

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

BRINEURA (cerliponase alfa), classe simple



Intérêt clinique important dans la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 et progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge de cette maladie.

L'essentiel

- BRINEURA a l'AMM dans le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2) ou déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1).
- Les données d'efficacité d'une étude non comparative, ouverte, mettent en évidence un ralentissement de l'évolution de la maladie sur la base d'un score ayant évalué 2 de ses composantes : la motricité et le langage, après 96 semaines de traitement, sans donnée de mortalité. Ces résultats, mis en perspective avec ceux d'une cohorte de patients non traités, suggèrent un bénéfice de la cerliponase alfa sur le score moteur-langage.
- Il existe des incertitudes sur sa tolérance liée à son administration par voie intracérébroventriculaire et sur son efficacité à plus long terme.

Stratégie thérapeutique

- La CLN2 est une maladie neurodégénérative héréditaire de transmission autosomique récessive entraînant une accumulation de substrats normalement métabolisés par la tripeptylpeptidase dans les neurones, la rétine et les cellules gliales. Ceci conduit à une dégénérescence cérébrale et rétinienne progressive. Les 1^{ers} symptômes se manifestent entre l'âge de 2 et 4 ans. L'âge moyen de décès est compris entre 8 et 12 ans dans un tableau de polyhandicap majeur. La prise en charge consiste en des soins à visée symptomatique et palliative, dans l'objectif de maintenir les capacités fonctionnelles et la qualité de vie.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
BRINEURA, administré toutes les 2 semaines par voie intracérébroventriculaire, est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention qui permet de ralentir l'évolution de la maladie, sur ses composantes, motricité et langage.
Au regard de la rapidité et de la prédictibilité d'évolution de la maladie sans traitement, le traitement substitutif devrait être mis en place aux stades les plus précoces de progression de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie. Un traitement par BRINEURA peut être instauré à un stade de progression précoce à modérée de la maladie, soit un score de 3 à 6 sur l'échelle motricité et langage (ML) avec un score d'au moins 1 point pour chacun des deux domaines. Ainsi, un traitement par BRINEURA ne doit pas être instauré chez un patient ayant perdu toute faculté de marche.
Le recul actuel sur les données d'efficacité et de tolérance de BRINEURA est limité à 96 semaines de traitement. La durée optimale de traitement n'est donc pas connue.

Données cliniques

- Une étude non comparative, d'escalade de dose a notamment évalué la tolérance et l'efficacité de cerliponase alfa à dose stable de 300 mg/2 semaines (posologie AMM) sur 48 semaines chez 24 enfants âgés de 3 à 8 ans atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale. Les résultats d'efficacité portent sur 23 patients. Le score clinique ML moyen à l'inclusion était de 3,6. La majorité des patients (20/24) avait une atteinte dans la fourchette basse des critères d'inclusion (ML à 3 ou 4), 2 patients étaient à un stade précoce de la maladie (ML =6) et 2 patients avaient un score de 5 points. Après 48 semaines de traitement, le taux de réponse (absence de réduction irréversible de 2 points ou d'atteinte d'un score de 0 par rapport à la dernière observation du score ML) a été

significativement plus important (87% ; 20/23 patients) avec cerliponase alfa que celui attendu chez les patients non traités estimé à partir d'une cohorte historique à 50% (p=0,0002) (critère de jugement principal). Deux patients ont eu une amélioration du score ML de 2 points. Pour 13 patients (57%) le score est resté stable. Pour 3 patients (13%), le score ML s'est aggravé de 2 points sous traitement. Pour 5 patients (22%), le score s'est aggravé de 1 point sous traitement et pour 2 patients (9%), il s'est amélioré de 1 point.

- Les résultats à 96 semaines de traitement de l'étude d'extension des 23 patients traités dans la 1^{ère} phase suggèrent un maintien de l'efficacité, davantage sur le plan langage que moteur. A 96 semaines, les résultats d'une analyse appariée des données de l'étude clinique et de l'analyse rétrospective d'une cohorte de patients non traités par cerliponase alfa ont mis en évidence un taux de réponse de 100% (21/21) chez les patients traités par cerliponase alfa versus 48% (10/21) dans le groupe contrôle historique (différence estimée des taux de réponse de 52%, p=0,0002). Il est regrettable que 2 patients de l'étude n'aient pu être appariés.
- Les résultats sur la qualité de vie, de portée purement exploratoire, suggèrent une stabilisation de la qualité de vie chez les patients traités par cerliponase alfa comparativement à la dégradation de la qualité de vie observée au cours de l'histoire naturelle de la CLN2.
- Les événements indésirables (EI) liés au traitement les plus fréquents ont été : fièvre (46%), hypersensibilité (38%), convulsions (38%), vomissements (21%) et épilepsie (17%). La plupart ont été de sévérité légère à modérée. Trois patients (13%) ont présenté une hypersensibilité de grade 3 considérée comme liée au traitement. Aucun décès n'a été rapporté. Un taux de 79% des patients traités par cerliponase alfa pendant au maximum 157 semaines a développé des anticorps anti-médicament dans le sérum et 33% dans le LCR. Il n'a pas été mis en évidence d'association à une réduction de l'efficacité du traitement ou à une augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions d'hypersensibilité.
- L'administration par voie intracérébroventriculaire peut être associée à des EI potentiellement graves et des problématiques liées au dispositif. Le recul sur l'efficacité et la tolérance de BRINEURA dans la CLN2 est actuellement limité à 96 semaines d'administration.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par BRINEURA est important.
- BRINEURA apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR III, modérée) dans la prise en charge de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 juin 2018 (CT-16359)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »