



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer les personnes pour l'audition.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Cécile Sourdon, Pascale Vincendon, Caroline Sevin, Jean-Hugues Dalle rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs-dames de Orchard Therapeutics. Merci de votre disponibilité. Nous allons revoir ensemble LIBMELDY qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation, ensuite dix minutes d'échanges avec la commission.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire Orchard Therapeutics concernant l'audition pour une inscription aux Collectivités de la spécialité LIBMELDY en dispersion pour perfusion.

Un rappel du contexte : il s'agit de la seconde demande d'inscription, puisque vous aviez déjà rendu un premier avis en 2021, qui s'est suivi d'une absence d'inscription au JO à ce jour. L'indication de LIBMELDY est la suivante, il 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 populations : chez les enfants atteints de la forme infantile tardive, dont les symptômes se manifestent avant 30 mois, ou juvénile précoce se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus, sans manifestation clinique de la maladie ou dans une seconde sous-population des enfants atteints de la forme juvénile précoce présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.

Un bref rappel des conclusions des évaluations 2021 et 2024. En 2021, vous aviez séparé le périmètre de remboursement suffisant au regard des deux sous-populations définies, à savoir pour la première sous-population de patients asymptomatiques, vous avez octroyé un SMR important, une ASMR III et vous n'aviez pas octroyé d'intérêt de santé publique. Concernant la deuxième sous-population de formes juvéniles précoces correspondant aux patients symptomatiques, vous aviez rendu un SMR insuffisant, justifiant d'une prise en charge par la solidarité nationale dans ce périmètre.

Lorsque vous avez revu ce dossier récemment en septembre avec notamment des données à plus long terme, et notamment un suivi à 4 ans supplémentaires de l'étude pivotale, vous avez maintenu le vote en termes de SMR et ASMR dans le périmètre de patients asymptomatiques. Par contre, vous avez élargi le périmètre de SMR suffisant dans la deuxième sous-population symptomatique en lui octroyant un SMR important et une ASMR IV.

Aujourd'hui, l'audition du laboratoire va porter uniquement sur la première sous-population et précisément le niveau d'ASMR III qui a été octroyé. Je vous ai rappelé le libellé de l'ASMR

octroyé, qui reposait principalement sur les résultats d'une étude de phase I/II monocentrique, montrant l'efficacité de LIBMELDY sur le score moteur GMFM total à 2 ans, qui était le co-critère de jugement principal par rapport à une cohorte d'histoire naturelle appariée de 41 patients avec une quantité d'effets considérés comme cliniquement pertinente. Les résultats étaient les suivants : chez les enfants asymptomatiques, sous-groupes exploratoires, une différence de 65 % chez ceux atteints de la forme infantile tardive, 9 enfants, et 46 % chez ceux atteints de la forme juvénile précoce, 4 enfants. Chez les enfants symptomatiques, sous-groupes exploratoires également, atteints de la forme juvénile précoce, 7 enfants, une différence moindre de 20,1 %.

Il y avait également une augmentation observée de l'activité ARSA à 2 ans par rapport à l'inclusion. C'était le second co-critère de jugement principal de l'étude initiale, avec une activité multipliée par 8,6 chez les enfants atteints de la forme infantile tardive et par 7,3 chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce. L'absence de détérioration observée en termes de fonctions cognitives sur l'échelle de QI était un critère de jugement secondaire exploratoire de l'étude, à l'issue du suivi, pour 6 sur 9 et 7 sur 9 enfants atteints de la forme infantile tardive, respectivement sur le score de performance et verbal, et pour 6 sur 11 enfants atteints de la forme juvénile précoce, respectivement sur ces deux scores.

Étant donné le besoin médical non couvert dans ces populations, mais prenant en compte toutefois de nombreuses incertitudes, portant tout particulièrement sur les limites méthodologiques associées à l'étude : une étude monocentrique avec de faibles effectifs, des analyses en sous-groupes exploratoires, un appariement non exact sur deux seules caractéristiques des patients associées à des différences sur les caractéristiques à l'inclusion par rapport à la cohorte historique, pouvant induire un biais dans l'estimation de la quantité d'effets réels du traitement, en particulier dans chacune des sous-populations concernées. Les limites sur le maintien de l'efficacité à long terme, au regard du recul maximal de traitement limité à ce jour, un suivi médian de 9,5 ans chez les enfants atteints de la forme infantile tardive et 7,5 ans chez ceux atteints de la forme juvénile précoce pour un effectif limité de patients. Sur la tolérance au long cours, notamment au regard du risque important potentiel identifié au PGR, sur la malignité associée à l'oncogenèse et les signaux relatifs à l'immunisation. Et enfin au regard de l'absence de données robustes sur la qualité de vie pour les patients et les aidants.

