivre très bien ces patients, ce n'est pas parce qu'on a une AMM remboursable qu'il ne faudra pas les suivre. Cela veut dire qu'il faut qu'il soit suivi en centre de référence avec des protocoles qui soient aussi stricts que ce que l'on voit dans le PUT, parce qu'il faut des ajustements des recommandations régulières avec le laboratoire, dans les recommandations, avec vous, bien évidemment, et avec le centre de référence national et international.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci à toi. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais revenir plutôt sur le côté données disponibles pour porter un jugement éclairé, notamment comparatif, puisqu'il s'agissait au départ d'un essai comparatif de phase I/II versus une cohorte historique. Je vous rappelle qu'il y avait deux co-critères de jugement principaux, avec un contrôle des risques d'erreur sur les deux, en ce

qui concerne l'erreur de type 1, mais pour la puissance, je n'ai pas retrouvé d'hypothèse sur le deuxième co-critère principal. J'ai retrouvé une hypothèse que sur la variation de score.

Il y avait un calcul d'effectif qui disait qu'il fallait huit patients, quatre formes de chaque forme, et, un amendement a conduit à inclure vingt patients, ce qui a été fait après.

La difficulté que j'ai eue, c'est de bien comprendre les effectifs dont on dispose, et d'ailleurs, même l'expert nous a présenté un nombre, par exemple, de contrôles historiques de 48.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- C'est la cohorte complète. Effectivement, si on prend les patients qui sont avec les critères, ce n'est que 31.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- 31, c'était en 2021. Actuellement, on nous a présenté des résultats sur 41, sur 2023. Un article du *Lancet* est paru également en 2022, qui fait état d'une cohorte de 29 patients traités et de 32 cohortes historiques. C'est assez compliqué de comprendre quels sont les patients traités qui ont cherché à être appariés, avec qui et sur quoi. Sur le rapport de 2021, il y avait 21 inclus avec 12 formes juvéniles qui avaient été appariées. Aujourd'hui, il n'y en a plus que 20. On a perdu une forme juvénile précoce. Il n'y en a plus que 11 qui ont été appariées. En revanche, le nombre de contrôles a augmenté puisqu'on en avait 31, et maintenant, on en a 41. Ceux pour lesquels on en a le plus, c'est sur les formes infantiles tardives, puisqu'on a 22 contrôles supplémentaires, alors que sur les formes juvéniles précoces, on a perdu 1 malade traité et on a gagné 3 contrôles. On en avait 12, on en a 15.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Je vais vous répondre très clairement, parce que le premier problème que vous nous avez dit, c'était monocentrique. J'ai animé le projet européen LEUKOTREAT au moment où on a mis en place l'essai, donc je connais bien l'historique. On s'est dit que ce sont des maladies tellement rares que l'effet centre est très important pour évaluer ces patients.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont tous été inclus à Milan.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- On les a tous inclus à Milan. Le problème de la cohorte aujourd'hui, c'est que vous avez vu que c'est une cohorte de patients, et au moins un des patients a été vu à un moment donné à Milan. Cela permet d'être beaucoup plus homogène dans la façon dont on fait cela. Pourquoi a-t-on changé dans notre critère principal ? Je rappelle que le GMFM a été développé, vous l'avez dit tout à l'heure, pour l'infirmité motrice cérébrale qui, par définition, est une maladie non dégénérative, et qui était faite pour voir le niveau de développement de ces patients. Là, on s'était dit, comme on était en phase de développement de ces patients, on va utiliser le GMFM et on va regarder comment ils dégradent. On s'est rendu compte que le GMFM permettait de voir aussi bien la dégradation que l'amélioration.

Je dis cela parce que, récemment, pour certains autres essais de maladies neurodégénératives, la FDA refuse encore d'utiliser ce critère. C'est-à-dire qu'ils disent : « Oui, mais le GMFM n'a pas été prouvé comme intéressant pour voir la dégradation ». Or, c'est le seul qui est suffisamment fin pour le faire, comme la MFM. Franchement, cela a pris du temps pour que dans les contrôles, on puisse avoir suffisamment de contrôles, dans l'histoire naturelle, où l'on a fait ce GMFM, parce qu'au début, on ne le faisait pas.

C'est pour cela que les cohortes de contrôle changent un peu avec le temps, mais c'était tout l'intérêt de demander, entre 2021 et 2023, que l'on ait un peu plus de données. Les données qui sont dans le *Lancet*, c'est déjà des patients qui sont bien appariés.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Oui, mais le nombre de traités appariés, dans l'article du *Lancet*, par exemple sur les formes infantiles tardives, il n'y en a pas 9, il y en a 8. Cela complique un peu la lecture, parce que selon le document qu'on prend, on n'a pas les mêmes chiffres, sans qu'il y ait vraiment d'explication rationnelle pour s'y retrouver.

La deuxième chose que je voulais dire, mais je crois comprendre maintenant que c'est vous qui êtes à l'origine de cette étude, donc on va avoir la réponse directement, c'est que les contrôles sont dits appariés aux traités sur l'âge et la forme de la maladie. Sur la forme, c'est assez simple à comprendre, puisqu'on a des tableaux par forme. Sur l'âge, honnêtement, ce n'est pas clairement explicité. Qu'appelle-t-on apparié sur l'âge ? C'est quoi la borne d'équivalence d'âge pour un traité et un non-traité ? Puis à quel moment on l'évalue ?

Comme vous le voyez dans le tableau qui est donné dans le rapport, on nous donne des âges au moment de l'administration du traitement à l'étude, tout en bas, puis au moment de l'inclusion et vous voyez qu'on n'a pas les mêmes chiffres, on n'a pas les mêmes âges. De ce fait, je me suis demandé à quel moment sur quel âge avait été fait l'appariement et si cela pouvait avoir un impact sur la comparabilité des groupes pour évaluer justement leur évolution.

D'autant plus que sur les données de 2021, sur le rapport que j'avais, tous les enfants de la cohorte d'histoire naturelle étaient rapportés comme étant symptomatiques, alors qu'actuellement, c'est rapporté dans le tableau en *non available*. On ne connaît pas l'histoire symptomatique de ces enfants contrôles, ce qui m'a semblé tout de même ennuyeux, d'autant plus qu'aujourd'hui, on cherche à avoir des enfants symptomatiques pour la forme juvénile précoce, certes, mais pas pour la forme infantile tardive.

C'est le principal problème que j'ai eu sur un plan de méthode pour évaluer ce dossier, c'est la variabilité des effectifs selon le document fourni, sans qu'on comprenne vraiment pourquoi on perd un enfant, pourquoi on en gagne un autre, et l'appariement qui est très mal rapporté. D'autant plus qu'on voit actuellement qu'il y a à peu près trois témoins par traité pour les formes infantiles tardives, donc on est passé 19 contrôles à 26 entre les deux analyses qui nous ont été présentées, alors qu'on n'a gagné qu'un seul contrôle pour les juvéniles précoces,

tout en ayant perdu un traité, ce qui fait qu'on a un peu plus qu'un enfant traité qui a trouvé, j'imagine, deux témoins, sans que ce soit du tout détaillé.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Je peux tout répondre à votre question ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, bien sûr.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Il faut bien comprendre que l'ajustement ne s'est pas fait avec les patients qu'on a traités en présymptomatique, parce que par définition, on ne sait pas. L'ajustement a été fait en fonction de l'âge qu'avaient les enfants de la famille qui étaient symptomatiques. C'était l'avantage de travailler avec des formes familiales. Vous avez cela dans le rapport qui est très bien détaillé. Cela nous a pris du temps à le faire. C'est-à-dire de faire un appariement entre l'enfant traité, présymptomatique et l'enfant non traité de la même famille avec la même mutation.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais on ne sait pas à quel moment, Madame. Parce qu'il y a des différences que l'on voit sur les âges des deux groupes.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Oui, mais au bout du compte, l'âge à laquelle vous allez faire la greffe, par définition, est antérieure à l'âge auquel l'enfant a développé ses symptômes dans la cohorte contrôle. Vous ne pourrez pas faire un appariement comme vous avez l'habitude de faire. L'appariement, par contre, il a été bien fait, je trouve, parce qu'il a été fait avec le patient qui était symptomatique dans la même famille avec la même mutation. Cela ne veut pas dire que l'enfant qu'on a fait en présymptomatique aurait eu la même maladie, mais l'expérience nous a montré que dans la même famille, on avait la même évolution. Ce sont des biotravaux qui ont été faits. C'est pour cela qu'on a pu faire cela.

L'appariement est fait comme cela. Dans les tableaux, c'est un peu compliqué à mettre, parce qu'il n'y a pas d'âge de diagnostic, parce qu'ils sont présymptomatiques, parce qu'ils n'ont pas de symptômes en tout. C'est pour cela, vous avez *non available*, parce que dans la cohorte d'histoire naturelle, vous n'avez pas d'informations précises, à part ce que nous ont rapporté les parents sur à quel âge ils ont marché, à quel âge ils ont... Cela n'apparaît pas dans ce tableau, mais on a une histoire sur des choses simples qui ne sont pas scorées. Vous ne pouvez pas faire un EMFG tant que vous n'avez pas vu l'enfant, en présymptomatique, le critère primaire n'est pas utilisable.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais comme on va comparer des évolutions, on a bien besoin d'avoir une idée de la comparabilité de ces groupes. Je ne dis pas que c'était faisable, mais pour bien interpréter ce qu'il nous est montré, c'est bien de comprendre à quoi correspond le J0. Le J0 pour les traités est très simple. Le J0 pour les contrôles est moins simple, puisque vous venez de le dire, qu'il a été en partie rétrospectif, d'après ce que je comprends, ou évalué rétrospectivement. On ne sait pas trop comment les scores qui sont comparés après ont été mesurés chez les témoins. Ont-ils été mesurés vraiment chez des enfants qui avaient le même âge ?

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) (CT_AP-395)

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) - (CT_AP-395)

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Vous le voyez bien sur les courbes qu'ils nous ont données, qui sont dans les papiers. Les formes contrôlent, vous n'avez pas de courbe précoce. Par exemple, pour les formes infantiles, on commence à avoir des évaluations, mais ils ont trois ans, alors que leur maladie a débuté avant. Pourquoi ? Parce que vous ne pouvez pas les évaluer tant qu'ils ne sont pas arrivés à l'hôpital. L'évaluation, c'est-à-dire les scores et en particulier le *primary endpoint* et tout ça, vous ne pouvez pas le faire dans vos contrôles.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce qui est pourtant mis dans le tableau, je ne sais pas.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Bien sûr, ils sont bien obligés de mettre quelque chose, mais c'est pour cela que vous avez des *non-available*, c'est-à-dire qu'on n'a pas le statut symptomatique de la maladie à l'inclusion, parce que ce n'est pas adapté. C'est inhérent à la maladie. Et la seule façon dont ils ont pu s'en sortir, à mon avis, dans la critique du papier c'est ressorti, c'est que beaucoup de ces patients qui sont dans la cohorte contrôle, j'espère que vous l'avez bien compris, la cohorte contrôle, ce sont des enfants symptomatiques de la même maladie, dans presque les trois quarts des cas. C'est pour ça qu'on a pu faire cet appariement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais je pensais que les formes infantiles tardives ne devaient pas avoir de manifestations cliniques.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Non, les enfants traités sont asymptomatiques, mais ils avaient un frère ou une sœur qui était symptomatique, et c'est ces symptomatiques qui font partie de l'histoire naturelle. Donc cela veut dire qu'on apparie des groupes qui sont appariaables, sinon vous ne pouvez pas les appairer dans cette maladie, puisque vous traitez en présymptomatique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, le temps passe. Je comprends que c'est extrêmement important, c'est vrai. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne voulais pas insister plus que ça. C'était juste pour dire qu'on a des cohortes contrôles qui sont peut-être celles qui sont faisables, mais qui ne contrôlent pas, justement, pour les juvéniles précoces, le fait d'avoir des symptômes certes, mais pour les infantiles tardives, le fait de ne pas avoir de manifestation clinique, puisque c'est un moment différent de l'évolution de la maladie.

La deuxième chose, c'est que parmi les traités, quand bien même l'effet est majeur sur les formes infantiles tardives, il est un peu plus modéré sur les juvéniles précoces. Comme vous le voyez sur les différences, ce qui m'a frappé, c'est l'écart type de ces mesures qui sont rapportées plus importantes dans les formes juvéniles précoces qu'infantiles tardives. Mais tout de même sur les formes infantiles tardives parmi les traités, l'écart type est beaucoup plus important que l'écart type des enfants dans la forme non traitée. Je me suis demandé si cela correspondait à des degrés de réponse au traitement qui différaient parmi les traités, et c'était ma dernière question.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) (CT_AP-395)

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) - (CT_AP-395)

Juste un petit commentaire sur le fait qu'il s'agit d'un troisième renouvellement d'accès précoce, qu'on attend des données nouvelles. Pour ma part, je trouve que c'est un peu dommage de ne pas avoir cherché à inclure des contrôles, même en dehors de Milan, dans la mesure où, même si vous insistez sur le fait qu'il y a un effet centre, je pense qu'il y a suffisamment d'enfants en trois ans qui ont reçu ce traitement pour lesquels, en dehors de la France, on aurait pu avoir des données de vraie vie, à la fois chez les traités comme chez les contrôles.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- On a les données de l'histoire naturelle, elle est faite par d'autres équipes. Elles ont d'ailleurs été publiées et elles sont absolument semblables à celles-là.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Avec une tentative de contrôle des différences de ces enfants à des fins de comparaison.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Justement, le problème, c'était que la comparaison, il faut inclure des patients qui sont de la même famille, c'est-à-dire essayer d'avoir des phénotypes et des génotypes qui sont le plus proche dans votre contrôle par rapport à votre traité. C'est l'avantage d'être un monocentrique avec des gens qui travaillent avec les mêmes familles. C'est ce qu'on est en train de réunir maintenant au niveau européen, au moins, et c'est sûr qu'on va y arriver.

Pour l'écart type, pour nous, ces écarts types existent toujours parce que ce n'est pas seulement l'effet du médicament que vous voyez. C'est aussi l'effet de plein de choses qui prennent en charge les enfants, qui fait qu'on a toujours des écarts types qui sont toujours un peu plus importants que vous avez dans d'autres maladies et vous allez regarder des phénomènes chiffrés, comme un examen biologique par exemple.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'avait surpris, c'est que la variabilité du critère est identique dans la forme naturelle et chez les traités pour les formes juvéniles précoces, alors que pour les formes infantiles tardives, la variabilité de la mesure de ce critère, de ce score est beaucoup plus importante, elle rejoint celle des formes juvéniles précoces. Alors qu'il est bien dit d'ailleurs dans le document qu'habituellement, la variabilité est plus importante chez les formes juvéniles précoces, alors que là, on a l'impression que chez les traités, elles sont identiques.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Vous avez dans les formes juvéniles précoces, vous aviez des enfants qui sont inclus dedans, qui étaient symptomatiques. Du coup, vous avez une variabilité parce que vous aviez des enfants qui étaient symptomatiques qui n'ont pas eu la même évolution que des enfants qui étaient complètement asymptomatiques.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je parle des infantiles tardives, mais ce n'est pas grave.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Les infantiles tardives, ce que vous avez sur le tableau d'en haut, pour moi, en standard déviation, pour une maladie comme cela et pour le MFG, en général, c'est ce qu'on observe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vous coupe la parole à toutes les deux, même si c'est très intéressant, pour voir s'il y a des questions au niveau de la CT ou des commentaires. Elisabeth.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Merci beaucoup. Je voulais savoir quel était le type de tumeur maligne dont pouvaient être atteints ces enfants.

M^{me} BOESPFLUG-TANGUY.- Ce qui a été décrit pour les ALD, qui était différent des patients qui ont été décrits avec des vecteurs autres que les rétrovirus utilisés là, c'étaient des syndromes myélodysplasiques, et surtout dans la lignée mégacaryocytaire, qui ont été décrits. Parfois c'étaient des blasts, mais trois sur cinq, c'était de la lignée mégacaryocytaire, et on s'est rendu compte que c'étaient des enfants qui avaient été un peu tard pour corriger leur plaquette, comme s'il y avait quelque chose qui avait favorisé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres commentaires ou questions ? Merci Odile pour ta présentation. C'était complexe. C'était difficile de suivre tout, en tout cas à mon niveau. On te remercie pour les éléments de discussion avec Sylvie. Bonne journée, au revoir.

(Pr Odile Boespflug-Tanguy quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avoue que j'ai eu du mal à tout suivre. La présentation a été compliquée. Avez-vous d'autres éléments de discussion ?

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tu n'as pas été le seul à décrocher.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi c'est le troisième renouvellement ? Il n'y a toujours pas de prix fixé, c'est pour ça ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Toute la question est de savoir si on admet ou pas que l'allogreffe pour les juvéniles précoces est un comparateur ou pas, c'est la première chose. J'ai entendu tout de même qu'ils ne faisaient plus de greffe actuellement. Il y a une raison qui est tout à fait claire. Le second point qu'il faut discuter, c'est de savoir si nous étendons effectivement le remboursement aux formes juvéniles précoces.

D'ailleurs dans d'autres pays, en particulier en Angleterre, le NICE a demandé d'essayer de mieux catégoriser les patients en plusieurs sous-groupes de manière à pouvoir identifier les facteurs qui permettraient de mieux connaître les patients qu'il faut traiter. Il me semble qu'il

est pertinent de l'étendre aux formes juvéniles précoces peu symptomatiques, comme elle l'a dit, ou juste au moment où il commence à y avoir des troubles de la marche.

Après la valorisation, il est clair qu'il y a même dans les formes infantiles tardives, comme le disait Sylvie, une hétérogénéité de réponses pour laquelle aujourd'hui les critères qui font que les uns vont répondre, ils sont tous asymptomatiques. Mais probablement qu'il y a des facteurs qui font que même dans la symptomatique, certains ont des éléments de risque plus élevés, puisqu'il y a des cas qui répondent mieux que d'autres. Je ne vois pas comment aujourd'hui on peut arriver à donner, comme on a donné dans la mucoviscidose une ASMR II, par exemple, parce que les choses ne sont pas encore complètement claires.

Pour moi, l'allogreffe n'est pas un comparateur. Ensuite il me semble qu'il faut étendre aux formes juvéniles précoces qui sont paucisymptomatiques. Enfin, je ne vois pas comment on peut répondre à une ASMR II. Quant au fait de savoir si on étend les formes juvéniles, à mon avis, c'est une ASMR IV. Je ne sais pas comment vous voyez les choses.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui me gênait, c'était le fait que sur le dossier des formes juvéniles précoces, par rapport à la dernière fois, il n'y a quasiment rien. C'était juste le bémol que je voulais ajouter par rapport à ce que tu viens de dire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, avec l'argument que je partage avec Michel, que si on veut un suivi en vie réelle, il faut qu'on se donne les moyens de l'avoir pour les formes juvéniles précoces. C'est un peu prendre le problème de l'envers, je suis d'accord.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a une dernière chose que je ne comprends pas tout de même, c'est que cela fait trois ans. Il doit y avoir un problème de blocage vis-à-vis d'une négociation que je qualifierais d'économique. Je ne comprends pas, parce que le remboursement, on l'a accordé avec une ASMR III. Dire que nous sommes à l'origine de blocage...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas nous.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe, je ne sais pas ce que tu en penses, mais par rapport à la mucoviscidose où on a donné une ASMR II, on est tout de même un peu plus dans l'incertitude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, je partage Michel.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bien entendu, je ne connais pas du tout ces pathologies, mais quand j'entends l'experte, on a vraiment l'impression qu'on est face à une

innovation de rupture, avec une stabilisation de patients qui semblent se confirmer avec le recul sur le plan à la fois moteur et cognitif, pour une maladie qui, sinon, entraîne inéluctablement un déclin cognitif et moteur. Cela me semble tout de même pouvoir justifier d'une ASMR II. Je comprends mal les réserves de Michel, confronté à ce que nous a dit l'experte.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Alors, tu as raison, et en particulier quand on regarde, je crois que c'est ce qui est le plus intéressant, les courbes de l'évolution du score comparé aux courbes d'évolution du score chez les contrôles, avec tous les éléments d'incertitude sur les appariements. Ce que je voulais dire dans ma discussion, c'est qu'on n'a tout de même pas une identification aussi claire des facteurs qui font que les enfants vont répondre ou pas répondre. Puisqu'on voit que même pour les enfants traités précocement on a des évolutions qui sont défavorables.

Je reconnais à l'évidence qu'un certain nombre de ces enfants sont clairement modifiés et nettement améliorés. Cela me rappelle un peu d'autres maladies génétiques dans lesquelles on a eu des traitements à proposer, des traitements de thérapie génique dans lesquelles on n'est pas obligatoirement allé à une ASMR II. Effectivement, c'est ouvert à votre discussion. Il me semble que les éléments scientifiques sous-jacents à cela sont un peu moins clairs que dans ces pathologies.

Maintenant, je reconnais qu'il y a une différence fondamentale entre l'absence de traitement et le traitement chez les asymptomatiques et certains d'entre eux, c'est clair. Hugues, je reconnais volontiers, je pense qu'on peut discuter entre le II et le III. C'est laissé à nos appréciations respectives, étant donné également des données auxquelles nous avons à faire dans une maladie qui est rare et qui est épouvantable. On est bien d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis obligé d'interrompre la discussion. On a vraiment beaucoup trop débordé. Je propose qu'on passe au vote. On va avoir à voter sur le droit commun et sur le renouvellement d'AP, sur le droit commun dans les deux cadres. La revendication du laboratoire est indiquée ici par la cheffe de projet. Alors, tu as mis asymptomatique, mais il faut peut-être plutôt mettre infantile tardive et juvénile précoce.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, ça peut être comme cela. En fait, il y a infantile tardive et juvénile précoce, asymptomatique, ce sont ceux pour lesquels ils ont déjà une ASMR III et il y avait juvénile précoce, effectivement, symptomatique par la suite. Je vais préciser.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- « Qui ont conservé la capacité de marche indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif », je crois que c'est ce qu'il faut mettre, même si ce n'est pas évident pour tout le monde sur le plan de la maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Le terme de paucisymptomatique te va, Michel ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, si vous voulez.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) (CT_AP-395)

Examen - Post-AMM - Renouvellement - LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène autotemcel) - (CT_AP-395)

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est la revendication du laboratoire que la cheffe de projet vient de corriger. Pour mémoire, ce qu'on avait mis auparavant, c'était important, III pour la première catégorie, et on avait mis un SMRI pour la deuxième catégorie, pour les juvéniles précoces paucisymptomatique, comme c'est mis entre parenthèses.

Je vous propose de revoter là-dessus et pour essayer de gagner un peu de temps, je vous propose de voter aussi le renouvellement d'accès précoce. Cela veut dire que chacun va faire trois votes, y compris l'ISP, pour infantile tardive et juvénile précoce asymptomatique ensuite juvénile précoce paucisymptomatique, ensuite renouvellement ou pas de l'accès précoce qui reste dans le même cadre. C'est un vote un peu lourd et compliqué, mais Stéphanie va sûrement gérer cela.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Excusez-moi, j'avais juste une précision. Le renouvellement d'AP, par contre, pour le laboratoire, c'était bien dans le périmètre qui avait été validé initialement par la CT, uniquement dans le premier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ce que j'ai dit. Très raison.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Concernant l'ISP, 16 voix contre, 3 voix pour. Pour le premier SMR, 19 voix pour important, 18 voix pour une ASMR de niveau III et 1 voix pour un niveau II. Pour le deuxième SMR, 19 voix pour important, pour l'ASMR, 12 voix pour un niveau IV, 7 voix pour un niveau III. Et 19 voix pour le renouvellement d'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est important III, important IV et renouvellement. OK.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

l'épar du provi, 5

la moyenne des moindres carrés, 5

Rebird, 15

symptomatique, 15

tenumafi, 13

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Renouveaulement - LIBMELDY 2-10 x 10 6
cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène
autotemcel) (CT_AP-395)

Examen - Post-AMM - Renouveaulement - LIBMELDY 2-10 x 10 6
cellules/ml (leucodystrophie métachromatique (LDM)) (atidarsagène
autotemcel) - (CT_AP-395)