



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 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.

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription BRINEURA 150 mg (cerliponase alfa) (CT-20666)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à BRINEURA. On fait rentrer nos experts.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer les professeurs Alberti et Chabrol en situation de conflit d'intérêt.

(Pr Corinne Alberti, Pr Brigitte Chabrol rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Bonjour Brigitte. Bonjour Corinne. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de BRINEURA, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole, d'abord à Brigitte Chabrol, puis à Corinne Alberti.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci, bonjour. Vous réévaluez, à la demande de la Commission de la transparence, BRINEURA à base de cerliponase alfa, 150 milligrammes en solution pour perfusion. La cerliponase alfa est une forme recombinante de la tripeptidyl peptidase-1 humaine. C'est une administration particulière par voie intracérébroventriculaire dans le liquide céphalorachidien. Cela nécessite l'implantation d'un dispositif spécifique d'administration. L'administration se fait une semaine sur deux. C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier, inscrit uniquement sur la liste des collectivités.

L'indication de l'AMM est le traitement de la protéïde lipofuscinose neuronale de type 2, également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1. C'est une AMM qui date de mai 2017. Une AMM sous circonstances exceptionnelles, avec des engagements du laboratoire de réaliser une étude de sécurité post-autorisation et également une étude d'efficacité, notamment chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Pour cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la prise en charge et pas d'ISP. Il s'agit d'une demande de maintien des niveaux actuels d'évaluation.

Je vous rappelle la première évaluation de BRINEURA qui avait eu lieu par un avis du 20 juin 2018. La commission l'avait positionné en tant que traitement de première intention qui permet de ralentir l'évolution de la maladie sur ses composantes motricité et langage. La commission, en 2018, avait demandé d'avoir connaissance de données du registre de patients atteints de la maladie, notamment les caractéristiques des patients, les caractéristiques du traitement et également des données d'efficacité et de tolérance, notamment l'évolution du score ML sous traitement.

Je vais laisser Brigitte Chabrol vous parler de la maladie et de sa prise en charge.

Je vous rappelle les données disponibles dans l'avis de 2018. Il y avait une étude de phase I/II d'escalade de doses qui était ouverte, non comparative, qui avait évalué l'efficacité et la tolérance après 48 semaines de traitement, qui avait inclus 24 patients qui étaient âgés à

l'inclusion entre 3 et 8 ans. Une étude de suivi de cette première étude avait évalué le traitement sur 48 semaines supplémentaires. On avait un recul de 96 semaines en 2018. Pour ces deux études, il y avait eu une comparaison des résultats à une cohorte historique de patients qui n'avaient pas été traités par BRINEURA. Il y avait également très peu de données d'ATU puisque seulement trois patients avaient bénéficié du traitement à l'époque.

Dans ses conclusions, en 2018, la commission avait relevé que des données d'efficacité limitées issues d'une étude non comparative ouverte mettaient en évidence un ralentissement de l'évolution de la maladie sur la base d'un score qui avait évalué deux composantes, la motricité et le langage, dans une première étude, après 48 semaines, puis 96 semaines dans l'étude de suivi. À l'époque, il n'y avait pas de données de mortalité, mais une mise en perspective avec une cohorte de patients non traités qui suggérait un bénéfice sur ce score motricité-langage. La commission avait relevé que le recul limité à 96 semaines générait des incertitudes sur la tolérance de ce médicament, administré par voie intracérébroventriculaire et également des incertitudes sur l'efficacité à plus long terme.

Dans le dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni trois types de données d'études. La première étude, une étude d'efficacité post-autorisation a inclus 13 patients, dont 7 patients présymptomatiques. À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 2,7 ans et le score motricité-langage médian de 5 points. Dans cette étude, la durée moyenne du traitement a été de 140 semaines. Il a également fourni l'étude de suivi qui avait été vue initialement par la commission, avec un recul plus important d'environ cinq ans. Une troisième étude, l'étude de tolérance COMPASS, toujours en cours a inclus 48 patients, dont 8 patients français, avec une durée moyenne du traitement de cinq ans. L'âge médian au diagnostic de la maladie était de 3 ans et le score ML moyen à l'inclusion dans cette étude était de 4. Pour chacune de ces études, le laboratoire a procédé à une analyse par rapport à une cohorte historique de patients non traités.

Concernant la tolérance, il n'y a pas de nouveau signal avec BRINEURA. L'étude de tolérance à cinq ans, qui inclut 48 patients, fournit des éléments sur le fait qu'il y a des événements indésirables liés à BRINEURA, rapportés par six patients, dont les plus fréquents sont la pyrexie, l'éruption maculo-papulaire et les vomissements. Étant donné ces modalités d'administration particulières, il y a également des événements qui sont liés au dispositif, qui ont été rapportés par dix patients. Les plus fréquents étaient des fuites, des infections liées au dispositif, des dysfonctionnements et quelques cas de méningite. Il y a également des événements indésirables graves rapportés par 16 patients, notamment un cas de crise d'épilepsie et des réactions d'hypersensibilité qui sont connues et identifiées dans le RCP.

Je vais laisser la parole aux expertes.

M^{me} CHABROL. - Merci beaucoup. Bonjour à toutes et à tous. Je ne vous ai pas préparé de diapositives, mais vous avez mon rapport avec vous.

Pour rappel, c'est une maladie neurodégénérative qui fait partie des maladies rares. Elle est caractérisée par une accumulation progressive au niveau des neurones d'un lipopigment autofluorescent qui a le nom de céroïde, et de lipofuscine c'est pour l'autofluorescence. On assiste à une perte neuronale progressive et la corrélation clinique est bien sûr une régression.

Dans la forme de type 2, le début se situe en général entre 2 et 3 ans, marqué soit par un retard d'apparition du langage, soit par des difficultés comportementales, soit par des difficultés à la marche et une ataxie qui s'installe. C'est une maladie qui évolue extrêmement vite puisque l'âge moyen de la perte de la marche et du polyhandicap est à peu près de 5-6 ans avec un décès entre 10 et 15 ans, qui va dépendre aussi de la prise en charge symptomatique, nutrition, respiratoire, etc.

C'est une maladie aussi qui est très épileptogène et dont l'une des circonstances de diagnostic peut être l'apparition d'une épilepsie plutôt de type myoclonique.

Maintenant, le diagnostic se fait par étude enzymatique, ou, et c'est de plus en plus fréquent actuellement, est-ce bien ou pas, ce n'est pas à moi de juger, par l'étude d'exome qui va être demandée devant un enfant qui présente une maladie neurodégénérative avec une épilepsie qui commence à être sévère. Les derniers cas ont été plutôt diagnostiqués grâce à cette technique qui prend entre un et trois mois suivants les laboratoires.

Les analyses qui ont été présentées, tous les critères présentés dans les études proposées, au niveau clinique et génétique, sont tout à fait conformes à la pratique clinique. Les échelles de motricité, de langage, c'est celle qui a été mise en place par l'équipe d'Angela Schulz à Hambourg et qui est utilisée aussi bien dans les essais thérapeutiques que dans le suivi des thérapies. Les enfants français sont tous suivis avec cette échelle qui a été complétée. Parce que le reproche de cette échelle, c'est qu'il n'y avait que des critères qui portaient sur la motricité et le langage. Elle a donc été complétée avec des critères portant sur l'épilepsie et la perte visuelle.

Trois études sont présentées :

L'étude 190-203, qui est une étude d'efficacité dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de BRINEURA chez 14 patients. Le point intéressant, c'est sept patients présymptomatiques, tous avaient moins de 3 ans. Il n'est pas dit dans l'étude comment le diagnostic a été fait. Il faut savoir que dans certains pays, il commence à y avoir des dépistages néonataux qui sont faits par étude génomique et le gène de la céréïde lipofuscinose de type 2 est inclus à ce moment-là dans ces panels. C'est peut-être ça. Ou, plus souvent, comme c'est le cas en France actuellement, il s'agit de formes dépistées dans des cas familiaux, chez des enfants qui n'ont aucun signe, mais un frère ou une sœur qui avait une céréïde lipofuscinose de type 2.

Les enfants présymptomatiques avaient tous un score moteur et du langage qui était tout à fait normal à 3. Les analyses dans cette étude ont montré un bénéfice sur les scores de motricité, de langage et une diminution de points de ce score par rapport aux patients de la cohorte historique. À chaque fois, c'est corrélé à cette cohorte qui a déjà été utilisée dans les premières études. Enfin, l'intérêt de cette étude est de bien montrer que plus on va traiter tôt et meilleur sera le résultat avec une dégradation beaucoup moins rapide des patients, ce qui paraît une évidence dans toutes ces maladies évolutives.

L'étude 190-202 était pour la tolérance et l'efficacité. L'ensemble des données montrent la persistance de l'efficacité du traitement sur le long terme, après 5 ans de traitement. Il n'y a

pas d'éléments nouveaux par rapport à la tolérance et les effets secondaires qui avaient déjà été publiés dans les études précédentes.

Enfin, l'étude COMPASS, l'étude 190-504, qui est l'étude de tolérance post-autorisation non interventionnelle. L'objectif était d'évaluer la tolérance de BRINEURA chez les patients sur le long terme. Cette étude est en cours, puisque la fin de l'étude est prévue en 2029. Chez les 48 patients traités il y a une analyse comparative de l'efficacité de BRINEURA par rapport à ceux de l'histoire naturelle, et les données des 48 patients inclus dans les centres français. 53 événements indésirables, tels qu'ils ont été rapportés, ont été décrits et ont pu entraîner, dans de rares cas, des changements de matériel. Actuellement, on pourra en reparler, on fait une prise en charge un peu différente.

Dans la stratégie thérapeutique, actuellement, depuis l'apparition de ce traitement, comme dans d'autres traitements enzymatiques, il y a des réunions de concertation pluridisciplinaire qui ont été créées, qui sont sous l'égide de la Société française de neurologie pédiatrique. Ces réunions sont sollicitées au cas par cas, afin de poser les indications du traitement et de suivi pour chaque patient. Les indications sont validées par le groupe de médecins experts de cette pathologie, des neuropédiatres qui travaillent soit dans un centre de référence ou de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, ou des épilepsies rares.

Les thérapeutiques non médicamenteuses sont celles mises en place dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire et des thérapeutiques et de la prise en charge du handicap, et bien sûr les anticonvulsivants. La prise en charge globale de la maladie et l'impact de ce médicament ont clairement un effet sur la morbidité. Ce médicament nécessite une organisation des soins spécifique puisqu'il y a la mise en place du réservoir d'Ommaya par un neurochirurgien pédiatrique. Il faut savoir que cette prise en charge pour un neurochirurgien est tout à fait habituelle. Il n'y a pas un Ommaya spécifique, c'est celui qui est utilisé pour les injections intraventriculaires, par exemple, en cas de chimiothérapie spécifique.

Les injections se font au mieux dans des unités de soins spécifiques, lors d'une séance, la plupart du temps en hôpital de jour. Très souvent, les deux ou trois premières injections nécessitent une hospitalisation conventionnelle, surtout pour surveiller la tolérance et se donner 24 heures après l'injection pour être sûr qu'il n'y ait pas de réaction de type immunoallergique. Mais, très rapidement, la plupart des injections sont faites lors de séances d'hôpital de jour.

Le protocole d'utilisation et la fiche d'information ont été rédigés par la RCP. Le protocole est le même sur l'ensemble du territoire. La surveillance est celle de toute pathologie neurodégénérative avec des consultations spécialisées multidisciplinaires.

L'atteinte qui est plus spécifique chez ces enfants, c'est une atteinte visuelle qui est connue. On sait qu'il y a une accumulation de céroïde au niveau de la rétine. Il y a deux types d'atteintes au niveau visuel : l'atteinte de la rétine et l'atteinte au niveau cortical, au niveau du lobe occipital. Chez les enfants traités par BRINEURA, on voit que cette atteinte existe, mais qu'elle est plus tardive que dans l'histoire naturelle. Actuellement, il y a un essai thérapeutique pour utiliser le BRINEURA par injection intravitréenne avec une amélioration au niveau rétinien,

que ce soit au niveau de la structure et de la fonction. [REDACTED]

Enfin, le dernier point, des réflexions sont en cours, une étude spécifique qui s'appelle PERIGENOMED sur la mise en place d'un dépistage néonatal génétique et la CLN2 devrait être concernée du fait de l'existence de ce traitement qui pourrait, à ce moment-là, se faire de façon présymptomatique.

Concernant l'incidence sur la qualité de vie, les études sont difficiles, puisque cela implique des enfants qui ont souvent un handicap qui était lourd. Maintenant qu'on a une meilleure évolution et des enfants qui peuvent être questionnés, évalués beaucoup moins difficilement, on va pouvoir mener ces études de qualité de vie, mais qui n'ont pas encore été faites en France.

La population cible est d'environ 18 à 20 patients par an. Lorsqu'on dit « bénéficier du traitement », il y a les nouveaux cas et les cas qui ont déjà été diagnostiqués. Actuellement, il y a entre 18 et 20 patients en France qui sont traités, mais certains patients ont arrêté le traitement, soit parce qu'il y a eu une perte d'efficacité soit une demande parentale par rapport à la lourdeur de venir à l'hôpital régulièrement avec parfois le sentiment que le fait d'arrêter l'évolution de la maladie, mais de ne pas faire disparaître tous les signes n'était pas suffisant.

Ce qui est important, c'est de noter que chez les enfants qui ont arrêté le traitement, il n'y a pas eu d'atteinte dégénérative rapide à l'arrêt des injections, mais plutôt une tendance à la stabilité de leur handicap. En particulier au niveau de l'épilepsie, il n'y a pas eu une reprise de cette épilepsie d'état de mal convulsif et extrêmement sévère, comme on peut voir dans l'histoire naturelle.

En conclusion, le BRINEURA a une efficacité certaine sur l'atteinte neurodégénérative, très sévère, d'autant plus efficace qu'il est commencé tôt. Les études semblent le confirmer, mais certaines sont encore en cours. L'ensemble des décisions thérapeutiques doivent être prises de manière collégiale, enfin, la réalisation d'un registre français est indispensable sur le moyen et long terme pour affiner la stratégie et le choix thérapeutique à envisager en fonction du stade de la maladie et lorsqu'il existera, bien sûr, un dépistage néonatal pour mieux connaître l'évolution des enfants traités. Voilà ce que je peux vous dire après l'analyse du dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Brigitte. Corinne.

M^{me} ALBERTI.- Brièvement, comme l'a dit le Professeur Chabrol, il y a quatre études : trois études avec le traitement, une étude d'extension qui a porté sur 23 patients avec un recul de cinq ans ; l'étude 203 qui portait sur 13 patients avec un recul de deux ans et demi ; l'étude COMPASS qui portait sur 48 patients traités en moyenne pendant cinq ans. Enfin la cohorte DEM-CHILD qui est multicentrique, en partie historique, qui comprend des patients non traités, mais qui continue à inclure des centres et des patients.

En termes de plan expérimental, les trois premières études sont mono-bras, en ouvert, multicentriques, internationales. Les deux premières sont dites internationales et la troisième est plutôt observationnelle, post-inscription, puisqu'elle étudie la tolérance.

L'étude d'efficacité a été réalisée par appariement des sujets des trois études avec des sujets de la cohorte historique DEM-CHILD. Les critères d'appariement ont été l'âge, le score ML exact et le génotype uniquement dans les deux premières études 190-202 et 203, mais n'ont pas participé à l'appariement dans l'étude 190-504. L'appariement était de 1 sujet pour 2 dans deux études et de 3 pour 1 dans l'étude 190-203.

Le critère de jugement qui a été le délai jusqu'à la première réduction irréversible de deux points du score ML jusqu'à l'atteinte d'un score 0 a été étudié dans les trois comparaisons. Par contre, dans l'étude 190-203, le critère principal était la réduction du score ML qui était mesuré en unité par 48 semaines.

Les analyses statistiques ont comporté, comme c'étaient des délais et des courbes de Kaplan-Meier sur les données appariées, des modèles de Cox qui n'ont pas été stratifiées, mais qui ont juste ajusté sur les variables d'appariement en ajoutant le sexe. Pour le critère réduction du score, c'est un test de Student avec des variances inégales qui a été utilisé et là encore, ce test n'était pas apparié.

Dans l'étude où il était prévu trois contrôles pour un sujet, les trois contrôles n'ont pas été obtenus pour chacun des patients. Ils ont fait une espèce de score de pondération pour tenir compte qu'il y avait un déséquilibre sur le nombre de contrôles par rapport au nombre de patients.

En termes de résultat, c'est vraiment très résumé et je ne vous montre que le critère principal qui est le déclin du score de points ou l'atteinte du score zéro. Dans les trois études successivement, en rouge, généralement, c'est la cohorte historique et en bleu ou noir, c'est la cohorte de patients. L'effet semble extrêmement important au regard de ces résultats sur les courbes avec des HR que vous pouvez voir peut-être qui sont estimés par le modèle de Cox. En dessous de l'étude 190-203, vous avez la différence du déclin entre l'étude historique et l'étude 203, qui montre une différence statistiquement significative. Ils ont fait aussi des courbes de Kaplan-Meier sur les autres parties du score, comme la vision et d'autres paramètres qu'ils ont étudiés aussi sur de l'IRM.

Bien sûr, ces études sont des études mono-bras avec un comparateur externe historique qui a servi aux trois études et peut-être que certains patients d'ailleurs ont pu servir à plusieurs des trois études. Tous les patients n'ont pas pu être appariés. Dans la première étude, il n'y avait que 17 paires, donc 6 patients n'ont pas été appariés. Dans l'étude 203, c'était 12 appariements sur les 14 patients qui avaient été inclus initialement. Dans l'étude post-inscription, c'est seulement 25 paires qui ont été constituées, essentiellement parce qu'il y avait beaucoup de données manquantes sur le score ML, 40 % initialement, ce qui fait tout de même beaucoup.

Une des conséquences, mais ce n'est probablement pas grave, c'est que les patients les plus âgés n'ont pas pu être inclus dans l'analyse, puisqu'il y avait seulement un patient de plus de

5 ans sur les 11 qui constituait l'étude 190-504. Ils étaient sous traitement, mais n'ont pas pu être étudiés.

En termes de limite également, les analyses statistiques n'ont pas vraiment tenu compte de l'appariement, la plupart du temps, elles ont été ajustées sur les variables d'appariement et le sexe. On ne peut exclure un biais de sélection qui est à apprécier, peut-être par Madame Chabrol, si cela peut être potentiellement important du fait de l'exclusion de certains sujets de l'appariement. Il y a un effet traitement qui est probablement un peu surestimé, avec des variances qui ne sont pas très bien estimées, du fait de l'absence de la prise en compte de l'appariement dans les analyses statistiques.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci à vous deux. J'avais deux questions pour Brigitte. La première, qui est fondamentale si on pense notamment à une perspective de dépistage, c'est sur l'efficacité que tu as mentionnée, de la précocité du traitement. Peux-tu nous en dire plus et, notamment, peut-on considérer que cela a été valable dans tous les cas des enfants traités tôt ? Quel était l'âge des plus jeunes traités ? Jusqu'à quel niveau peut-on considérer que c'est beaucoup mieux ?

J'ai une deuxième question qui sera peut-être plus facile à répondre : tu as parlé chez certains patients d'une perte d'efficacité, a-t-on des données sur l'explication de cette perte d'efficacité ?

M^{me} CHABROL.- Merci pour ces questions, parce qu'effectivement, c'est le nœud du problème. Pour les présymptomatiques, malheureusement, ceux qui sont cités dans les études ne sont pas encore publiés. Angela Schulz, qui a les éléments, dans un poster publié en 2021 avait indiqué une efficacité chez des enfants. C'étaient des cas familiaux, dont on connaissait l'histoire naturelle dans la famille. Ces enfants avaient été traités, mais il y avait très peu de recul et plutôt une bonne tolérance. Ils ont été traités vers l'âge d'un an à cause du problème d'administration de cette molécule qui nécessite un réservoir d'Ommaya. Pour l'instant, il n'y a pas de possibilité de le faire plus tôt. Le matériel dont on dispose est difficile à utiliser chez un tout-petit, un nouveau-né ou un très jeune nourrisson.

[REDACTED]

[REDACTED]

Quand on connaît l'évolution de ces maladies neurodégénératives et l'accumulation progressive de céréoïde lipofuscine au niveau neuronal, il est clair que plus tard on va arriver moins le résultat sera bon, c'est presque du bon sens.

Pour revenir à la deuxième question sur les enfants chez qui on a arrêté le traitement, ce sont des enfants qui avaient été traités initialement dès que le traitement a été autorisé, c'était si je me rappelle bien en 2018. On n'avait pas affiné les scores, et on a été peut-être un peu trop « enthousiaste. » Le traitement est arrivé, c'était difficile, les familles l'attendaient et on a traité. A posteriori, l'enfant que j'ai traité et chez qui je viens d'arrêter le traitement au bout de cinq ans, actuellement je ne l'aurais pas traité, parce qu'elle n'a pas les critères. Nous considérons qu'il faut un critère A4 au niveau moteur et de langage, et on tient compte maintenant de l'épilepsie, de la fonction visuelle. Mais initialement, la vision n'est jamais atteinte, donc ce n'est pas ça qui va limiter, et c'est surtout le score de handicap.

Ce ne sont pas des statistiques, ce sont des maladies extrêmement rares, donc c'est difficile de se faire vraiment une idée en termes de pourcentage. Mais je dirais plutôt que ceux qu'on a arrêtés, c'étaient des enfants qu'on a traités trop tard, qu'on ne traiterait plus actuellement.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci pour cette précision, donc ce n'est pas vraiment une perte d'efficacité.

M^{me} CHABROL. - Si parce que ce sont tout de même des enfants qu'on a vus se dégrader, pas autant que dans l'histoire naturelle. On a vu apparaître le problème visuel. Surtout ce qui est surprenant, mais j'ai vu dans d'autres cas d'enzymothérapie c'est qu'ils ne retrouvent pas la courbe de l'histoire naturelle avec la dégénérescence très rapide. Mais c'est plus une réflexion physiopathologique. À mon avis, ce sont des questions qu'on se pose et on n'a pas encore les réponses.

On a l'impression tout de même que d'avoir arrêté le processus d'accumulation à un moment donné va faire que cette accumulation, qui va reprendre quand on va arrêter le traitement, va avoir des effets beaucoup plus longs sur le temps qui passe que ce qu'on observait sans traitement du tout. Mais là, ce sont des hypothèses pour l'instant rien n'est prouvé, puisque le seul moyen serait d'avoir des biopsies cérébrales, faire une mesure avant. Dans l'étude Schultz en particulier, il y a la mesure de la substance grise en IRM, mais ces études sont tout de même compliquées à faire et leurs résultats sont parfois un peu sujets à caution.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK, merci. Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, Brigitte Chabrol pour cette excellente présentation. Je m'intéresse à nouveau aux enfants présymptomatiques qui me paraissent l'élément important pour essayer de voir quel est l'impact de ce traitement. Je n'avais pas la notion qu'on ne pouvait pas mettre de réservoir d'Ommaya chez les tout-petits.

Je me demandais si au moment où on identifie, comme dans toutes les maladies neurodégénératives, la phase présymptomatique, il y a déjà des phénomènes dégénératifs qui ont commencé. Je me demandais si ce n'était pas simplement cela qui pouvait expliquer que,

bien qu'ils n'aient pas de signe clinique, ils vont commencer à avoir, à un moment donné, malgré le traitement, une évolution dégénérative.

La question que je voulais vous poser plus précisément, c'est : avez-vous la possibilité, chez ces enfants, de suivre le mécanisme dégénératif par des biomarqueurs, comme on le fait dans d'autres maladies dégénératives, en particulier les neurofilaments ?

M^{me} CHABROL.- Non, là aussi, c'est une hypothèse, mais pour l'instant, elle n'a pas été mise en place. Il n'y a pas d'étude spécifique à la recherche de biomarqueurs sanguins. Le fait qu'il y ait une accumulation très progressive... À un moment, on a fait des études histopathologiques, lorsqu'il y a eu des interruptions pour céroïde lipofuscinose, et il y avait tout de même déjà quelques inclusions, en particulier au niveau des cellules de Purkinje au niveau cérébelleux.

La façon dont on faisait le diagnostic avant d'avoir les enzymes, c'était aussi voir l'accumulation au niveau des fibroblastes, avec cette atteinte très particulière qu'on appelait corps curvilinéaire. On faisait des diagnostics du point de vue neuropathologique, mais tout cela a été complètement abandonné au profit des études enzymatiques et génétiques. Probablement que cela pourrait être intéressant dans la recherche plus pathogénique, mais ce n'est pas fait en pratique courante.

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

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ma question concerne l'espacement des injections, parce que j'imagine que le fait de faire ces injections une semaine sur deux a été décidé en fonction des dosages de l'enzyme dans le liquide céphalo-rachidien, c'est bien cela ?

M^{me} CHABROL.- Oui.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Vous avez bien dit que chez les patients pour lesquels le traitement avait été arrêté, il n'y avait pas d'aggravation rapide des symptômes. On peut se demander si on pourrait espacer ces injections, ce qui soulagerait à la fois les enfants et les parents. C'est la première question.

La deuxième concerne une éventuelle perte d'efficacité, a-t-on des dosages d'anticorps qui pourraient expliquer une immunisation avec des anticorps bloquants ?

M^{me} CHABROL.- Pour la première question, effectivement, concernant ce délai de 15 jours on se demande s'il n'y a pas une accumulation, mais on le retrouve aussi dans toutes les autres enzymothérapies des maladies lysosomales. L'enzyme continue-t-elle à agir ? Ce sont des questions qui restent des hypothèses pour l'instant. Ou à partir du moment où l'enfant a été traité, y a-t-il moins d'accumulation que dans l'histoire naturelle, donc peut-être que cette accumulation est en train de se produire, mais d'une façon plus lente et un peu inexorable ? On va le voir dans les années qui viennent, mais pour l'instant, c'est trop tôt, on n'a pas de réponse.

Pour la deuxième question, dans ce type d'enzymothérapie, il y a effectivement des anticorps qui sont dits neutres, qui n'auraient pas d'activité immunitaire sur l'efficacité de l'enzyme, mais pour l'instant, la réponse n'est pas apportée. C'est une hypothèse.

Vous savez que dans une maladie comme la maladie de Pompe, l'hypothèse a été mise en évidence et que dans certaines formes particulières et sévères du tout-petit, on met en place un traitement immunomodulateur-suppresseur, parce que les enfants ont du rituximab très tôt au moment où on débute le traitement pendant la première année de vie. Il y a probablement quelque chose aussi à ce niveau.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous deux pour vos expertises, merci pour vos propos et vos réponses à nos questions. Désolée pour les trois qui avaient encore des questions, mais on n'aura pas le temps. Merci Brigitte, merci Corinne et bonne fin de journée.

(Pr Corinne Alberti, Pr Brigitte Chabrol quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si vous voulez, on peut maintenant vos questions, si elles sont rapides, à tous les trois : Étienne, Matthieu et Sylvie.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Si j'ai bien compris, l'amélioration clinique par rapport à l'histoire naturelle repose essentiellement sur la comparaison à une cohorte historique. Je m'étais demandé comment ils avaient déterminé le T0 de la cohorte historique. En d'autres termes, si on compare des patients qui sont au même stade de la maladie, comme c'est une maladie qui évolue progressivement, je n'ai pas bien compris comment ils avaient déterminé le T0.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet veut-elle répondre ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je me dis que c'est peut-être le moment du diagnostic qui est le T0.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense aussi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai l'impression qu'ils ont apparié sur l'âge et le stade à l'inclusion, donc à mon avis, ils ont pris la date à laquelle les contrôles avaient le même âge et le même stade, mais ce n'est pas écrit clairement dans le rapport du laboratoire ni de Corinne. C'était ma question aussi. Je voulais également demander s'il y avait un effet du sexe, parce que je ne sais pas si vous l'avez lu, mais dans la comparaison des échantillons, une fois appariés, le sexe est inversé, la prévalence des filles et des garçons, le sex-ratio.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai posé la question à la cheffe de projet en aparté pendant qu'on en parlait.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je n'ai pas cette notion.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tant mieux, merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a une hétérogénéité d'évolution, c'est clair. Ce facteur, tel que le soulève Étienne, est important dans l'appariement, c'est évident.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont exactement le même score de *baseline*. C'est marqué dans les tableaux comparatifs. Il y en a autant qui ont le stade 6, 5, les pourcentages sont les mêmes. Je ne sais pas si vous l'avez vu dans le rapport de Corinne.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce sont les pentes évolutives qui peuvent être différentes.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est autre chose, mais on a juste un point à l'inclusion.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On a un *cut off* à un moment donné.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Matthieu, tu avais un commentaire ?

M. ROUSTIT, membre de la CT.- J'avais exactement la même question qu'Étienne. La conséquence de cela était peut-être aussi la faible proportion de patients appariés. Je me posais la question du T0, cela pouvait-il jouer sur le fait que, alors que c'est une maladie extrêmement rare, on a envie d'avoir beaucoup de données, il y a beaucoup de perte d'informations. Je me posais un peu cette question.

La deuxième petite question était aussi au niveau de la génétique. Il y a des différences sur la proportion de patients qui ont des allèles communs ou pas, je ne sais pas du tout si cela a un impact pronostique ou non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que les experts auraient pu nous être utiles, mais j'explique aussi aux nouveaux que nous essayons de respecter le *timing*. Le temps avec les experts est plutôt un mode de discussion. Nous avons réglementairement l'obligation, après leur passage, d'un temps de délibération. Dans cette délibération, il y a des questions que nous nous posons qui nécessiteraient la présence de l'expert, mais malheureusement, nous avons aussi des contraintes de temps pour ne pas pénaliser les autres dossiers. C'est pour cela que parfois je vous interromps, et j'en suis souvent désolé.

Nous allons voter pour ce dossier. L'idée et la proposition du bureau étaient de maintenir l'évaluation initiale qui était un important III. À vous de voir. On démarre le vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous étiez 22 pour le maintien de l'avis, SMR important, ASMR III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Êtes-vous d'accord pour adopter BRINEURA sur table ? Pour moi, il n'y a pas d'objection. S'il n'y en a pas de votre part, c'est bon, on l'adopte. OK.