Je laisse la parole au laboratoire.

Mme SOURDON. - Merci pour ce contexte. Bonjour Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames, Messieurs les membres de la commission. Nous vous remercions tout d'abord pour le temps que vous nous accordez pour cette audition.

Je suis la Directrice Générale d'Orchard France. Je suis accompagnée dans cette salle de Pascale Vincendon, qui est la Directrice médicale France. Nous avons deux experts académiques, le Docteur Caroline Sevin, qui est neuropédiatre à l'hôpital Kremlin-Bicêtre, et le Professeur Jean-Hugues Dalle, hémato-pédiatre à l'hôpital Robert-Debré.

Aujourd'hui, nous nous rencontrons dans le contexte, et vous l'avez souligné, du dossier de LIBMELDY, qui est une thérapie génique innovante et qui représente une innovation de

rupture dans l'indication des formes infantiles tardives et juvéniles précoces asymptomatiques de la leucodystrophie métachromatique. Cette innovation de rupture relèverait d'une amélioration du service médical rendu II.

Je vais laisser la parole aux experts qui sont aux côtés des patients tout au long de la prise en charge et qui vont nous partager leurs expériences.

M^{me} SEVIN.- Bonjour, je vais me présenter rapidement. Je suis praticien hospitalier en neuropédiatrie à l'hôpital Kremlin-Bicêtre et coordinatrice nationale du centre de référence maladies rares des leucodystrophies. Nous avons dans notre centre une file active d'environ une quarantaine de patients atteints de leucodystrophie métachromatique. Nous développons aussi des essais cliniques et de la recherche clinique dans cette pathologie.

Je suis également impliquée dans des initiatives menées au niveau européen, en particulier au sein de l'ERN, *Rare neurological disorders*, où je suis co-leader de la rédaction qui est actuellement en cours pour un protocole de recommandation européenne pour la leucodystrophie métachromatique. J'ai également une autre mission qui est d'être dans le consortium *MLD-i*, créé par nos collègues Hollandais, au sein duquel on a déjà mis en place un registre pour les patients atteints de leucodystrophie métachromatique.

La leucodystrophie métachromatique est une des leucodystrophies les plus fréquentes après l'adrénoleucodystrophie. C'est une maladie de surcharge lysosomale, liée au déficit de l'enzyme arylsulfatase A, qui dégrade des glycolipides qui sont les sulfatides. L'accumulation de ces sulfatides du fait du défaut enzymatique entraîne une démyélinisation, une dégénérescence neuronale et une neuro-inflammation qui conduisent à cette maladie neurodégénérative sévère et létale.

Les premiers symptômes peuvent survenir de la petite enfance à l'âge adulte, mais nous allons nous concentrer pour cette présentation sur les formes dites précoces de la maladie, notamment la forme infantile tardive avec des symptômes qui commencent avant l'âge de 30 mois et la forme juvénile précoce avec les premiers symptômes entre 30 mois et 6 ans.

Ces deux formes précoces font globalement une évolution qui est à peu près la même avec une phase initiale de développement normal, puis un ralentissement, une stagnation des acquisitions motrices et cognitives et par la suite une dégradation extrêmement rapide des fonctions motrices et/ou cognitives, conduisant en quelques semaines à quelques mois à un état grabataire avec des enfants qui ont perdu toute capacité motrice et cognitive avec des convulsions, des déformations squelettiques, des crises d'épilepsie et un décès prématuré.

Dans la forme juvénile précoce, la phase de plateau est un peu plus longue et la survie plus prolongée que dans les formes infantiles tardives, mais dans un état de handicap sévère.

Sur ce graphe, vous voyez en ordonnée, je le signale parce qu'on va en reparler par la suite, ce score GMFC-MLD qui est un score purement moteur qui va de 0 (normal) à 6 (avec une perte de la tenue de tête). On voit évidemment la rapidité du déclin, la sévérité neurologique et l'impact sur la qualité de vie de ces maladies quand on regarde la courbe de ces scores.

M. DALLE.- Bonjour, je suis chef de service des maladies hémato-immuno-pédiatriques à l'hôpital Robert-Debré. Depuis maintenant presque 20 ans, je dirige le programme de greffe de cellules souches hématopoïétiques et plus récemment de thérapie génique. Pour avoir cette activité, nous avons des accréditations européennes, des autorisations délivrées par l'Agence régionale de santé. Nous avons développé une expertise dans les transplantations allogéniques, mais aussi autologues et de thérapie génique dans les leucodystrophies. Nous avons participé au développement clinique d'un produit de thérapie génique dans l'adrénoleucodystrophie. Nous allons développer prochainement la thérapie génique dans les hémoglobinopathies et nous sommes un centre expert depuis maintenant plusieurs années pour l'administration de cette thérapie génique LIBMELDY, dans la leucodystrophie métachromatique.

Ce qui est très particulier dans cette thérapie génique, c'est que nous utilisons des cellules souches hématopoïétiques autologues permettant ainsi de s'affranchir complètement de toutes réactions dysimmunitaires liées à l'utilisation de cellules allogéniques. Ces cellules souches autologues ont pour capacité un auto-renouvellement permanent tout au long de la vie. Cela doit permettre un maintien de l'expression du gène d'intérêt, ici le gène de l'ARSA, qui va avoir été introduit dans la cellule par une technique mise au point par le laboratoire. Cette technique consiste à utiliser un vecteur lentiviral qui contient le gène d'intérêt de l'ARSA qui est associé à un *enhancer* promoteur d'origine humaine. C'est ce qui fait la singularité de ceux qu'on suit, puisque c'est un promoteur de la PGK humaine, qui n'est pas un promoteur viral et qui est dépourvu d'activités exacerbées qui pourraient mener à des événements oncogéniques.

L'avantage de cette thérapie, à base de cellules souches autologues, va être d'obtenir une expression de l'ARSA, l'enzyme d'intérêt, à des taux supra-physiologiques et ce de façon très prolongée. Vous voyez sur cette courbe, vous avez la médiane figurée par la ligne horizontale pointillée et des taux obtenus chez les enfants dont on voit qu'ils se maintiennent de façon supra-physiologique. Ce qui est très intéressant pour nous, cliniciens, c'est l'absence d'événements indésirables reliés à LIBMELDY, singulièrement d'événements de type oncogénèse chez plus de 50 patients traités à ce jour.

M^{me} SEVIN.- Je reprends la parole pour vous présenter les résultats de ce programme de développement dont vous voyez ici le résumé. Ce programme a été réalisé dans un centre unique à Milan, mais les patients inclus venaient du monde entier, comme vous pouvez le voir en bas de la diapositive. Ils ont été évalués exactement de la même manière, qu'ils soient traités ou non traités, ce qui constitue à mon avis un point fort majeur de cette étude.

Ce programme s'appuie sur une série de données de patients non traités, qui est l'histoire naturelle, une quarantaine de patients, et un total de 39 patients traités dans deux essais cliniques : l'étude pivot et l'étude Cryo, ainsi que des enfants qui ont été traités dans un programme d'accès étendu une fois que les inclusions étaient terminées.

Ce programme a duré dix ans, ce qui fait un nombre d'inclusions d'environ trois à quatre patients par an, témoignant de la difficulté d'inclure ces enfants et de trouver des enfants remplissant les critères de traitement. En France, depuis que nous pouvons traiter des

patients, on traite environ un à deux patients par an, ce qui est relativement corrélé à ces données.

Les quatre diapositives suivantes vont vous rappeler les résultats positifs qui ont été obtenus dans l'étude pivot chez des patients atteints de forme infantile tardive et juvénile précoce à un stade présymptomatique. Ces résultats que vous connaissez, mais je vous les rappelle, montrent clairement une préservation des fonctions motrices que l'on peut voir sur des graphes de gauche qui représentent le GMFM qui est un score purement moteur. On voit une préservation très significative de ces scores moteurs chez les enfants qui ont reçu le traitement qui sont en bleu, versus les enfants qui n'ont pas reçu le traitement qui sont en vert, à deux ans après le traitement, ce qui était le critère principal d'évaluation, mais également trois ans après le traitement et surtout sur du beaucoup plus long terme, on voit ce maintien des performances motrices.

De manière très intéressante, on voit sur le graphe qui est en bas à gauche la survie sans perte de locomotion indépendante, c'est-à-dire que ce sont des patients qui sont capables de marcher avec ou sans aide. On voit que chez les patients traités, tous les patients, sauf un, avaient maintenu cette possibilité de marcher tout au long de l'étude, alors que les patients non traités avaient une perte très rapide, comme je vous l'ai dit tout à l'heure, des fonctions motrices ou étaient décédés. C'est en soi un critère de qualité de vie majeur que de garder la possibilité de marcher, parce que quand on marche on tient assis, on tient la tête, etc.

Autre résultat très important qu'on voit sur le graphe en bas à droite, c'est le maintien des performances cognitives chez les enfants traités qui suivent à peu près des courbes de développement cognitif normal, alors que les enfants non traités ont une perte très rapide de ces capacités cognitives.

Il est évidemment intéressant et important, dans ces formes infantiles tardives où le phénotype est en général relativement homogène, en particulier au sein des familles, de pouvoir comparer dans les familles les enfants qui n'avaient pas reçu de traitement, qui étaient atteints, et ceux qui étaient traités. La cohorte historique qui était utilisée pour cette étude comprenait les frères et sœurs des enfants traités par LIBMELDY dans l'étude pivot. On peut voir sur cette diapositive que quand les fratries existent, clairement, les enfants qui ont reçu le traitement, qui sont toujours en bleu, ont un maintien de leur capacité motrice largement supérieure et significativement meilleure que les enfants, frères ou sœurs non traités, qui suivent la cohorte d'histoire naturelle comme c'était attendu.

Maintenant, si on s'intéresse aux enfants qui avaient des formes juvéniles précoces, traités à un stade présymptomatique, sur cette diapositive qui représente exactement les mêmes données, je ne vais pas les redétailler, mais globalement, on observe une préservation des fonctions motrices à deux ans, trois ans et sur le long terme, très significative ; la survie sans perte de locomotion indépendante chez tous les patients, sauf un, alors que les patients non traités ont une perte de cette locomotion certes moins rapide que dans les formes infantiles tardives, mais clairement significativement différentes ; et toujours le maintien des performances cognitives chez ces enfants traités.

Pour les fratries, même discours que pour les formes infantiles tardives : quand il y a un frère ou une sœur non traitée qui peut être évaluée, clairement, le maintien des performances motrices est significativement meilleur chez l'enfant qui a reçu le traitement.

Pour compléter cette étude pivot, vous avez représenté l'évolution des fonctions motrices par le score GMFM en fonction de la forme infantile tardive ou juvénile précoce dans les deux autres études, c'est-à-dire l'étude Cryo et l'étude d'accès précoce pour lesquelles, comme vous pouvez le voir, chez tous les patients globalement, les capacités motrices suivent pour la majorité des patients les capacités motrices normales qui sont présentées en gris.

M. DALLE.- Évidemment, on est séduit par ces résultats en termes d'efficacité, mais le greffeur que je suis s'intéresse aussi à la sécurité de ce traitement parce que c'est dramatique lorsqu'il peut y avoir des événements. Vous voyez ici qu'aucun événement indésirable lié à LIBMELDY n'a été rapporté par les investigateurs de ces différentes études. Il y a eu des rapports, mais sans signification, d'un titre faible d'anticorps. Nous avons des événements indésirables liés au conditionnement **inaudible 1.43.14 audio 4**, mais rien d'autre, de la toxicité aiguë qui se résout très rapidement.

Comme je l'ai dit tout à l'heure, aucun événement indésirable de type oncogénèse, cancer, aucune tumeur maligne, aucune expansion clonale, n'a été retrouvée chez ces enfants et ce, depuis 2010. Certains suivis vont jusqu'à neuf ans ou un peu plus, avec un premier enfant traité il y a plus de 14 ans. Aucun événement et aucun décès n'ont été considérés comme étant liés à LIBMELDY. Trois enfants sont décédés : deux qui ne seraient plus traités à l'heure actuelle, car ils étaient aussi symptomatiques et leur maladie a continué à progresser, et un patient a présenté un infarctus cérébral a priori non lié à sa maladie de base.

M^{me} SOURDON.- Pour conclure, sur la base des éléments que nous avons présentés aujourd'hui, on voit bien que LIBMELDY apporte un bénéfice clinique majeur dans ces populations à forme asymptomatique, avec une survie globale sans perte de la locomotion, sans atteinte des fonctions cognitives, tout cela démontré par rapport à une cohorte d'histoire naturelle, et cette efficacité était confirmée par l'analyse réalisée sur les fratries avec un recul de 11 ans.

LIBMELDY change la vie des patients et de leur entourage, c'est un espoir immense pour eux aujourd'hui de pouvoir en bénéficier. On voit bien aussi avec ces critères de qualité de vie, puisqu'il y a également une très bonne tolérance à long terme qui a été démontrée avec aucun signal de malignité rapporté depuis aujourd'hui plus de 14 ans.

D'après ces résultats, cela justifie à nos yeux une amélioration du service médical rendu de niveau II. C'est également en ligne avec les récentes évaluations que vous avez pu faire. Je vous remercie pour votre attention et je laisse la place à la discussion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. La discussion se situe entre les niveaux II et III. Pour préciser le niveau II, c'est-à-dire assez proche de la guérison, je voudrais revenir sur la diapositive où l'on voit un certain nombre de patients qui s'améliorent en haut à droite

ensuite, certains qui se détériorent. Il n'y a pas de discussion sur le fait qu'il y ait une différence par rapport à l'histoire naturelle de la maladie. Mais ce que je voudrais savoir, c'est sur les 1, 2, 3, 4, 5, voire 6 patients, car on est sur des petits nombres, je crois 8, quelles sont les proportions de sujets chez qui les améliorations se maintiennent ou se détériorent secondairement ou persistent tout au long du suivi jusqu'à ce jour.

M^{me} VINCENDON.- Je vais vous donner un premier élément de réponse. Concernant le graphe qui est montré, il faut noter que pour les performances cognitives, celui-ci inclut aussi des patients paucisymptomatiques qui répondent différemment aux traitements et qui ne sont pas le sujet de cette discussion. Si on se réfère uniquement au graphe du haut, qui représente la force motrice, seuls les patients présymptomatiques y figurent. Un patient se dégrade par rapport à l'ensemble de la cohorte des huit patients présentés. Cela donne la proportion pour ces infantiles tardifs. On peut faire la même analyse sur les juvéniles précoces.

D'une manière plus large, sur l'ensemble de toutes les cohortes traitées, non seulement cette équipe pivot, mais les autres études, nous avons également fait une analyse de répondeurs complets, de répondeurs partiels et de non-répondeurs. Les non-répondeurs qui ont évolué de la même manière que l'histoire naturelle sont au nombre de quatre et ne seraient plus traités puisque le protocole ayant duré assez longtemps. Les critères d'inclusion se sont durcis en fonction de l'expérience justement de ces patients non-répondeurs. Les non-répondeurs complets ne seraient actuellement plus dans l'indication.

Pour les répondeurs partiels, nous avons effectivement quelques patients qui, en fonction de débuts d'atteintes neurologiques non symptomatiques en termes cliniques à l'inclusion, mais peut-être visibles, évoluent un peu sous traitement. Le Docteur Sevin pourra vous parler plus des analyses neurologiques. C'est essentiellement le cas dans des populations de patients paucisymptomatiques, l'histoire des patients traités étant néanmoins extrêmement plus favorable que l'histoire des patients non traités.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Merci. D'abord, je voulais saluer Caroline. Je voulais savoir si on pouvait suivre le taux de l'enzyme et s'il y avait une baisse dans le temps, s'il y avait une corrélation entre ce taux et l'évolution clinique pour ceux qui, éventuellement, se détériorent. La deuxième question est : qu'en est-il des performances cognitives, en particulier leur scolarité ?

M^{me} SEVIN.- Je vais répondre à la première question. Il a été montré, que ce soit dans le sang ou dans le liquide céphalorachidien, une persistance des taux d'activité de l'enzyme. Dans le sang, ces taux sont plutôt au-dessus des normes, voire ce qu'on appelle supra-physiologiques. Dans le liquide céphalorachidien, les taux sont dans les normes de cette activité.

Quant à la corrélation entre le taux et la clinique, je ne suis pas persuadée qu'il y en ait une vraie... Intuitivement, on peut se dire que plus il y a d'enzymes, plus cela va être efficace. Il en faut probablement au moins au début un peu plus que des taux normaux, puisque par exemple, on sait que la greffe conventionnelle, qui a établi des taux normaux d'enzymes et non des taux supra-physiologiques, n'a pas d'effet dans les formes infantiles tardives, et un

effet très modéré et moins important dans les formes juvéniles précoces. Il y a probablement tout de même une corrélation entre le taux et le succès du traitement.

Dans notre pratique quotidienne, pour les enfants que nous avons traités en France, nous mesurons l'activité régulièrement. Nous avons des enfants qui ont des taux un peu au-dessus de la moyenne et qui évoluent très bien, d'autres qui ont des taux très au-dessus de la moyenne qui évoluent aussi bien. Je n'ai pas l'impression, dans la vraie vie, indépendamment des statistiques, qu'il y ait une réelle corrélation.

Pour la deuxième question concernant la scolarité, là encore, on peut considérer que ces enfants, s'ils ont un succès de la thérapie génique, sont des enfants qui ont une scolarité normale. Ceux qui sont en âge d'être scolarisés le sont tout à fait normalement. Je vous ai dit tout à l'heure qu'il y a des enfants qui ont de petites difficultés à la marche mais qui peuvent marcher sans avoir besoin d'autre chose. Ils peuvent avoir besoin éventuellement d'une petite aide, mais au niveau cognitif pur, ils sont vraiment préservés de manière satisfaisante. Bien sûr, le recul du temps le dira, mais pour le moment, c'est très positif.

Évidemment, pour certains autres enfants, c'est un peu en dessous, comme on a pu le montrer sur les graphes, mais globalement, cela permet une scolarité tout à fait satisfaisante pour ceux qui sont considérés comme des succès.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT. - Je voudrais poser une question à Jean-Hugues Dalle. Tu nous as plutôt rassurés en disant que cette thérapie génique utilisait des cellules souches, mais il y a quelques réticences lorsqu'on entend parler d'un lentivirus, avec ce qui a été publié récemment dans le *New England* pour une autre forme d'adrénoleucodystrophie. Est-on absolument certain que ceci puisse expliquer l'absence d'oncogenèse tardive, une chose que vous avez pour l'instant constatée ? D'autre part, quel est le rôle du busulfan dans la prédisposition à une oncogenèse tardive ? On voudrait être complètement rassurés sur cet aspect.

M. DALLE. - Bonjour Jean-Christophe, merci de ces questions. S'agissant de la sécurité absolue, la thérapie génique est une technique finalement encore assez récente. Comme l'a dit Caroline Sevin concernant l'efficacité, nous avons maintenant jusqu'à 14 ans de recul avec cette thérapie génique qui nous semble tout à fait rassurante. Il n'y a eu aucun élément inquiétant.

Probablement, on peut avoir l'élément oncogénétique, c'est-à-dire avoir le syndrome myélodysplasique ou la leucémie aiguë myéloïde, comme cela a été rapporté effectivement dans un numéro récent du *New England*, mais dans une autre thérapie génique. Ou on peut avant cela s'intéresser à la mutagenèse insertionnelle qui permet de détecter des sites d'insertion plus fréquents, au-delà de 2, 3, 4 %, c'est-à-dire qu'on a l'impression que ce n'est plus une insertion aléatoire, mais c'est une insertion préférentielle et préférentielle à côté de sites de proto-oncogènes. Cette chose n'a pas été vue avec la thérapie génique ici pour la leucodystrophie métachromatique.

Pour l'autre question, le rôle du busulfan, c'est extrêmement difficile d'y répondre. Sur le papier, ce busulfan peut probablement, comme n'importe quelle chimiothérapie et singulièrement comme n'importe quel agent alkylant, induire des proliférations clonales. Si on se rapporte à ce qui se passe dans d'autres maladies, notamment les hémoglobinopathies, on a l'impression que, là je parle d'allogreffes, les patients traités par du busulfan forte dose, comme ici avec la thérapie génique LIBMELDY, les patients qu'on a traités avec des conditionnements myéloablatifs à base de busulfan forte dose ne présentent pas de syndrome myélodysplasique secondaire, y compris quand ils ont des chimérismes mixtes. C'est ce qui est intéressant. On fait de l'allogreffe, il leur reste des cellules autologues et ils ne font pas d'événements de type syndrome myélodysplasique, alors que des patients qui sont traités avec des conditionnements moins intenses et qui gardent aussi une hématopoïèse mixte, eux vont faire des événements.

En se basant sur notre expérience beaucoup plus large de l'allogreffe avec du busulfan forte dose ou de l'autogreffe en tumeur solide, par exemple, qui utilise aussi du busulfan forte dose, on n'a pas d'événements de type leucémique, syndrome myélodysplasique secondaire.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Léga.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour approfondir la question de Serge Kouzan, pouvez-vous remonter la diapositive concernant la fonction cognitive dans les formes juvéniles précoces ? Vous avez parlé d'une détérioration qui est extrêmement frappante dans la partie basse du graphique. Effectivement, il y a un déclin qui est extrêmement préoccupant, mais on a l'impression tout de même sur un certain nombre de courbes qu'il y a aussi un déclin sur les autres patients. Malheureusement, je ne peux pas vous les montrer, mais pouvez-vous montrer les courbes qui, sur les dernières mesures, s'affaissent ? Vous les trouvez facilement ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très rapidement, s'il vous plaît, parce qu'on a terminé le temps.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Vous êtes d'accord avec moi ? Ce n'est pas stable. Ça baisse avec le temps. J'en vois une, j'en vois deux, j'en vois trois, j'en vois quatre.

M^{me} SOURDON.- Je ne comprends pas de quoi vous parlez.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Le maintien de la fonction motrice, et même les fonctions cognitives, d'ailleurs.

M^{me} SEVIN.- Ce sont des résultats de stabilité. Il y a peut-être un patient, mais on en a parlé, dont les fonctions peuvent décliner.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Les autres aussi. Il y a des courbes qui, sur la dernière mesure, s'abaissent, non ?

M^{me} SEVIN.- Il y a effectivement des patients qui peuvent avoir, par exemple, des résultats avec cette impression de stabilisation et qui, la fois suivante, reviennent sur des niveaux

normaux. C'est vrai que c'est une étude au cas par cas et parfois, on peut avoir ces impressions de fluctuations.

Ce qui est certain, si on revient sur les fonctions motrices, c'est que j'ai parlé de la survie sans perte de locomotion indépendante. Une fois de plus, sans perte de locomotion indépendante ne veut pas dire qu'il n'y a pas de petites difficultés, en particulier au niveau des nerfs périphériques, qui peuvent aussi altérer le GMFM. Le GMFM, qui est un score moteur, augmente aussi avec l'âge. Évidemment, on peut avoir une impression de stagnation quand certains patients ne peuvent pas atteindre le niveau maximum alors qu'ils ont l'âge pour le faire, sans pour autant être en régression ou sans pour autant perdre des capacités. Effectivement, on peut avoir cette impression de stagnation qui fait qu'on n'atteint pas le GMFM de 100 %, mais même les enfants normaux n'atteignent pas tous le GMFM de 100 %.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Ce n'est pas tant que cela stagne...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut qu'on arrête la discussion. Je suis désolé, mais c'est juste une question d'équité par rapport aux autres industriels. Ce n'est pas du tout administratif. Je suis désolé. Merci beaucoup, pour votre présentation et pour vos réponses aux questions. Merci et bonne fin de journée.

(Cécile Sourdon, Pascale Vincendon, Caroline Sevin, Jean-Hugues Dalle quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela ne nous empêche pas de continuer à discuter en interne. Je suis désolé. J'avais une question qui allait complètement dans le sens de la tienne, Jean-Christophe, donc ça me va. Hugues Blondon avait une question.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est toujours un peu dans le même sens. Avait-on prévu, lors de l'examen initial, de revoir à moyen terme ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, à trois ans. Justement, c'est important. Je vous signale que là, c'est une révision. Dans la dernière proposition d'avis, on a à nouveau prévu de le revoir dans trois ans, ce qui me paraît essentiel. Michel

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Toute la question qui se pose dans ce type de cas est complexe. Incontestablement, il y a des résultats spectaculaires chez ces enfants. On voit bien qu'il y a une hétérogénéité et qu'un certain nombre d'entre eux commencent à régresser. La question est de savoir si cette thérapie génique permet effectivement d'empêcher la dégénérescence et donc de les stabiliser, ou si on déplace simplement le curseur en sachant qu'il y a des formes plus tardives qui dépendent, entre autres, des taux de l'enzyme, etc. Incontestablement, on a un résultat qui est pertinent chez certains d'entre eux, et même très spectaculaire.

Dans ce contexte, la question que nous avons est : cela vaut-il un III ou un II ? Dans le cancer, la survie globale, c'est III. On a mis II à la mucoviscidose. Dans les maladies rares, faut-il que nous ayons une approche un peu particulière ? Pour un neurologue, le résultat est spectaculaire, mais pendant combien de temps ? Ce n'est pas chez tous les enfants dans une

population extrêmement limitée en nombre. Incontestablement ou idéalement, toute la question, c'est III ou II.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, Michel, mais c'est un peu différent parce que c'est une pathologie qui n'est pas comme l'oncologie ou comme la mucoviscidose. Là, c'est une pathologie où il n'y a aucun traitement, et où on sait que la totalité de ces enfants va se dégrader dans des conditions absolument catastrophiques. Là, on a un médicament qui est efficace chez certains patients, je suis d'accord, pour une durée qui est peut-être limitée. C'est ce que laisse penser l'évolution des courbes, mais pour lesquelles on a déjà dix années. C'est au moins dix années de conditions de vie qui sont décrites comme presque normales, avec un développement cognitif qui est presque normal. Pour moi, c'est la définition du traitement de rupture, clairement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'on va en voir d'autres. Ce à quoi il faut se comparer, c'est à la thérapie génique. On a eu un certain nombre d'autres thérapies géniques il n'y a pas longtemps. On a eu l'amyotrophie spinale où on fait quelque chose également, et chez certains enfants aussi. On va en voir d'autres.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je trouve que c'est moins spectaculaire que ce qu'on a vu avec l'amyotrophie spinale.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas, il faudrait qu'on y fasse référence. Combien d'ASMR II a-t-on attribués à des thérapies géniques ? On a eu les neuropathies amyloïdes, on a eu les amyloses. Il faut qu'on se mette d'accord sur la façon dont on aborde ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Serge

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Dans mon souvenir des thérapies géniques qu'on a vues, mais je peux peut-être être nouveau, j'avais l'impression que la plupart du temps, c'étaient des patients déjà symptomatiques, et les améliorations étaient parfois *borderline* sur des critères un peu artificiels. Alors que là, franchement, effectivement, c'est vrai qu'on ne sait pas ce que ça donne au bout de quinze, vingt ans. On ne sait pas si 100 % des patients restent dans cette rupture thérapeutique. Sinon, j'ai l'impression qu'on n'a pas vu jusqu'à présent de pathologie où il y a une telle rupture et avec un tel différentiel.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les données de l'essai avaient un suivi beaucoup plus court. D'abord, c'étaient des effectifs faibles et les critères de jugement c'était à deux ans, et non à onze ans. Il faut préciser qu'on a un recul de onze ans, mais pas avec les données de l'étude. Dans l'ASMR, ce qui compte aussi, c'est la qualité de la démonstration. Vous dites que l'évolution naturelle est catastrophique à âge égal, je vous rappelle que dans les données qu'on nous a fournies, dans les formes contrôle, ils n'avaient pas le même âge de début. Ils avaient des formes qui étaient symptomatiques alors que les enfants traités étaient asymptomatiques. Ils ont été pris en charge beaucoup plus tôt. Les courbes de survie qu'on nous montre avec l'âge de perte de la marche sont tronquées à gauche. Pour être inclus dans l'étude, il fallait savoir marcher. Si après, tu vas comparer à des enfants qui ont perdu la marche...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ils sont asymptomatiques.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les contrôles, non. Si tu compares à un groupe d'enfants qui n'est pas comparable... Maintenant, j'entends que c'est une maladie catastrophique, etc. Mais il me semble que même en termes de recul, deux ans dans l'étude, les données qu'on nous donne, ce n'est pas la même chose que cinq ou dix ans.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- ASMR II, dans trois ans.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi pas, oui, mais il me semble qu'on peut peut-être attendre d'avoir un recul plus important, surtout si on a demandé des données plus matures.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bien, écoutez, je propose qu'on passe au vote de maintien...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sinon, la prochaine fois, on va donner I, quand on aura les données confirmatoires.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ou retour au III. Vous votez maintien ou non-maintien, puis on verra.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, il y a 12 voix pour, 10 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK.