



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 30 janvier 2024

1. Examen - Demande d'inscription (LPP) BRAINXPRT, Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales (DADFMS) (7370) NESTLE HEALTH SCIENCE FRANCE

M. LE GRALL, Président.- On termine la matinée avec BRAINXPRT.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Nous voyons BRAINXPRT, une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales du laboratoire Nestlé. Il s'agit d'une demande d'inscription.

Au niveau du contexte, il s'agit d'une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans plusieurs domaines cognitifs. Il s'agit d'un déclin cognitif persistant, non expliqué par une dépression ou des troubles psychotiques et souvent associé à un changement de comportement de personnalité. Le trouble neurocognitif peut être majeur ou léger. Avec un trouble neurocognitif léger, il n'y a pas de perte d'autonomie. Avec un trouble neurocognitif majeur, il y a une perte d'autonomie. Les troubles neurocognitifs sont la première cause de handicap dans la population âgée. Il y a un impact majeur à l'échelle individuelle, familiale et sociétale. Après une phase légère, il y a une perte d'autonomie et une dépendance.

Au niveau de la population concernée, différentes pathologies sont concernées : les patients avec des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie à corps de Lewy, dégénérescences frontotemporales) ; les patients qui ont une encéphalopathie vasculaire, des lésions cérébrales traumatiques ; une infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; une maladie à prions ; une maladie de Parkinson ou de Huntington.

Au niveau de la prise en charge thérapeutique, il n'y a pas de traitement pharmacologique ou nutritionnel recommandé pour la prise en charge des personnes atteintes de troubles neurocognitifs légers. La prise en charge se fait par une approche holistique et multidisciplinaire, en fonction de la cause sous-jacente. Les objectifs thérapeutiques sont une thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, la gestion des symptômes et des comorbidités, le traitement des facteurs de risque modifiables, la révision des médicaments, les conseils d'hygiène de vie, la relaxation et les informations sur les risques à venir.

Au niveau du produit, BRAINXPRT est une poudre à dissoudre dans un liquide ou semi-liquide froid ou chaud de 100 ml. Il forme une émulsion. Il est composé de triglycérides à chaîne moyenne

fortement cétogènes. Une prise de 25 gr de BRAINXPRT contient 15 gr de triglycérides à chaîne moyenne fortement cétogène. Ces triglycérides sont composés de 8 atomes de carbone sous forme d'acide caprique à 60 % et de 10 atomes de carbone sous forme d'acide caprique qui représentent 40 % de ces triglycérides. Ce produit est également enrichi en vitamines B3, B6, B9 et B12.

Au niveau de sa composition nutritionnelle, dans 50 gr de poudre, correspondant à la dose journalière, il y a une énergie de 336 kcal, 30 gr de lipides, 10,5 gr de glucides, 6 gr de protéines et au niveau des vitamines, ça varie entre 500 µg et 6 mg pour les vitamines B3, B6, B9 et B12.

Au niveau des fonctions assurées, ce produit vise à améliorer la fonction cognitive des patients atteints de troubles neurocognitifs légers en augmentant la concentration de cétones au niveau plasmatique et cérébral.

Au niveau de la demande, il s'agit d'une première demande d'inscription. L'indication revendiquée est la prise en charge nutritionnelle des personnes adultes diagnostiquées avec un trouble neurocognitif léger, hors étiologie infectieuse, post-traumatique ou psychiatrique. Ce qui est revendiqué, c'est une amélioration modérée, une ASA III versus l'absence d'alternative. Les critères d'amélioration revendiqués par la firme sont une augmentation de la concentration en cétone plasmatique et du taux de métabolisation cérébrale des cétones, une amélioration significative du statut énergétique du cerveau et des résultats cognitifs, la gravité du trouble neurocognitif léger, le profil de tolérance et le profil métabolique satisfaisant, sans effets indésirables majeurs, et une réponse aux besoins médicaux non couverts identifiés.

Au niveau des modalités de prescription et d'utilisation revendiquées, la prescription de BRAINXPRT est limitée aux patients avec un diagnostic d'un trouble neurocognitif léger, demandé par un médecin traitant à la suite d'une plainte mémoire évoquant un trouble neurocognitif hors étiologie infectieuse, post-traumatique ou psychiatrique.

Au niveau des données spécifiques, aucune donnée spécifique n'a été fournie. Ce qui nous a été fourni, c'est l'étude BENEFIC réalisée avec une émulsion à 12 % de CAPTEX 355. Il s'agit d'une étude non spécifique.

Voici un tableau qui compare les caractéristiques nutritionnelles entre le produit utilisé dans

l'étude, CAPTEX 355 et BRAINXPRT. On a une différence au niveau de la forme. En effet, CAPTEX 355 est une huile, alors que BRAINXPRT est une poudre. Au niveau énergétique, c'est équivalent. Au niveau des lipides, c'est également équivalent. On le retrouve aussi sur les triglycérides à chaîne moyenne. On a les mêmes pourcentages d'acide caprylique et caprique. Par contre, on a des différences de glucides, 6,2 g pour CAPTEX 355 et 10,5 g pour BRAINXPRT. On a également des différences au niveau des protéines, 7,9 gr pour CAPTEX 355 et 6 g pour BRAINXPRT. Surtout, on a une grande différence au niveau des vitamines puisqu'elles sont pratiquement inexistantes. Dans CAPTEX 355, on a un petit peu de vitamine B12, alors qu'elles sont à des quantités importantes pour BRAINXPRT.

Étude BENEFIG

C'est étude non spécifique. Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo réalisée au Canada. Deux groupes de traitement dans cette étude :

- le groupe traité avec les triglycérides à chaîne moyenne légère avec l'huile CAPTEX 355 diluée à 12 % dans du lait écrémé sans lactose ;
- le groupe placebo, c'était une émulsion à base d'huile de tournesol riche en acide oléique équivalente en calories.

Cette étude s'est déroulée en deux phases :

- La première phase, l'objectif principal était l'évaluation du taux métabolique global ou régional de l'acétoacétate et du glucose dans le cerveau, mesuré par TEP après consommation pendant six mois du produit.
- La deuxième phase, l'objectif principal était l'évaluation des résultats cognitifs liés à une prise de boissons à base de triglycérides à chaîne moyenne légère.

La durée de suivi de cette étude est de six mois. Il y a eu une inclusion entre 120 et 125 patients. Pas de critère de jugement principal défini, mais de multiples critères de jugement sans hiérarchisation, avec différents tests : le rappel libre et le rappel indicé, le test *trail making*, le test A et B, le test de Stroop, le *brief visual memory test*, le test de fluidité verbale, le test *digit symbol substitution*, le *digit span*, le test *Boston naming* et une mesure de la concentration de C8 et C10 et des cétones.

Au niveau des résultats, si on regarde les caractéristiques des patients, il y a 102 patients inclus, dont 68 % qui ont terminé l'étude, 39 dans le groupe traité, 44 dans le groupe placebo. Les caractéristiques sont comparables en termes de sexe, d'éducation, de poids, de tension artérielle et de métabolites. L'âge moyen est de 61,4 ans dans le groupe traité, 72,9 ans dans le groupe placebo et on n'a pas de renseignements sur la cause des troubles neurocognitifs. Au niveau de l'arrêt du traitement, pour le groupe qui a eu des triglycérides à chaîne moyenne légère, il y a eu un arrêt pour 24 patients, soit 38 %. Sur ces 24 patients, 75 % ont eu des effets indésirables gastro-intestinaux. Pour le groupe placebo, il y a eu 25 % d'arrêt, soit 15 patients, dont 50 % avaient des effets indésirables gastro-intestinaux.

Au niveau des résultats après six mois, on a une augmentation de la concentration totale en cétone plasmatique dans le groupe des triglycérides à chaîne moyenne par rapport au placebo. Au niveau de l'observance, 89 % d'observance, ± 9 %, chez les patients qui ont complété l'étude.

Au niveau des résultats, voici un tableau qui récapitule les résultats obtenus des différents tests cognitifs. Sur les colonnes de gauche, c'est le groupe traité et dans la colonne de droite, c'est le groupe placebo. On a les résultats des scores avant et après traitement. Si on regarde par exemple le test *trail making*, on voit peu de différence avant et après traitement. On voit la même chose dans le groupe placebo.

Les limites méthodologiques de cette étude :

- étude monocentrique, donc un problème de représentativité ;
- le nombre de patients faible avec un taux d'attrition important de 32 % ;
- une durée de suivi faible pour les maladies chroniques, suivi de six mois ;
- les critères de jugement sont non hiérarchisés, une multiplication des tests statistiques ne prenant pas en compte l'inflation du risque alpha ;
- absence de description des étiologies de la maladie des patients inclus et une absence de précision des traitements associés, notamment neurologique ;
- des résultats parcellaires car pour certains critères de jugement, les résultats n'ont pas été (inaudible son 6, 00'49'17).

Au niveau des effets indésirables, pour la première phase, il y a de nombreux effets indésirables gastro-intestinaux, notamment des inconforts abdominaux ou gastriques, des reflux, des diarrhées, des nausées, des ballonnements, constipation, des céphalées. Ces effets indésirables gastro-intestinaux sont deux fois plus élevés dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

Au niveau de la deuxième phase de l'étude, sur les 83 patients qui ont terminé l'étude sur 122, on a des effets indésirables chez 74 patients du groupe traité versus 40 % du groupe placebo. On a également une augmentation significative des concentrations en glucose, en cholestérol et en aspartate transaminase dans le groupe des triglycérides à chaîne moyenne légère.

Au niveau du rapport d'experts, nous avons fait appel à un expert externe. Je vais vous présenter les principales conclusions :

- Il estime que ce traitement n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique car la population cible de l'étude n'est pas assez définie.
- Au niveau du critère de jugement principal, il n'y en a pas. 14 variables cognitives ont été testées sans aucun ajustement sur les comparaisons multiples. Il estime qu'il y a une forte inflation du risque alpha.
- Il considère que l'attrition est très élevée dans une étude qui a pourtant un suivi court de six mois.
- L'analyse statistique a été faite sur les patients ayant uniquement fini l'étude, donc c'est une analyse en per-protocole et non en intention de traiter.
- Pour les tests utilisés, aucun seuil de pertinence clinique n'existe.
- Les différences rapportées ne sont subjectivement pas cliniquement pertinentes et pas statistiquement significatives.

En conclusion, il estime que ce produit n'apporte pas de progrès thérapeutique et que le bénéfice n'est pas démontré.

Au total, pour ce produit :

- C'est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales. C'est une poudre à dissoudre dans un liquide ou semi-liquide froid ou chaud de 100 ml.

- Il s'agit d'une demande d'inscription pour l'indication suivante : Prise en charge nutritionnelle des personnes adultes diagnostiquées avec un trouble neurocognitif léger hors étiologie infectieuse, post-traumatique ou psychiatrique.
- Il revendique une ASA de niveau III, une amélioration modérée versus l'absence d'alternative.
- Au niveau des données analysées, il n'y a aucune donnée spécifique. Au niveau des données non spécifiques, il y a un problème d'extrapolation entre le produit de l'étude et BRAINXPRT puisqu'on n'a pas la même forme galénique et des différences de concentration en vitamines, en glucides et en protéines.
- Au niveau de l'étude BENEFIC, c'est une étude clinique monocentrique randomisée en double aveugle qui a de nombreuses limites méthodologiques.
- Le rapport d'expert externe est défavorable au produit.

J'en ai fini de ma présentation.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Qui veut prendre la parole ? Pascal.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- Un des premiers groupes, sinon le premier groupe agroalimentaire mondial comme Nestlé qui nous envoie une étude de cette qualité me laisse pantois. L'expert le dit de façon très claire et très précise et les conclusions que vous-mêmes en avez tirées à la fin de votre dossier disent exactement la même chose. Je ne comprends pas que sur quelque chose d'aussi important, on fasse 122 patients sur six mois alors que c'est une maladie chronique et qu'il n'y a pas le début d'une preuve, sauf qu'il y a des événements désirables. Ils ont déjà des troubles cognitifs. Si en plus ils ont des troubles gastro-intestinaux, franchement, on ne les arrange pas. C'est complètement incompréhensible pour moi. Nestlé, ce sont les milliards de chiffres d'affaires et des centaines de milliers de salariés. C'est incompréhensible. Vous comprenez ce que je vais voter.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres prises de parole dans la salle ? Monsieur François.

M. le P^r FRANÇOIS.- Je me pose une question, c'est un domaine où je ne connais rien, le problème

de la concentration en vitamines que l'on étudie sur six mois. Est-ce qu'à long terme, on peut avoir une conséquence négative ? Est-ce qu'on peut avoir des surcharges ? C'est une question que je me pose.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- Le fait qu'ils l'aient arrêté à six mois me laisse aussi inquiet parce que s'ils avaient prolongé, est-ce que tous les patients auraient dit « on arrête » ?

M. LE GRALL, Président.- À distance, pas de remarques ? Je vous propose de passer au vote.

Une chef de projet, pour la HAS.- L'indication revendiquée est la prise en charge nutritionnelle des personnes adultes diagnostiquées avec un trouble neurocognitif léger hors étiologie infectieuse, post-traumatique ou psychiatrique. On propose de voter sur le service attendu suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- C'est un avis insuffisant à l'unanimité.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup.