



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 12 mars 2024

1. Audition - Demande d'inscription (LPP) BRAINXPert, Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales (DADFMS) (7370) NESTLE HEALTH SCIENCE FRANCE (avis adopté le 13/02/2024)

M. LE GRALL, Président.- Il ne nous reste plus qu'une audition. Bonjour Madame, merci beaucoup d'avoir accepté d'avancer l'audition, vous êtes trois. Madame Dive-Pouletty que nous avons vue ce matin. Rebonjour Madame.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Bonjour, merci. Je vois que Maria Soto-Martin est là. On n'attend plus que Steven qui m'a confirmé qu'il pourrait se connecter un peu plus tôt, qu'il ne devrait pas tarder à se connecter.

M. LE GRALL, Président.- Vous êtes au complet, nous aussi. Merci beaucoup d'avoir accepté d'avancer d'un quart d'heure cette audition que vous avez sollicitée à la suite de l'avis que nous avons rendu le 13 février dernier sur BRAINXPert, denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales. Je vous propose, comme ce matin, de faire le point sur notre avis, de vous laisser un quart d'heure pour avancer vos arguments, puis nous aurons une discussion avant de conclure. Je vous laisse vous présenter, puis on attaque derrière.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Je vais commencer, je vais être très brève parce qu'on s'est vus ce matin. Catherine Dive-Pouletty, directrice du Pôle scientifique qui comprend l'accès au marché, le remboursement et le réglementaire pour Nestlé Health Science France.

M. LE GRALL, Président.- Madame Soto Martin.

M^{me} SOTO-MARTIN.- Bonjour à toutes et tous. Je suis Maria Soto Martin, médecin, professeur de gériatrie. Je suis coordinatrice du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche au CHU de Toulouse et j'ai l'honneur de présider la Fédération nationale du Centre Mémoire en France.

M. LE GRALL, Président.- Monsieur Cunnane.

M. CUNNANE.- Bonjour, je suis professeur titulaire au département de médecine à l'Université de Sherbrooke et chercheur au Centre de recherche sur le vieillissement également à l'Université de Sherbrooke.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Je passe la parole à la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci, Monsieur le Président. Nous sommes ici pour le dossier BRAINXPRT, une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales de Nestlé. Il s'agissait d'une demande d'inscription du 13 février dernier et nous sommes aujourd'hui ici pour une audition.

Il s'agit d'une poudre à dissoudre dans un liquide ou semi-liquide froid ou chaud de 100 ml qui forme une émulsion. Ce produit est composé de triglycérides à chaînes moyennes fortement cétogènes et une prise de 25 gr de BRAINXPRT contre 15 gr de triglycérides à chaînes moyennes fortement cétogènes, dont des cTCM à 8 atomes de carbone sous forme d'acide caprylique représentant 60 % du total des triglycérides et des cTCM à 10 atomes de carbone sous forme d'acide caprylique représentant 40 % du total des triglycérides à chaînes moyennes fortement cétogènes. Ce produit est également enrichi en vitamines B3, B6, B9 et B12.

La composition nutritionnelle pour 50 gr de poudre correspondant à la dose journalière, il y a 336 Kcal, 30 gr de lipides, 10,5 gr de glucides, 6 gr de protéines. Pour les vitamines B3, B6, B9 et B12, les doses varient entre 500 µg et 8 mg.

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 cérébrale.

Il s'agissait 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 pour l'audition, c'est une amélioration mineure, une ASA IV, versus une absence d'alternative.

Les critères d'amélioration revendiqués par la firme portent sur :

- l'augmentation de la concentration en cétones plasmatiques et du taux de métabolisation cérébrale des cétones ;
- l'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 effet indésirable majeur ;

- la réponse au besoin médical non couvert identifié.

Au niveau des modalités de prescription et d'utilisation revendiquées, la prescription de BRAINXPert 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 éléments de preuve, aucune étude spécifique n'est disponible. L'argumentaire repose sur une étude clinique non spécifique, monocentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo réalisée au Canada, dont l'objectif était d'évaluer le taux métabolique de l'acétoacétate et du glucose dans le cerveau et les résultats cognitifs liés à la prise d'une boisson à base de triglycérides à chaîne moyenne fortement cétogène chez 122 patients suivis à 6 mois.

Le produit utilisé, une émulsion à 12 % de CAPTEX 355, diffère de BRAINXPert dans sa composition, quantité de glucides journalière plus élevée et présence de vitamine B dans BRAINXPert et sa formulation, une poudre à reconstituer versus une émulsion. On peut se poser la question de l'extrapolation des résultats de cette étude au produit BRAINXPert.

La première phase de l'étude rapporte des résultats d'imagerie relative au taux de métabolisation cérébrale de l'acétoacétate. Il s'agit d'un critère non clinique qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité clinique. La deuxième phase de l'étude rapporte des résultats des tests neurologiques. Les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés. De plus, le nombre de patients inclus est faible et le nombre d'arrêts de traitements est important, 32 %. La pertinence clinique des différences rapportées entre les deux groupes n'est pas discutée. Ces limites méthodologiques ne permettent pas d'interpréter les résultats de cette étude. Par ailleurs, 38 % des patients ont arrêté traitement dans le groupe des patients traités, dont 75 % d'arrêts à la suite d'effets indésirables gastrointestinaux.

En élément de preuve, nous avons fait appel à un expert externe et les principales conclusions de son rapport sont les suivantes : 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

également que l'attrition est très élevée dans une étude qui a pourtant un suivi court de 6 mois. L'analyse statistique a été faite sur des patients ayant uniquement fini l'étude, donc c'est une analyse en per-protocole et non en intention de traiter. Au niveau des tests utilisés, aucun seuil de pertinence clinique n'existe et les différences rapportées ne sont subjectivement pas cliniquement pertinentes et pas significatives. En conclusion, il estime que ce produit n'apporte pas de progrès thérapeutique et que le bénéfice n'est pas démontré.

Les conclusions de la CNEDiMTS ont été les suivantes : l'absence de données spécifiques à BRAINXPRT et le faible niveau de preuve des données non spécifiques fournies ne permettent pas de déterminer l'efficacité de BRAINXPRT en termes d'amélioration des troubles cognitifs légers. Compte tenu de ces éléments, la commission considère que l'intérêt thérapeutique de BRAINXPRT ne peut être établi. Elle a donc voté un service attendu insuffisant.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Je vous passe la parole pour 15 minutes pour nous faire part de vos observations.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Merci. Je vais commencer très rapidement. On s'est tous présentés. On va dérouler en trois étapes l'efficacité du produit, la comparaison entre BRAINXPRT et le produit utilisé, surtout l'intérêt du produit BRAINXPRT pour les patients actuellement.

La spécificité de BRAINXPRT, c'est un produit un peu particulier parce que l'objectif nutritionnel, comme je vous l'ai expliqué ce matin, évalué par la DGCCRF et l'ANSES, est d'apporter une énergie supplétive au glucose que ne pourrait pas apporter une alimentation normale. C'est cet aspect qui est évalué en termes de connaissance par l'ANSES et la DGCCRF, mais il évalue également la sûreté du produit pour la population visée, c'est-à-dire les personnes avec un trouble neurocognitif léger sur l'ensemble de sa composition. Il est un fait que la relation entre cet objectif nutritionnel et la cognition n'est pas évaluée par la DGCCRF. C'est un dossier légèrement différent.

Pour l'efficacité, il y a deux aspects, l'aspect apport en énergie pour le cerveau et si cela se traduit par un bénéfice sur la cognition. Je vais introduire, puis je laisserai parler le Professeur Cunnane, spécialiste des relations cétone et effet sur la cognition de l'Université de Sherbrooke. On sait tous que le cerveau a deux sources d'énergie, cétone et glucose. En situation normale, chez l'adulte, c'est essentiellement du glucose, mais lors de situations de privation, de restriction

calorique ou de jeûne prolongé et uniquement dans cette situation, il y a un phénomène compensatoire qui se met en place avec création de cétone pour apporter de l'énergie au cerveau. Cela existe, mais c'est uniquement en situation de jeûne prolongé.

Je laisse Stephen nous dire ce qui se passe en situation de trouble neurocognitif et l'état énergétique du cerveau.

M. CUNNANE.- Merci, Catherine. Comme vous l'avez dit tantôt, le cerveau fonctionne un peu comme une voiture hybride avec deux carburants principaux, le glucose et les cétones comme carburants de réserve. Il y a une distinction très importante, c'est-à-dire que l'utilisation du glucose dans le cerveau est fonction de l'activité du cerveau. Ce n'est pas dépendant du montant de glucose fourni au cerveau dans le sang, à l'opposé des cétones. Les cétones sont poussées au cerveau par rapport à leur niveau plasmatique.

Chez les personnes avec déclin cognitif léger ou Alzheimer, à gauche, ce sont les résultats publiés depuis maintenant 40 ans. Dans le cercle pointillé au milieu pour le déclin cognitif léger et chez les Alzheimer en bas, on voit un trou métabolique au cerveau pour le glucose, les couleurs changent de jaune à vert. Il y a un déclin en utilisation de glucose. Chez les mêmes personnes avec le TEP-scan des cétones, ce déclin n'est pas observé, comme vous le voyez sur le panneau à droite. Cette relation métabolique a été étudiée de trois autres façons depuis quelques années avec le même résultat, donc un résultat assez robuste, la différence entre l'utilisation du glucose et l'utilisation des cétones dans le cerveau.

Un récapitulatif sur l'hypothèse derrière le projet bénéfique, on sait qu'il y a une baisse d'utilisation de glucose dans le cerveau chez les personnes avec déclin en fonction cognitif, mais pas de baisse d'utilisation des cétones. On sait aussi depuis quelque temps qu'une façon de fournir les cétones sans jeûne ou restriction calorique, c'est de fournir des triglycérides à chaîne moyenne cétogènes. Le deuxième panneau à droite, avec les TCM, on augmente le niveau plasmatique. Je vais vous montrer sur la prochaine diapositive qu'en montant le niveau plasmatique des cétones, on peut aussi augmenter, chez les personnes avec problèmes cognitifs, les cétones au cerveau.

Le panneau à gauche montre que chez des personnes avec déclin cognitif léger, sur la cétone, la flèche indique qu'il y a une utilisation de cétones très facile à voir sur le TEP-scan, ce qui n'existe

pas dans le groupe placebo. En quantifiant ces valeurs, on voit qu'on a plus que doublé le captage des cétones chez ces personnes avec troubles cognitifs légers et on a réduit le déficit énergétique causé par la diminution d'utilisation de glucose d'environ 35 %.

Ce qui est important, c'est de voir si cette augmentation de l'état énergétique au cerveau a un impact sur la cognition. C'est un tableau chargé avec les tests qu'on a étudiés pour la mémoire épisodique, le fonctionnement exécutif et le langage, les deux groupes au milieu avec les moyennes et les écarts types, les tests statistiques et la taille d'effet. Je me concentre sur les résultats avec une taille d'effet modéré. Pour le *trail making* dans le fonctionnement exécutif, la fluence verbale et sur le langage, on voit des valeurs qui sont une taille d'effet modérée. Dans chacun de ces cas-là, on voit une augmentation en fonctionnement chez le groupe actif selon le modèle 1, les données brutes, sans correction pour les co-barrières ou selon le modèle 2 avec des co-barrières de sexe, âge, éducation. On voit un effet significatif entre les deux produits, le placebo et le TCM.

Du côté mécanistique, on voit que l'amélioration en fonctionnement exécutif et en langage est en lien direct et positif avec le niveau plasmatique des cétones. Les deux valeurs sur l'axe Y et sur l'axe X sont des différences à la fin de l'étude versus le baseline. Quand les cétones sont un peu plus élevées à cause du produit actif, le TCM, on voit une amélioration en fluence verbale dépendante de l'effet sur la valeur plasmatique des cétones. Donc, il y a un lien entre l'état énergétique du cerveau et le fonctionnement sur ces deux domaines de cognition.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Je vais reprendre la parole pour résumer l'étude BENEFIC sur son design. Pour information, le protocole ainsi que le SAP ont été faits par le groupe de l'université de Sherbrooke. Nestlé Health Science n'est pas du tout intervenu là-dessus. Nous sommes arrivés dans l'histoire de ce projet au moment de la phase II, quand il a fallu augmenter la taille des effectifs pour montrer quelque chose sur la cognition. Pour avoir plus de puissance pour montrer sur la commission, il fallait respecter le même protocole fait pour la phase I et la phase II pour pouvoir ensuite associer les résultats.

Concernant le design de l'étude, dans votre avis, il est très factuel. Je vais revenir sur certains aspects pour clarifier certaines critiques. Tout d'abord, la taille de l'échantillon a été calculée pour montrer un effet sur le test RL/RI, réponse libre/réponse indicée. C'est cette taille d'échantillon

qui a été calculée par le biostatisticien de l'étude. Si je reviens très brièvement sur le taux d'attrition constaté, on a un taux d'attrition classique pour le placebo. Il avait été anticipé un taux d'attrition plus élevé de 30 % suite aux troubles gastro-intestinaux qu'on connaît très bien pour l'absorption de lipides de façon plus importante. Il y a des tolérances digestives plus ou moins fortes, c'est pour cela qu'il y a aussi une titration. On savait très bien que le biostatisticien de l'époque, pour calculer sa taille d'effet, avait anticipé ce taux d'attrition.

Ensuite, je voulais revenir sur la durée de l'étude. Cette durée de l'étude a été faite pour observer un effet sur les symptômes, pas du tout sur la progression de la maladie. C'est d'ailleurs ce que l'on revendique, le fait d'avoir un effet sur deux des fonctions cognitives observées dans l'étude.

Ensuite, sur le choix statistique fait au moment de l'élaboration du PAS, on est revenu vers le biostatisticien pour savoir pourquoi ce choix a été de ne pas augmenter le risque alpha. Le choix a été fait parce que les mesures, les outcomes étaient indépendants. C'est autorisé et toléré, je ne pourrais pas vous dire exactement, je ne suis pas biostatisticienne, mais en tout cas acceptable, pas par l'ensemble de la communauté, c'est toujours critiquable, mais acceptable pour un biostatisticien. D'ailleurs, les deux parties de l'étude ont été publiées dans la revue *Alzheimer et Dementia*, qui n'a pas posé de questions sur ce choix statistique.

Enfin, sur la population et l'étiologie, il a été choisi de se rapprocher le plus possible de la pratique courante, donc d'avoir une plainte mémoire, puis un diagnostic de troubles neurocognitifs légers évalués par un clinicien sans investigation d'une étiologie, en ligne avec les pratiques chez ces patients avec un TNC léger.

Enfin, il y avait une question sur les traitements associés. Dans les critères d'exclusion, il est dit qu'il ne doit pas y avoir de traitement en cours pour la maladie d'Alzheimer ou de traitement neurologique. De toute façon, ces traitements ne sont pas du tout indiqués en cas de troubles neurocognitifs légers.

Ensuite, je voulais remettre en perspective et rappeler que quand nous avons eu, au niveau de Nestlé Health Science, ces données sur l'étude BENEFIC, elles étaient accompagnées d'un ensemble de données. Tout d'abord, ce qu'a rappelé Stephen, qui a été aussi validé par l'ANSES, c'est le fait que le rapport entre les cétones et l'utilisation énergétique par le cerveau de ces cétones dans ces populations est bien établi et reconnu par la littérature. C'était le premier aspect

qui pouvait être intéressant. Ensuite, un ensemble d'études ont été menées. Je n'ai pas fait attention quand j'ai copié-collé, le vert clair signifie une amélioration non-significative, le vert brillant, ce sont des résultats significatifs. Un ensemble de personnes se sont penchées sur la question. Les populations sont essentiellement des Alzheimer ou des Alzheimer probables au niveau des effectifs et les durées sont de courte durée, de l'ordre de 3 mois en général. Il y a des designs différents et des outcomes différents.

Quand on a présenté ces résultats de l'étude BENEFIC, la connaissance que l'on avait sur la relation aux cétones et cognition par l'ensemble des études à un groupe d'experts, avant de se présenter au remboursement, pour savoir si, de leur point de vue, ce produit portait un intérêt pour leur patientèle, tous ont reconnu l'intérêt du produit. Ils ont tous également reconnu en toute transparence que les données étaient courtes et qu'on n'avait pas du tout de notion sur un impact sur la progression de la maladie, mais qu'il y avait quelque chose d'intéressant que l'on observait sur l'amélioration de deux fonctions dans les cétones, notamment avec cette corrélation positive sur les fonctions exécutives qui est relativement forte.

Voilà ce que je voulais dire sur cet ensemble de données pour l'efficacité.

Je vais parler brièvement de la différence entre BRAINXPRT et le produit utilisé. Je vous ai présenté un tableau qui reproduit le placebo de l'étude BENEFIC et l'actif de l'étude BENEFIC. La substance testée, c'est le fait d'apporter des lipides avec ce rapport C8-C10, des lipides fortement cétogènes, en 60-40. C'est vraiment ce que l'on a reproduit dans BRAINXPRT, reproduire l'actif testé dans l'étude BENEFIC. De plus, on sait par la littérature qu'il est important, pour améliorer la digestibilité et l'absorption de cette cTCM, d'être dans une émulsion protéique. C'est pour cela que le produit BRAINXPRT est une émulsion huile dans un lait écrémé. C'est exactement ce que l'on a reproduit dans l'étude BRAINXPRT.

On l'a mis sous forme de poudre pour permettre une industrialisation pour le produit et pour faciliter l'administration avec d'autres produits. On sait que l'observance et la compliance sont importantes. C'est comme cela qu'il a été formulé avec cette petite différence sur les glucides et les protéines, mais l'objectif était d'obtenir une énergie à peu près similaire. On y a ajouté des vitamines B parce qu'il y a beaucoup de littérature sur l'intérêt des vitamines B dans les troubles de la cognition. C'est quelque chose qui est également demandé.

Je passe la parole à Maria pour l'intérêt du produit pour les patients présentant un trouble neurocognitif léger.

M. LE GRALL, Président.- Il faut faire vite parce que vous avez déjà dépassé le temps imparti, on vous laisse quelques minutes, mais synthétisez.

M^{me} SOTO MARTIN.- Pour les besoins du patient, on sait qu'aujourd'hui, il n'y a pas de traitement à ce jour pour ces patients avec un trouble neurocognitif léger ou mineur. On sait que presque la moitié de ces patients vont évoluer vers un trouble neurocognitif majeur, c'est-à-dire une démence, dans les trois ans qui suivent, avec une perte d'autonomie conséquente.

À l'heure actuelle, il y a des traitements innovateurs en évaluation à l'EMA. Si jamais ces traitements sont approuvés, ils ne concerneront qu'une faible proportion de ces patients. Parallèlement, on a changé notre pratique clinique et aujourd'hui, via le plan autonomie, nous allons vers un diagnostic beaucoup plus précoce de toutes ces pathologies neurodégénératives, et pas que la maladie d'Alzheimer. Aujourd'hui, nous diagnostiquons de plus en plus précocement et nous avons de plus en plus une population atteinte de trouble neurocognitif mineur.

L'intérêt de ce produit, le bénéfice cible deux fonctions clés. Je me concentrerai sur la fonction exécutive avec trois tests. Cette fonction exécutive est essentielle dans notre vie quotidienne. Avec les fonctions exécutives, nous sommes capables de planifier une tâche, de la débiter, de la maintenir dans le temps et de la finaliser, d'où l'intérêt et l'impact clinique sur l'autonomie de ces personnes. Il n'y a pas d'effets secondaires graves de ce produit. L'utilisation de BRAINXPRT répond à un besoin des patients avec trouble neurocognitif léger qui n'ont pas besoin d'investigation lourde, de diagnostic lourd. C'est bénéfique pour le patient et le système de santé.

L'indication serait pour la prise en charge nutritionnelle des personnes adultes diagnostiquées de troubles neurocognitifs légers hors étiologie infectieuse, post-traumatique ou psychiatrique. Un diagnostic doit être posé par un spécialiste, gériatre ou psychiatre, qui réalisera cette première prescription après ce diagnostic. Le médecin généraliste, si besoin, pourrait réaliser le renouvellement. Le suivi de ces patients atteints de troubles neurocognitifs mineurs serait annuel. Devant des troubles neurocognitifs majeurs, le traitement sera arrêté. On peut donc dire que l'utilisation de BRAINXPRT s'inscrit dans la surveillance du patient avec troubles neurocognitifs légers.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Je vais conclure très rapidement. Merci Maria. Effectivement, ce sont des données concordantes sur l'amélioration des symptômes cognitifs, mais essentiellement portées par l'étude BENEFIC, uniquement sur la symptomatologie. Le fait d'apporter de l'énergie au cerveau est une stratégie qui apparaît intéressante à proposer dans la prévention, le retard dans l'entrée dans la pathologie et une sécurité d'utilisation, sans effet secondaire, sévère ou inattendue. L'intolérance digestive, c'est une chose que l'on ressent. Forcément, on arrête le traitement. C'est surtout une question de titration, donc absence de traitement. C'est pour cela que nous estimons qu'il y a un service attendu suffisant par rapport à l'avis de la HAS et une ASA IV en absence de l'alternative.

Je vous remercie pour votre attention.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Je propose aux membres de la commission qui le souhaitent de faire part de leurs observations après votre intervention. Madame Vieren.

M^{me} VIEREN.- Bonjour. Je suis infirmière et chef de service dans une MAS, mais c'est plus en qualité de patiente que je vais intervenir ici avec un PTSD. Je ne remets pas du tout en cause votre argumentation. Par contre, ce qui me pose souci par rapport à cette thérapie, déjà, je ne comprends pas ce que vous appelez Alzheimer probable. Ensuite, sur les troubles neurocognitifs chez les patients PTSD, je vais parler sous couvert du Docteur Soto-Martin, on n'a pas d'accès, pour avoir contacté les grands centres d'imagerie IRM3T, pour faire des diagnostics d'imagerie de PTSD. Cela m'a été systématiquement refusé. Cela n'existe pas en France, en tout cas, je n'en ai pas trouvé. C'est le premier point.

En termes de biologie, tout ce qui est stress oxydatif n'est pas pris en charge, donc c'est difficile d'accès. Et sur les traitements Alzheimer, on a supprimé les anticholinestérasiques. Beaucoup de généralistes m'ont fait remonter que comme il n'y a pas de traitement pour l'Alzheimer avec cette suppression, on a moins de patients, en tout cas ils sont plus réfractaires à réaliser les tests de dépistage puisque de toute façon, il n'y a pas de traitement. Pour ma part, je me dis que si on a un refus de diagnostic et de dépistage, précoce ou pas, précoce aurait été mieux, comment on peut justifier cette demande de thérapeutique.

M^{me} SOTO MARTIN.- Tout d'abord, je ne suis pas experte en PTSD. Pour l'accès au diagnostic des PTSD, biologie, je ne peux pas vous répondre parce que je ne suis pas experte. C'est la vision d'une

partie de la médecine générale, mais heureusement, cette vision « on ne diagnostique pas parce que ça ne sert à rien » est en train de changer, je peux vous le dire parce que j'ai la vision nationale de ce qui se passe dans les consultations mémoires. De plus en plus, on travaille plus proche de la médecine générale. Indépendamment de traitement ou pas, indépendamment de déremboursement des anticholinestérasiques, je ne veux pas rentrer dans le sujet, indépendamment des traitements qui modifient le cours de la maladie d'Alzheimer, indépendamment de tout ça, même s'il n'y a pas de traitement, on a l'obligation et le droit pour nos patients de diagnostiquer le plus tôt possible. Il y a beaucoup, beaucoup de choses à faire, notamment dans le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer ou autres maladies neurocognitives. Il y a beaucoup sur le non pharmacologique, sur la formation des aidants, le droit du patient de savoir ce qui lui arrive, je crois que poser un diagnostic le plus tôt possible, c'est extrêmement important, et surtout, c'est le droit du patient et de la famille.

M^{me} VIEREN.- Dans ces cas-là, dans votre indication puisqu'en termes de choc post-traumatique, on n'a pas l'accessibilité au diagnostic. Ce sera peut-être une discussion à revoir après. En tout cas, je n'ai trouvé ce dépistage dans aucun centre en France.

M^{me} SOTO MARTIN.- Dépistage de quoi ? Alzheimer ?

M^{me} VIEREN.- Choc post-traumatique, il est dans vos indications.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Pour information, dans le cadre des indications que l'on a reprises, ce sont les indications de l'étude BENEFIC qui excluait les risques psychiatriques. Sur les post-traumatiques, très souvent, un traumatisme est diagnostiqué par le médecin et derrière, il y a souvent des troubles de la cognition liés à ce traumatisme. Il n'y avait pas suffisamment de données puisque la population investiguée n'était pas dans ce cadre. C'est un cadre un peu particulier avec des états stagnants, voire qui s'améliorent, cela dépend du traumatisme. On est constitutif d'un traumatisme qui a été diagnostiqué. Pour être en lien avec ce qu'on avait comme donnée, on s'est limité aux données que l'on avait pour la patientèle. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M^{me} VIEREN.- Oui, merci.

M. LE GRALL, Président.- D'autres remarques ? Philippe ?

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Bonjour. Dans l'étude de Monsieur Cunnane, deux tests étaient améliorés, la fluence verbale et le langage. J'aurais aimé avoir des notions de pertinence clinique, des améliorations qui ont été observées chez les malades.

M. CUNNANE.- Ce sont des troubles neurocognitifs légers, très faible, déficit de toute façon. Avec la taille d'effet, on les classifie comme une taille d'effet modéré. On ne peut pas se prononcer sur un impact clinique. Est-ce que ça change la vie quotidienne chez ces personnes-là ? Probablement pas. Ça reste quand même que les résultats sont améliorés. Sur 6 mois, ce n'est pas assez long pour savoir si l'on a une influence sur la progression de la maladie.

M. LE GRALL, Président.- Hubert.

M. GALMICHE.- Merci. Je voudrais profiter de la présence de Monsieur Cunnane pour que vous nous expliquiez pourquoi pas une étude monocentrique qui aurait renforcé la valeur, peut-être limiter le nombre de perdus de vues ou de patients sortis de l'étude. Est-ce que vous pouvez nous expliquer ce qu'a prévalu à ce choix ?

M. CUNNANE.- C'est mieux d'avoir une étude multicentrique, mais on était limité par le budget. Le financement provenait de l'association Alzheimer USA, moins d'un million de dollars américains, donc impossible de faire une étude multicentrique. On a commencé l'étude en 2015 alors qu'il n'y avait presque pas de résultats, surtout en imagerie TEP-scan des cétones au cerveau chez cette population, donc on a débuté avec une étude métabolique de phase II agrandie pour avoir une plus grande taille d'échantillon. C'est une question de financement en particulier qui a limité la taille de l'échantillon.

M. LE GRALL, Président.- Merci. D'autres remarques ? Non. À distance non plus ? Je vous propose qu'on arrête votre audition en vous remerciant d'avoir bien voulu avancer celle-ci, des explications que vous nous avez données et des réponses que vous nous avez formulées. Merci beaucoup. Au revoir.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Merci à vous.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a des prises de parole ou des remarques des uns et des autres ? Madame Vieren.

M^{me} VIEREN.- La réponse me satisfait, mais ça confirme ma question dans le sens où l'analyse

métabolique qu'il propose pour justifier la thérapeutique, également dans le diagnostic et le suivi par imagerie, n'est pas réalisable. Ils l'ont fait dans une étude monocentrique de faible qualité. Ici, il n'y a pas de centres qui nous permettront d'avoir accès à ça. Je ne sais pas si j'ai été claire. Je ne remets pas en question la nutrition et la micronutrition, bien évidemment qu'elle a un impact sur le cerveau. C'est compliqué d'y faire appel sans avoir été diagnostiqué préalablement malgré les tests. Il y a des tests, mais pas en imagerie et pas en biologie.

M. LE GRALL, Président.- Françoise.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- De toute façon, ce n'est pas ça qu'ils proposent. Ils proposent de donner ça à tout le monde, à tous les troubles neurocognitifs légers.

M^{me} VIEREN.- Qu'est-ce qu'ils appellent Alzheimer probable ?

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- C'est ce que disait l'expert de la commission, qui avait fait une expertise parfaite de tous les points, de tout ce qui manquait. À mon avis, ils n'ont pas répondu.

M. LE GRALL, Président.- Pascal Sellier.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- L'étude a commencé, ils se sont greffés sur une étude et ils ont apporté leurs produits à ce moment-là, si j'ai bien compris ce qui a été dit par le médecin de Sherbrooke, pour prouver que ce qui était en phase de développement pouvait correspondre aux produits qu'ils présentaient. Pour le reste, je ne vois pas de preuve évidente de l'efficacité de ce produit. Il n'y a aucun impact clinique.

M^{me} VIEREN.- En plus, ils mettent dans leurs indications certaines choses et, au final, ils disent : « Ah non, ça ne concerne pas. »

M. LE GRALL, Président.- D'autres remarques ? Non. On passe au vote.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 15 pour le maintien et 1 abstention. C'est un maintien d'avis.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup.