

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

cerliponase alfa

BRINEURA 150 mg,

solution pour perfusion

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 27 novembre 2024

- Maladie rare
- Enfant / Nourrisson / Nouveau-né
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans « le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1) ».

Place dans la stratégie thérapeutique	L'ensemble des décisions thérapeutiques dans cette maladie rare doivent être prises de manière collégiale, lors de RCP organisées par la Société Française de Neurologie Pédiatrique. Chez les patients avec un diagnostic confirmé de CLN2 avec un déficit en TPP1, BRINEURA (cerliponase alfa), administré toutes les 2 semaines par voie intracé-rébroventriculaire, 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 (cerliponase alfa) peut être instauré en cas de progression précoce à modérée de la maladie documentée par un score de 3 à 6 sur l'échelle ML (motricité et langage) avec un score d'au moins 1 point pour chacun des deux domaines motricité et langage. Ainsi, un traitement par BRINEURA (cerliponase alfa) ne doit pas être instauré chez un patient ayant perdu toute faculté de marche. Le recul maximal de traitement avec BRINEURA (cerliponase alfa) est, à ce jour, d'environ 5 ans. La durée optimale de traitement n'est actuellement pas connue.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Compte tenu :

- des données d'efficacité initiales limitées issues d'une étude non comparative, qui mettaient en évidence un ralentissement de l'évolution de la maladie sur la base d'un score ayant évalué 2 composantes, à savoir la motricité et le langage, après un maximum de 96 semaines de traitement, sans donnée de mortalité ; avec une mise en perspective des résultats avec ceux d'une cohorte de patients non traités qui suggéraient un bénéfice du traitement sur le score motricité/langage,
- des nouvelles données issues de 3 études avec un recul plus important, à savoir une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) portant sur 13 patients après 144 semaines de traitement, une étude d'extension (190-202) de l'étude initiale (190-201) portant sur 23 patients avec un recul d'environ 5 ans, une étude (COMPASS) de tolérance, post autorisation, toujours en cours, portant sur 48 patients, dont 8 patients français, avec une durée moyenne (ET) du traitement pour l'ensemble des patients de 5,2 (2,05) ans,
- des analyses comparatives, non dénuées de biais, pour chacune de ces études de l'efficacité de cerliponase alfa versus les données d'une cohorte historique de patients n'ayant pas été traités par cerliponase alfa suggérant un bénéfice sur le score motricité/langage,
- des données de tolérance avec un recul plus important qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, le profil de tolérance de BRINEURA (cerliponase alfa) étant caractérisé par des événements en lien avec le médicament ainsi que ses modalités d'administration par voie intracérébrovasculaire,
- du besoin médical identifié dans la prise en charge thérapeutique de la céréroïde lipofuscinose neuronale de type 2, maladie infantile génétique, rare, rapidement invalidante, d'évolution fatale,

la Commission considère que BRINEURA (cerliponase alfa) 150 mg, solution pour perfusion conserve une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la stratégie thérapeutique de la céréroïde lipofuscinose neuronale de type 2.

Population cible	La population susceptible d'être traitée par BRINEURA (cerliponase alfa) en France est estimée à 18 à 20 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission reconnaît l'importance de la tenue d'un registre français pour permettre d'affiner la stratégie et le choix thérapeutique en fonction du stade de la maladie, de connaître l'évolution des enfants traités en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie, de mesurer l'impact sur l'organisation des soins. La question du dépistage néonatal de cette maladie est à considérer.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	7
3.	Synthèse des données	7
3.1	Données disponibles	7
3.2	Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1	Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 20 juin 2018)	8
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	8
3.3	Profil de tolérance	15
3.3.1	Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 20 juin 2018)	15
3.3.2	Étude post-autorisation (PAES) (190-203)	15
3.3.3	Etude d'extension 190-202	16
3.3.4	Etude de tolérance (190-504 -COMPASS)	16
3.3.5	Données du PBRER, PGR, RCP	17
3.4	Synthèse des données d'utilisation	18
3.5	Modification du parcours de soins	18
3.6	Programme d'études	19
4.	Discussion	19
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3	Service Médical Rendu	22
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5	Population cible	23
5.6	Demande de données	24
5.7	Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Dans son avis d'inscription du 20 juin 2018, la Commission avait souhaité avoir communication des données du registre de patients atteints de CLN2 demandé par l'AMM, en particulier : – les caractéristiques des patients traités par BRINEURA incluant l'âge, – le stade de CLN2 (score ML), l'âge au moment du diagnostic, la description clinique, – les caractéristiques du traitement par BRINEURA incluant : la posologie administrée, la durée de traitement, les traitements administrés en association avec BRINEURA, les motifs de l'arrêt du traitement, – les critères d'efficacité et de tolérance de BRINEURA avec notamment l'évolution du score ML sous traitement. La Commission souhaitait avoir connaissance de premiers résultats dans un délai maximal de 5 ans.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « BRINEURA est indiqué pour le traitement de la céréroïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	cerliponase alfa (A16AB17) BRINEURA 150 mg, solution pour perfusion – 2 flacon(s) en verre de 5 ml - 1 flacon(s) en verre de 5 ml (CIP : 34009 550 337 1 4)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 30 mai 2017 AMM sous circonstances exceptionnelles avec engagement du titulaire de l'AMM d'évaluer la sécurité à long terme de la cerliponase alfa, notamment la survenue de réactions d'hypersensibilité graves et d'anaphylaxie, basé sur un registre de patients atteints de CLN2 (étude de sécurité post autorisation non interventionnelle (PASS)), et d'évaluer la tolérance et la progression de la maladie chez des enfants d'âge < 2 ans (Étude d'efficacité post-autorisation (PAES)). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : non Plan de gestion des risques et mesures additionnelles de minimisation du risque
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) – Statuts particuliers • Médicament orphelin (désignation en date du 12 mars 2013) • ATU nominatives (octobre 2016), ATU de cohorte (mars 2017)
Posologie dans l'indication évaluée	BRINEURA (cerliponase alfa) ne peut être administré que dans un établissement de santé par un professionnel de santé formé qui maîtrise l'administration intracérébroventriculaire. La dose recommandée est de 300 mg de cerliponase alfa administrée une semaine sur deux par perfusion intracérébroventriculaire.

	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre produit lié au tractus digestif et au métabolisme, enzymes.
Mécanisme d'action	La cerliponase alfa est une forme recombinante de la tripeptidyl peptidase-1 humaine (rhTPP1).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, BRINEURA (cerliponase alfa) est pris en charge dans l'indication de l'AMM, excepté au Royaume Uni et en Croatie où les patients doivent avoir un score ML de 2 ou plus pour être éligibles au traitement. Aux Etats-Unis, BRINEURA (cerliponase alfa) à l'AMM depuis le 27 avril 2017 dans une indication restreinte par rapport à celle en Europe : « pour ralentir la perte de marche chez les patients pédiatriques symptomatiques âgés de 3 ans et plus atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale infantile tardive de type 2 (CLN2), également connue sous le nom de déficit en tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) ».
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué BRINEURA (cerliponase alfa) dans l'indication de l'AMM et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III dans la prise en charge de la maladie (Avis du 20/06/2018).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 27 novembre 2024. – Contribution de parties prenantes : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le terme « céréoïde-lipofuscinose neuronale » (CLN) désigne un ensemble de maladies neurodégénératives caractérisées par une accumulation essentiellement neuronale de lipopigments autofluorescents (céréoïde et lipofuscine), associée à une perte neuronale progressive¹. Il s'agit de maladies d'origine génétique qui ont principalement un mode de transmission récessif autosomique, à l'exception de la rare forme de l'adulte liée au gène *DNAJC5* qui est de transmission dominante autosomique.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Cliniquement, les CLN se caractérisent par des signes cliniques d'apparition et d'aggravation progressives :

- régression neurocognitive plus ou moins rapide et précoce,
- apparition d'une cécité en lien avec une atteinte rétinienne et maculaire,
- tableau d'épilepsie myoclonique progressive,
- syndrome pyramidal,

¹ Filière de Santé Maladies Rares G2M. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Céréoïde-lipofuscinoses neuronales. Novembre 2022.

- ataxie cérébelleuse avec atrophie cérébelleuse à l'IRM cérébrale.

L'évolution se fait vers le polyhandicap de manière plus ou moins rapide et le décès survient généralement dans l'enfance ou chez le jeune adulte. Quatre principales formes ont été définies sur des critères cliniques, électrophysiologiques et neuropathologiques : la forme infantile précoce, la forme infantile tardive, la forme juvénile et la forme de l'adulte.

La CLN2 par mutation du gène *TPP1* est la forme la plus fréquente de céréoïde-lipofuscinose, son histoire naturelle illustre la forme infantile tardive. Dans la CLN2, le développement est subnormal les 2 à 3 premières années de vie. La marche est acquise, l'enfant progresse et communique. Le retard de langage est fréquent et constitue souvent la première inquiétude. Il peut également être rapporté précocement des troubles du comportement de type difficultés attentionnelles, intolérance à la frustration, trouble des interactions. Le mode de révélation se fait ensuite sous la forme d'une régression psychomotrice avec installation progressive d'une marche ataxique, ou bien par l'entrée dans une maladie épileptique avec des crises épileptiques à début généralisé ou à début focal. Les myoclonies épileptiques sont très évocatrices mais ne sont pas toujours présentes. L'évolution est ensuite rapide avec une aggravation de l'ataxie, l'installation progressive d'une tétraparésie spastique et une microcéphalie acquise. Cela aboutit à une perte de la marche dans la première année qui suit le début des symptômes. L'atteinte ophtalmologique (atrophie optique et rétinopathie) est secondaire, progressive, et aboutit rapidement à une cécité.

L'évolution est rapide vers un polyhandicap et un état grabataire qui peut persister plusieurs années. L'épilepsie myoclonique progressive est alors souvent pharmaco-résistante. Le décès survient vers l'âge de 10-15 ans des complications du polyhandicap.

Épidémiologie

L'incidence globale des CLN en Europe, aux États-Unis et autres pays est de 1/12 500 à 1/100 000¹. Son incidence serait de 0,46/100 000 naissances vivantes. La forme infantile tardive de la CLN de type 2 (CLN2), en lien avec une mutation du gène *TPP1*, est la forme la plus fréquente de CLN en France.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, vise à optimiser la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie. Le suivi doit être initié le plus précocement possible dès le diagnostic établi. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie sont essentielles. Les traitements non spécifiques, médicamenteux ou non, visent à prendre en charge les divers symptômes rencontrés dans les CLN, et à permettre une adaptation du patient et de son environnement au handicap lié à la maladie. Ils peuvent faire intervenir divers professionnels de santé, médicaux ou paramédicaux, et nécessitent parfois une prise en charge médicale spécialisée. Les traitements symptomatiques ont pour objectif de contrôler au mieux les crises épileptiques, les mouvements anormaux, les troubles du comportement, et de prendre en charge la douleur. Ils ont également pour but de prévenir et éviter les complications liées à la maladie, notamment reflux gastroœsophagien (RGO), constipation, dénutrition, pneumopathies d'inhalation, conséquences orthopédiques, troubles psycho-affectifs.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Il n'existe aucun autre médicament indiqué ou recommandé dans le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2) ou déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1).

➔ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse comporte des soins de support multidisciplinaires, incluant la nutrition entérale.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace sur le cours de la maladie, bien toléré et d'administration adaptée à la population pédiatrique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de BRINEURA (cerliponase alfa) dans le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2) avait principalement reposé sur :

- les résultats d'une étude (190-201) de phase I/II d'escalade de dose, ouverte, qui a évalué la tolérance et l'efficacité de cerliponase alfa après 48 semaines de traitement chez 24 patients atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale. Le laboratoire a procédé à une comparaison des résultats à une cohorte historique de patients n'ayant pas été traités par cerliponase alfa.
- les résultats d'une étude de suivi (190-202) sur 48 semaines de l'étude 190-201 portant sur 23 patients traités par cerliponase alfa pendant 48 semaines dans l'étude initiale et traités par cerliponase alfa sur une durée totalisant 96 semaines. Il a été procédé à une analyse appariée des résultats de l'étude de suivi à 96 semaines et d'une cohorte historique de patients n'ayant pas été traités par cerliponase alfa.
- des données de tolérance issues du suivi des ATU.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont l'actualisation des données de tolérance et les résultats des études cliniques :

- étude 190-203 d'efficacité post-autorisation (PAES) qui a inclus 13 patients atteints de CLN2 traités par cerliponase alfa sur 144 semaines de traitement,
- étude de suivi (190-202) de l'étude 190-201 portant sur 23 patients traités par cerliponase alfa avec un recul d'environ 5 ans^{2,3,4},
- étude 190-504 (COMPASS) de tolérance, post autorisation, en cours, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance sur le long terme de la cerliponase alfa qui a inclus 48 patients traités atteints de CLN2, dont 8 patients français. La durée moyenne (ET) du traitement était de 5,2 (2,05) ans.

Pour chaque étude le laboratoire a fourni une analyse comparative de l'efficacité de cerliponase alfa versus les données d'une cohorte historique de patients n'ayant pas été traités par cerliponase alfa.

Le laboratoire a également fourni une analyse rétrospective des dossiers médicaux de patients traités par la cerliponase alfa en France (cf. paragraphe 3.4)⁵.

² Cherukuri A, Cahan H, de Hart G, et al. Immunogenicity to cerliponase alfa intracerebroventricular enzyme replacement therapy for CLN2 disease: Results from a Phase 1/2 study. Clin Immunol. 2018;197:68-764.

³ Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. N Eng J Med 2018;378(20):1898-19075

⁴ Schulz A, Specchio N, de los Reyes E, Gissen P, et al Safety and efficacy of cerliponase alfa in children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): an open-label extension study. Lancet Neurol 2024; 23: 60–706

⁵ Estublier, B. et al. Cerliponase alfa changes the natural history of children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: The first French cohort. Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paedi-atr. Neurol. Soc. 30, 17–21 (2021).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 20 juin 2018)

Une étude (190-201) non comparative, d'escalade de dose a évalué la tolérance et l'efficacité de cerliponase alfa à dose stable de 300 mg/2 semaines (posologie AMM) avec une administration sur 48 semaines chez des enfants atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale. Une comparaison des résultats de cette étude avec ceux d'une cohorte historique non traitée par cerliponase alfa a été réalisée.

Un total de 24 patients âgés de 3 à 8 ans ont été inclus. Les résultats d'efficacité portent sur 23 patients (1 patient ayant reçu une dose de cerliponase alfa a été exclu pour non-respect des procédures de l'étude). Le score clinique motricité langage ou score ML moyen à l'inclusion était de 3,6 (1,06). Le score ML est une adaptation des sous-scores moteur et du langage de l'échelle de Hambourg qui comprend en plus le domaine vision et convulsions. A l'inclusion, 20/24 patients avaient un score ML de 3 ou 4, soit la fourchette basse de la limite d'inclusion définie entre 3 et 6 points. Deux patients ont été inclus avec un score de 6 points (suggérant un stade précoce de progression de la CLN2).

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). Un total de 2 patients ont vu leur score ML s'améliorer de 2 points. Pour 13 patients (57%) le score est resté stable. Pour 3 patients, le score ML s'est aggravé de 2 points sous traitement.

Les résultats sur 48 semaines supplémentaires de traitement de l'étude d'extension (190-202), soit un total de 96 semaines de traitement, de l'ensemble 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 études 190-201/202 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 clinique 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.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude post-autorisation (PAES) (190-203)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, non comparative, multicentrique, pour évaluer la tolérance et l'efficacité de cerliponase alfa, chez des patients âgés de moins de 18 ans atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale. Les patients recevaient la cerliponase alfa pendant au moins 144 semaines. A la fin de l'étude, les patients avaient la possibilité de poursuivre dans l'étude de tolérance post-autorisation 190-504 (COMPASS).

Traitements reçus

Cerliponase alfa 300 mg en perfusion intracérébroventriculaire tous les 14 jours, de préférence le matin, avec une posologie adaptée à l'âge de l'enfant, conformément à l'AMM.

La durée du traitement a été portée de 48 semaines à un minimum de 144 semaines (amendement n°4 du 20 octobre 2017).

Population de l'étude

Au total, 14 patients (8 filles et 6 garçons) ont été inclus et traités. Treize patients (92,9 %) ont terminé l'étude ; un patient (7,1 %) a abandonné prématurément l'étude car il a choisi de recevoir le traitement commercialisé dans son pays d'origine.

L'âge moyen (ET) au moment du recrutement dans l'étude était de 3,0 (1,46) ans (intervalle 0,9 - 5,9 ans). Huit patients avaient < 3 ans (dont 5 < 2 ans), et 6 patients avaient ≥ 3 ans.

A l'inclusion, le score ML moyen (ET) était de 4,6 (1,69). Sept patients avaient un score de 6, un patient avait un score de 5 et 6 patients avaient un score < 5. Une diminution du score ML a été observée entre le recrutement dans l'étude et l'inclusion (avant l'instauration du traitement) chez 2 patients : un patient est passé d'un score de 3 (M=2) à 2 (M=1) en 12 jours ; un autre patient est passé d'un score de 4 (M=2) à 3 (M=1) en 38 jours.

A l'inclusion, le score MLVS⁶ moyen (ET) était de 10,3 (2,55).

Un total de 7 patients (50%) étaient présymptomatiques (score MVLS = 12) : tous avaient moins de 3 ans, dont les 5 patients âgés de moins de 2 ans (aucun patient ≥ 3 ans). Pour les 7 patients symptomatiques, l'âge moyen (ET) au 1^{er} symptôme était de 2,1 (0,72) ans (intervalle : 1,5 – 3,5 ans).

La durée moyenne (ET) d'exposition à la cerliponase alfa était de 140,4 (5,96) semaines.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la réduction du score ML (score de motricité et du langage), mesurée en unités de 48 semaines⁷. Étant donné que ce critère d'évaluation est une réduction, les valeurs les plus élevées représentent une détérioration plus marquée de l'état clinique. Le score ML était évalué toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 144 au minimum.

Les scores ML des patients de l'étude 190-203 ont été comparés à ceux de patients non traités issus d'une cohorte historique après appariement. Les patients de la cohorte historique sont issus d'une étude non interventionnelle (étude 190-901), qui a utilisé les données de la DEM-CHILD Multi-Center Clinical NCL Database du centre médical universitaire de Hambourg, en Allemagne. Les patients inclus dans DEM-CHILD (ainsi que l'étude 190-901) provenaient de plusieurs centres.

Les critères d'appariement 3-1 étaient le score ML, l'âge à l'inclusion et le génotype (pourcentage des mutations fréquentes). Au total, 12 patients de l'étude 190-203 ont été appariés avec 29 patients de la cohorte historique.

L'âge médian (min ; max) des patients dans les 2 groupes était de 2,7 (1,1 ; 4,5) ans et leur score ML médian (min ; max) de 5 (2 ; 6) points. Leur génotype était le suivant : 58,3 % avaient deux mutations fréquentes (i.e., c.509-1G et c.622C>T), 33,3 % une mutation fréquente et 8,3 % n'avait pas de mutation fréquente.

⁶ Score « Motor, langage, vision, seizures » de 12 points.

⁷ Score ML à 6 points de cette échelle qui en compte 12 et qui comprend en plus le domaine de la vision et le domaine de l'épilepsie.

Résultats sur le critère de jugement principal

La réduction moyenne (ET) du score ML a été de 1,30 (0,857) points / 48 semaines pour les patients de la cohorte historique versus 0,15 (0,243) points pour les patients de l'étude 190-203, soit une différence moyenne en faveur du traitement par la cerliponase alfa de 1,15 (0,174) points, IC 95 % (0,80 ; 1,50), $p < 0,0001$.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Délai jusqu'à la manifestation de la maladie chez les patients présymptomatiques

À la semaine 145, la totalité des patients présymptomatiques de la cohorte historique ($n=18$) avaient eu une manifestation maladie versus moins de la moitié ($n=3/7$, 43 %) des patients de l'étude 190-203. Le délai médian (IC 95 %) avant la manifestation de la maladie était de 67 (34 ; 94) semaines chez les patients de la cohorte historique, versus une médiane non atteinte chez les patients de l'étude 190-203. A la dernière évaluation, 3 des 7 patients de l'étude 190-203 n'avaient présenté aucune manifestation de la maladie.

Variation du score MLV par rapport à l'inclusion jusqu'à la dernière évaluation

Chez les patients de la cohorte historique, le score moyen MLV était de 7,8 points à l'inclusion ($n=28$) ; la variation moyenne par rapport à l'inclusion a été de -1,0 point à la semaine 49 ($n = 27$), de -2,1 points à la semaine 97 ($n = 25$), de -3,9 points à la semaine 145 ($n = 21$), et de -4,5 points à la semaine 169 ($n = 9$).

Chez les patients de l'étude 190-203, le score moyen MLV était de 8,0 points à l'inclusion ; la variation moyenne par rapport à l'inclusion était de -0,1 point à la semaine 49 ($n = 12$), -0,1 point à la semaine 97 ($n=12$), -0,7 point à la semaine 145 ($n=12$), et -0,7 à la semaine 169 ($n=11$).

Variation du score MLVS par rapport à l'inclusion jusqu'à la dernière évaluation

Chez les patients de la cohorte historique, le score moyen MLVS était de 10,2 points à l'inclusion ($n=28$) ; la variation moyenne par rapport à l'inclusion a été de -1,5 point à la semaine 49 ($n = 26$), de -3,0 points à la semaine 97 ($n = 24$), de -5,5 points à la semaine 145 ($n = 21$), et de -6,4 points à la semaine 169 ($n = 9$).

Chez les patients de l'étude 190-203, le score moyen MLVS était de 10,9 points à l'inclusion ; la variation moyenne par rapport à l'inclusion a été de -0,2 point à la semaine 49 ($n = 12$), -0,1 point à la semaine 97 ($n=12$), -0,6 point à la semaine 145 ($n=12$), et -0,6 à la semaine 169 ($n=11$).

3.2.2.2 Etude d'extension 190-202

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension de l'étude pivotale 190-201, non comparative, multicentrique, internationale.

Les patients ayant terminé les 48 semaines de traitement par la cerliponase alfa à la dose de 300 mg tous les 14 jours dans l'étude 190-201 étaient éligibles pour participer à l'étude 190-202. Au total, chaque patient recevait le traitement pendant 239 semaines supplémentaires dans l'étude 190-202 (auxquelles s'ajoutaient 6 mois de suivi supplémentaire pour la tolérance).

Traitements reçus

Cerliponase alfa 300 mg en perfusion intracérébroventriculaire tous les 14 jours de préférence le matin, avec une posologie adaptée à l'âge de l'enfant, conformément à l'AMM.

Critères de jugement

Les critères de jugement de l'efficacité incluaient :

- Le taux de réponse et le délai jusqu'à la 1^{ère} réduction irréversible de 2 points du score ML ou l'atteinte d'un score ML de 0,
- La réduction du score ML / 48 semaines,
- Le taux de réponse et délai jusqu'à un score ML de 0,
- Le délai jusqu'à la 1^{ère} réduction irréversible de 2 points ou l'atteinte d'un score de 0 dans les domaines individuels moteur ou langage,
- Evolution des scores individuels V et S,
- Evolution des scores MLV et MLVS,
- Données de mortalité : taux de décès et risque de décès.

Population de l'étude

Un total de 24 patients ont été inclus dans l'étude 190-201, dont 23 ont terminé l'étude et ont été inclus dans l'étude d'extension 190-202 après les 48 semaines de traitement par la cerliponase alfa. Un patient sur les 24 patients inclus est sorti d'étude après avoir reçu une seule perfusion du traitement, car il ne voulait pas se conformer aux procédures de l'étude. Ce patient a été exclu des analyses d'efficacité.

Au total, 17 patients ont terminé l'étude d'extension, 6 sont sortis d'étude pour les raisons suivantes : 2 patients ont arrêté selon les critères d'arrêt du protocole et 4 patients du fait de la décision des parents (déménagement ou traitement avec la forme commercialisée).

L'âge moyen (ET) des premiers symptômes de la maladie était de 3,4 (1,07) ans.

L'âge moyen (ET) à la première administration du traitement à la dose stable de 300 mg dans l'étude 190-201 était de 5,0 (1,29) ans ; 15 patients (63 %) avaient ≤ 5 ans et 9 patients (38 %) avaient > 5 ans.

Le score ML moyen (ET) à la première administration du traitement à la dose stable de 300 mg dans l'étude 190-201 était de 3,5 (1,18) points.

Les patients ont été appariés 1-1 avec une cohorte historique de patients non traités selon les critères d'appariement suivants :

- Score ML initial
- Âge initial (+/- 3 mois)
- Génotype : nombre de mutations fréquentes (c.622C>T, c.509.1G>C).

Au total, 17 paires appariées ont été constituées pour l'analyse comparative de l'efficacité.

Dans les populations appariées, l'âge moyen initial (ET) était de 4,6 (0,72) ans et de 4,6 (0,74) ans respectivement chez les patients de la cohorte historique et chez les patients traités de l'étude 190-201/202.

Résultats

Taux de réponse et délai jusqu'à la 1^{ère} réduction irréversible de 2 points du score ML ou l'atteinte d'un score ML de 0

Le taux de réponse (absence de 1^{ère} réduction irréversible de 2 points ou d'atteinte d'un score de 0) dans l'étude 190-202 a été de 47 % (8/17) versus 6 % (1/17) dans la cohorte historique.

Le délai médian de survenue de la 1ère réduction irréversible de 2 points du score ML ou de l'atteinte d'un score ML de 0 a été de 272 semaines chez les patients de l'étude 190-202 et 51 semaines pour les patients de la cohorte historique.

Le modèle des risques proportionnels de Cox sur le délai jusqu'à la 1ère réduction irréversible du score ML de 2 points ou l'atteinte d'un score de 0 a montré une différence en faveur des patients traités : HR= 0,06 ; IC 95 % (0,02 ; 0,25) ; $p < 0,0001$.

Réduction du score ML / 48 semaines

La réduction moyenne (ET) du score ML / 48 semaines a été de 0,42 (0,569) point pour les patients de l'étude 190-201/202 et de 1,92 (1,318) points pour les patients de la cohorte historique soit une différence en faveur de la cerliponase alfa de 1,51 point (IC95% [0,78 ; 2,23] ; $p < 0,003$).

Taux de réponse et délai jusqu'à l'atteinte d'un score ML de 0

Le taux de réponse (absence d'atteinte d'un score de 0) a été de 94% (16/17) dans l'étude 190-201/202 versus 24% (4/17) dans la cohorte historique. Le délai médian avant l'atteinte d'un score ML irréversible de 0 n'a pas été atteint chez les patients de l'étude 190-201/202 et était de 77 semaines chez ceux de la cohorte historique patients.

Délai jusqu'à la 1ère réduction irréversible du score de 2 points ou l'atteinte d'un score de 0 dans les domaines individuels moteur ou langage

- Score moteur : HR de 0,02 (IC à 95 % (0,00 ; 0,17), $p=0,0003$) en faveur de cerliponase alfa.
- Score de langage : HR de 0,11 (IC à 95 % (0,03 ; 0,41), $p=0,0011$) en faveur de cerliponase alfa.

Evolution du score de la vision

A l'inclusion, la totalité des patients traités par cerliponase alfa (23/23) avaient un score V de 2 ou 3 : 87 % des patients (20/23) avaient un score V de 3 ; 13 % (3/23) avaient un score de 2.

A 239 semaines, 48 % des patients (11/23) ont eu un score V de 2 ou 3, 52 % des patients (12/23) ont eu un score de 0 ou 1.

Au total, 17 % des patients étaient restés stables, 39 % patients avaient perdu 1 point, 26 % patients avaient perdu 2 points et 17 % patients avaient perdu 3 points.

Evolution du score des convulsions

A l'inclusion, 61 % des patients (14/23) avaient un score S de 3 ou de 2, 13 % (3/23) un score de 1, et 26% (6/23) un score de 0.

Lors de la dernière évaluation (239 semaines), 83 % des patients (19/23) ont eu un score S de 3 ou de 2, 9 % (2/23) un score de 1 et 9 % (2/23) un score de 0.

Au total, 74% des patients (17/23) sont restés stables ou se sont améliorés, 17 % (4/23) ont perdu 1 point, 1 patient (4 %) a perdu 2 points et 1 patient a perdu 3 points (4 %).

Mortalité

Une réduction du risque de décès été observée dans l'étude 190-201/202 par rapport à la cohorte historique (HR = 0,00, IC 95 % [0,00 ; -], $p=0 ; 0008$). Aucun patient n'est décédé dans l'étude 190-201/202 versus 4 patients (24 %) dans la cohorte historique. L'âge médian du décès chez ces patients était de 10,4 ans. Le délai médian jusqu'au décès n'a pas été atteint dans l'étude 190-201/202. Le délai médian jusqu'au décès était de 313 semaines chez les patients de la cohorte historique.

3.2.2.3 Etude de tolérance (190-504 -COMPASS)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude non interventionnelle (observationnelle), post-autorisation, multicentrique, multinationale, chez des patients ayant un diagnostic confirmé de maladie CLN2 traités par cerliponase alfa, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance au long terme. La durée de l'étude est de 10 ans maximum.

Population de l'étude

À la date du gel intermédiaire de la base des données (26 avril 2023), un total de 48 patients étaient inclus dans l'étude dont 8 au cours de la dernière période (27 avril 2022-26 avril 2023).

La durée moyenne (ET) du traitement pour l'ensemble des patients était de 5,2 (2,05) ans (N=48). La durée moyenne (ET) du traitement dans le groupe prévalent⁸ était de 5,4 (1,98) ans (n=46) et la durée moyenne (ET) du traitement dans le groupe incident⁹ était de 2,1 (0,11) ans (n=2).

Trente-six patients inclus (75,05 %) étaient toujours traités dans le cadre de l'étude au moment du gel de la base des données. Douze patients (25,0 %) avaient interrompu l'étude : 1 patient en raison d'une décision du médecin, 1 patient a choisi de se retirer, 1 patient en raison d'un événement indésirable, 1 patient est décédé, 8 patients avaient une autre raison : déménagement du patient (n=4), demande des parents du patient (n=3) et retrait du site de l'étude (n=1).

Au total, 41 patients (87,5 %) poursuivaient le traitement dans ou en dehors du cadre de l'étude.

Le symptôme le plus fréquent était l'épilepsie, rapporté chez 36/48 patients (75,0 %). L'âge médian d'apparition des crises d'épilepsie était de 3,0 ans. Le retard de langage était le deuxième symptôme le plus fréquent, rapporté chez 29/48 patients (60,4 %).

L'âge médian au diagnostic de la maladie CLN2 était de 3,0 ans. Quinze patients (31,3 %) avaient des frères et sœurs avec un diagnostic de maladie CLN2.

À l'inclusion, le score ML moyen (ET) était de 4,0 (1,33) et le score MLVS moyen (ET) de 9,1 (2,09).

Les patients de l'étude COMPASS ont été appariés à des patients d'une cohorte historique. Au total, 25 patients dans chaque groupe ont été appariés sur les critères d'âge et de score ML à l'inclusion.

Délai jusqu'à la 1ère réduction irréversible de 2 points du score ML ou l'atteinte d'un score de 0

Les patients de l'étude COMPASS étaient moins susceptibles d'avoir une réduction irréversible de 2 points ou un score ML de 0 que les patients de la cohorte historique (HR= 0,06, IC 95 % [0,02 ; 0,18], $p \leq 0,0001$). Le délai médian de survenue de l'événement chez les patients de l'étude COMPASS était de 4 ans (IC95% [4,0 ; 6,0] versus 1 an (IC95% [1,0 ; 2,0] chez les patients de la cohorte historique).

Après un suivi médian de 4,7 ans dans l'étude COMPASS et de 4,8 ans dans la cohorte historique, 60 % des patients de l'étude COMPASS ont eu une réduction de 2 points ou un score de 0 versus 92 % des patients de la cohorte historique.

Délai jusqu'à l'atteinte d'un score ML de 0

Les patients de l'étude COMPASS étaient moins susceptibles d'avoir un score ML de 0 que les patients de la cohorte historique (HR= 0,01, IC 95 % [0,00 ; 0,05], $p \leq 0,0001$). Le délai médian de survenue

⁸ Patients ayant débuté le traitement par cerliponase alfa avant l'inclusion dans l'étude.

⁹ Patients débutant le traitement par cerliponase alfa après l'inclusion dans l'étude ou dans les 60 jours suivant l'inclusion.

de l'événement chez les patients de la cohorte historique était de 2 ans (IC95% [1,0 ; 3,0] ; il n'a pas pu être évalué chez les patients de l'étude COMPASS.

Après un suivi médian de 4,7 ans dans l'étude COMPASS et de 4,8 ans dans la cohorte historique, 16 % des patients de l'étude COMPASS ont eu un score de 0 versus 84 % des patients de la cohorte historique.

Réduction du score ML / an et variation par rapport à l'inclusion

La réduction moyenne (ET) du score ML était de 1,94 (1,00) point/an pour les patients de la cohorte historique versus 0,29 (0,29) point/an pour les patients de l'étude COMPASS. La différence moyenne entre les groupes a été de 1,65 point/an ($p < 0,0001$).

La réduction moyenne (ET) du score ML en année 1 était de -1,7 (1,46) point ($n=23$) dans la cohorte historique versus -0,3 (0,53) point ($n=25$) dans l'étude COMPASS. A l'année 6 (dernière évaluation commune aux 2 groupes) la réduction moyenne (ET) était respectivement de -4,6 (1,43) points dans la cohorte historique et de -1,6 (0,99) point dans l'étude COMPASS.

Réduction du score MLVS

La réduction moyenne (ET) du score MLVS était de -2,56 (1,71) points/an pour les patients de la cohorte historique versus -0,46 (0,33) point/an pour les patients de l'étude COMPASS. La différence moyenne entre les groupes était de 2,10 points/an ($p < 0,0001$).

Les patients de la cohorte historique avaient une réduction du score MLVS plus rapide que les patients de l'étude COMPASS. La diminution moyenne (ET) du score des crises en année 1 dans la cohorte historique était de -2,3 (1,84) points ($n=21$) versus -0,1 (0,83) point ($n=23$) dans l'étude COMPASS. En année 8 (dernière évaluation commune aux deux groupes), la diminution moyenne (ET) du score MLVS dans la cohorte historique était de -11,0 (1,41) points versus -3,3 (3,27) points dans l'étude COMPASS.

Mortalité

Les patients de l'étude COMPASS avaient 92 % plus de chances de survivre que les patients du groupe d'histoire naturelle (HR : 0,08, [95% CI : 0,01, 0,64] ; $p=0,0173$). Dans l'étude COMPASS, la probabilité de décès était de 0 % aux années 4, 6 et 8. Elle est passée à 4 % aux années 10, 12 et 14. Dans le groupe d'histoire naturelle, la probabilité de décès est passée de 2 % à la sixième année à 8 % à la huitième année, 34 % à la dixième année, 67 % à la douzième année et 81 % à la quatorzième année. Au moment du gel de la base des données, 26 (48%) patients du groupe de l'histoire naturelle étaient décédés ; l'âge médian de décès de 10,4 ans (95%CI : 9,9-12,2). Un patient (2 %) est décédé dans l'étude COMPASS. Ce patient âgé de 8 ans a eu un épisode dystonique réfractaire au traitement et d'issue fatale, évalué par l'investigateur comme n'étant pas relié au médicament ni au dispositif ICV.

Résultats pour les patients français

Au moment du gel de la base des données, 8 patients avaient été traités dans 3 centres français, sur un total de 48 patients inclus dans l'étude. La plupart des patients français ($n=5$; 63%) ont été diagnostiqués et ont commencé le traitement par cerliponase alfa entre l'âge de 3 et 4 ans (intervalle : 3,2 - 6,1 ans).

Le score ML à l'initiation du traitement n'a pas été rapporté chez 5 patients (63%) ; les 3 autres patients avaient un score ML de 4, 3 et 2.

La durée moyenne (ET) de suivi des patients français était similaire à celle de l'ensemble du groupe traité, soit 4,9 (1,42) ans ; intervalle de 3,5 à 7,4 ans.

Deux des 3 patients français ayant une valeur de référence avant traitement ont pu être appariés à un patient de la cohorte historique :

- Patient 1 (4,3 ans, score ML de 4 avant traitement) : le patient de la cohorte historique a atteint un score ML de 0 en moins d'un an, alors que le patient traité par cerliponase alfa n'a pas atteint le score ML de 0 après presque 5 ans de suivi.
- Patient 2 (5,8 ans, score ML de 2 avant traitement) : le patient de la cohorte historique a atteint un score ML de 0 en moins d'un an, alors que le patient traité par cerliponase alfa l'a atteint après presque 5 ans de suivi.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 20 juin 2018)

Lors de l'examen initial, la commission avait relevé que les événements indésirables (EI) liés au traitement les plus fréquents étaient du type fièvre (46%), hypersensibilité (38%), convulsion (38%), vomissements (21%) et épilepsie (17%). La plupart des EI liés au traitement était de sévérité légère à modérée. Trois patients (13%) ont eu une hypersensibilité de grade 3 considérée comme liée au traitement. Aucun décès n'a été rapporté. Un pourcentage 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 de BRINEURA (cerliponase alfa) par voie ICV peut être associée à des EI potentiellement graves et des problématiques liées au dispositif ICV mais les événements rapportés ont été maîtrisés dans le cadre des études cliniques. Le recul sur l'efficacité et la tolérance de BRINEURA (cerliponase alfa) dans la CLN2 est actuellement limité à 96 semaines d'administration.

3.3.2 Étude post-autorisation (PAES) (190-203)

L'ensemble des patients ayant reçu un dispositif intracérébroventriculaire constituait la population de tolérance (n=14). Les 14 patients de l'étude ont été exposés à la cerliponase alfa. Cinq patients âgés de moins de 2 ans ont reçu 200 mg de cerliponase alfa pendant une moyenne (ET) de 6,9 (5,15) semaines (intervalle : 1,9 - 14,4 semaines) avant de recevoir la dose de 300 mg. La durée de l'exposition moyenne (ET) au traitement était de 140,4 (5,96) semaines, toutes doses confondues (intervalle : 119,7 - 142,6 semaines). Treize des 14 patients (93 %) de l'étude 190-203 avaient > 132 semaines d'exposition au traitement.

Les 14 patients (100 %) ont rapporté un EI, dont 11 patients (78,6 %) ont rapporté un EI considéré comme relié au médicament à l'étude. Dix patients (64,3 %) ont rapporté un EI de grade ≥ 3 .

Il n'a pas été observé de décès ou d'EI entraînant l'arrêt définitif du médicament à l'étude.

Au total, 12 patients (85,7 %) ont rapporté un EIG, dont 7 patients (50 %) ont rapporté un EIG considéré comme relié au traitement par l'investigateur et 3 patients (21,4 %) ont rapporté un EIG considéré comme relié au dispositif intracérébroventriculaire.

Cinq patients (35,7 %) ont rapporté un EI (dont 2 un EIG) qui a conduit à une interruption de la dose ; il n'y a pas eu d'EI conduisant à une réduction de la dose.

Des EI d'intérêt particulier ont été observés dans les catégories suivantes : état de mal épileptique (1 patient, 7,1 %), hypersensibilité (10 patients, 71,4 %), réactions pendant la perfusion (14 patients, 100 %), événements reliés au dispositif (5 patients, 35,7 %), anomalie à l'ECG (1 patient, 7,1 %) et événements cardiovasculaires (3 patients, 21,4 %).

Il n'a pas été observé d'hydrocéphalie, de méningite ou de déclin rapide inattendu du score de la maladie.

Au total, 53 EI reliés au traitement ont été rapportés chez 11 patients (78,6 %). Les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (25 EI chez 8 patients ; 57,1 %), l'hypersensibilité (20 EI chez 4 patients ; 28,6 %) et l'augmentation de la température corporelle (4 EI chez 1 patient).

Au total, 41 EIG ont été rapportés chez 12 patients de l'étude. Neuf patients ont rapporté 17 EIG qui étaient de grade ≥ 3 en termes de sévérité.

Les EIG rapportés plus d'une fois comprenaient pyrexie (7 EIG chez 4 patients), grippe (3 EIG chez 2 patients), pneumonie (3 EIG chez 1 patient), hypersensibilité (2 EIG chez 2 patients), hypertrophie adénoïdienne (2 EIG chez 2 patients) et caries dentaires (2 EIG chez 1 patient).

3.3.3 Etude d'extension 190-202

La population de tolérance comprenait tous les patients pour lesquels un dispositif d'accès à la VCI a été implanté au cours de la période 190-201 (n = 24).

Au total, 3142 perfusions (dont 3113 perfusions à 300 mg) ont été administrées dans l'étude 190-201/202, comprenant 616 perfusions totales (587 perfusions à 300 mg) administrées dans l'étude 190-201 et 2 526 perfusions à 300 mg administrées dans l'étude d'extension 190-202.

Les 24 patients ont été exposés au traitement (population de tolérance).

Tous les patients de l'étude 190-201/202 ont rapporté au moins un EI pendant la durée de l'étude. Il n'a pas été rapporté de décès, d'EI entraînant l'arrêt définitif du traitement ou d'EI entraînant l'arrêt de l'étude.

Au total, 240 EI considérés comme reliés à la cerliponase alfa ont été rapportés chez 23 patients (96 %) de l'étude 190-201/202, dont 99 EI chez 14 patients de l'étude 190-202. Les EI les plus fréquemment signalés par l'investigateur comme étant reliés comprenaient la pyrexie (127 EI chez 11 patients), l'hypersensibilité (16 EI chez 10 patients), les crises d'épilepsie (14 EI chez 9 patients), les vomissements (15 EI chez 6 patients) et l'épilepsie (4 EI chez 4 patients).

3.3.4 Etude de tolérance (190-504 -COMPASS)

À la date du gel intermédiaire de la base des données (26 avril 2023), un total de 48 patients avaient été inclus dans l'étude dont 8 au cours de la dernière période (27 avril 2022-26 avril 2023).

Chez l'ensemble des patients, la durée médiane d'exposition totale à la cerliponase alfa était de 5,0 ans (moyenne $\pm$ ET : $5,2 \pm 2,05$ ans).

Au cours de la période totale cumulée (jusqu'au 26 avril 2023), 91 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 21 patients (43,8 %). Les EI les plus fréquents par système de classe d'organe (SOC) étaient les affections du système nerveux (20 cas chez 10 patients), les infections et les infestations (20 cas chez 9 patients) et les affections gastro-intestinales (13 cas chez 6 patients).

Au total, 43 EI de grade 1 ont été rapportés chez 14 patients, 20 EI de grade 2 chez 10 patients, 26 EI de grade 3 chez 12 patients, 1 EI de grade 4 chez 1 patient et 1 événement de grade 5 chez 1 patient.

Seize EI chez 10 patients (21,3 %) ont conduit à une interruption du traitement : 2 patients ont interrompu le traitement en raison d'un cas de méningite (EIG).

Neuf patients (18,8 %) ont rapporté 15 EI ayant entraîné une interruption de dose (5 cas d'infection liée au dispositif, 3 cas de méningite, 2 cas de dysfonctionnement du dispositif, 2 cas de fuite du dispositif, 1 cas de pneumonie aiguë, 1 cas de contamination microbienne du produit, et 1 cas de convulsions (21,3 %). Quatorze de ces événements ont été classés comme des EIG : 5 cas d'infection liée au dispositif, 3 cas de méningite (dont 1 cas de méningite afebrile), 2 cas de fuite du dispositif, 1 cas de colonisation du dispositif par *Staphylococcus capitis*, 1 cas de convulsions, 1 cas de pneumonie et 2 cas de dysfonctionnement du dispositif.

Un total de 37 événements indésirables reliés à BRINEURA (cerliponase alfa) ont été rapportés par 6 patients (12,5 %), dont les plus fréquemment rapportés comprenaient la pyrexie, l'éruption maculopapulaire et les vomissements.

Un total de 22 événements reliés au dispositif ont été rapportés chez 10 patients, dont les plus fréquemment rapportés étaient les fuites et les infections liées au dispositif.

Un total de 45 EIG ont été rapportés par 16 patients (33,3 %), dont un EIG de crise d'épilepsie évalué comme étant relié à la cerliponase alfa par l'investigateur.

Les 9 réactions d'hypersensibilité (chez 3 patients) comprenaient 6 cas d'éruptions maculopapulaires chez 2 patients, 2 cas de réactions liées à la perfusion chez 1 patient et 1 cas d'érythème chez 1 patient.

Un décès a été rapporté, il s'agit d'un patient ayant eu un événement dystonique réfractaire au traitement avec une issue fatale, évalué par l'investigateur comme n'étant pas liée au médicament ou au dispositif.

3.3.5 Données du PBRER, PGR, RCP

Le laboratoire a fourni le dernier PBRER n°9 qui couvre la période du 27 avril 2022 au 26 avril 2023, (date du rapport 26 juin 2023), lequel n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

Le résumé des risques du PGR de BRINEURA (cerliponase alfa) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hypersensibilité (y compris les réactions anaphylactiques) – Problèmes liés au dispositif : infection/blocage/dislocation/dégradation – Convulsions – Méningite.
Risques importants potentiels	– Immunogénicité – Événements cardiaques/ bradycardie – Hydrocéphalie
Informations manquantes	– Sécurité et tolérance à long terme – Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement – Utilisation chez les patients âgés de moins de 2 ans – Utilisation chez les patients âgés de plus de 8 ans – Utilisation chez les patients atteints d'une maladie CLN2 avancée

Selon le RCP, les effets indésirables ont été évalués chez 38 patients atteints de CLN2 ayant reçu au moins une dose de cerliponase alfa dans le cadre d'études cliniques sur une période allant jusqu'à 309 semaines ou ont été rapportés après la mise sur le marché. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) observés pendant les essais cliniques sur cerliponase alfa comprennent : fièvre, convulsions, protéinorachie faible, anomalies de l'ECG, vomissements, problèmes d'aiguille, infections liées au dispositif et hypersensibilité. Aucun patient n'a arrêté son traitement en raison d'événements indésirables.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Les dossiers médicaux des patients traitées par cerliponase alfa dans 3 centres hospitaliers en France (Hôpital La Timone, Marseille ; Hôpital Necker, Paris ; Hôpital R. Debré, Paris) ont été étudiés rétrospectivement. Huit patients ont été identifiés et sept patients ont été inclus.

L'âge moyen (ET) au moment du diagnostic était de 50 (10) mois avec un score CLN2 ML égal à 3,6 [1,5-5]. L'âge moyen (ET) au début de l'enzymothérapie par cerliponase alfa était de 56 (13) mois avec un score CLN2 ML égal à 3,1 [1-5].

Lors de la dernière évaluation disponible, l'âge moyen (ET) était de 82 (20) mois avec un score CLN2 ML égal à 2,8 [0-5]. En 26 mois, le score CLN2 ML moyen a diminué de 0,3 point.

La fièvre et les convulsions après la perfusion étaient des effets secondaires fréquents. Pour un patient, ces symptômes ont cessé après l'introduction d'une prémédication avec des stéroïdes oraux. Quatre patients ont nécessité un retrait du réservoir en raison d'un dysfonctionnement du cathéter lié à une infection du dispositif ou à une infection présumée. Ces 4 patients ont reçu un traitement antibiotique par voie intraveineuse pendant l'ablation et le remplacement du réservoir. Ils n'ont pas eu d'infection grave ou de méningite clinique. Des bactéries ont été identifiées chez 3 patients. Un patient a été suspecté d'infection de réservoir avec une PCR positive pour *Candida Albicans* et *Enterococcus Faecalis*. Cependant, des analyses complémentaires n'ont pas montré de réaction cellulaire dans le liquide céphalorachidien, culture positive ou d'infection clinique, ce qui indique une contamination probable. Dans tous ces cas, le traitement par la cerliponase alfa a été légèrement retardé.

3.5 Modification du parcours de soins

BRINEURA (cerliponase alfa) est administré par voie intracérébroventriculaire à l'aide d'un réservoir sous-cutané (type réservoir d'Ommaya) implanté chirurgicalement sous aseptie stricte. Le traitement sera débuté dans un centre ayant l'expérience et l'expertise de ces perfusions. Le produit, gardé congelé, sera sorti à température ambiante le jour même une fois que les conditions de perfusions auront été vérifiées à l'arrivée du patient : absence de fièvre, de signe infectieux local... La mise en place du cathéter de perfusion est réalisée par un médecin dans des conditions stériles avec l'aide d'une infirmière ayant l'habitude de réaliser ce geste. Les premières perfusions devront être suivies d'une période de surveillance hospitalière de 4 heures à la fin de la perfusion afin de s'assurer de la bonne tolérance et de l'absence d'effets secondaires. Cette surveillance pourra être par la suite diminuée en fonction de l'état de l'enfant.

Dans son avis initial du 20/06/2018, la Commission avait relevé que du fait de son mode d'administration, BRINEURA (cerliponase alfa) est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins, mais le laboratoire n'a fourni aucune donnée permettant de l'évaluer. Le dossier de réévaluation ne fournit pas de données à ce sujet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Etudes en vie réelle

- Etude 190-801 : analyse rétrospective en cours à long terme du registre DEM-CHILD visant à évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de la cerliponase alfa chez les patients atteints de CLN2
- Etude 190-501 observationnelle (US) en cours visant à évaluer la sécurité à long terme de la cerliponase alfa chez les patients atteints de la maladie CLN2
- Etude 190-504 (COMPASS) de tolérance, post-autorisation non interventionnelle (observationnelle) dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles délivrée le 30 mai 2017, visant à évaluer la tolérance et l'efficacité de la cerliponase alfa chez les patients atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale (CLN2) sur le long terme
- Etude 190-506 observationnelle (Japon) en cours visant à évaluer la sécurité à long terme de la cerliponase alfa chez les patients japonais atteints de la maladie CLN2.

4. Discussion

Lors de l'évaluation initiale, la Commission avait relevé que des données d'efficacité limitées issues d'une étude non comparative, mettent en évidence un ralentissement de l'évolution de la maladie sur la base d'un score ayant évalué 2 composantes, à savoir la motricité et le langage, après 48 et 96 semaines de traitement, sans données de mortalité à ce jour, avec une mise en perspective de ces résultats avec ceux d'une cohorte de patients non traités qui suggère un bénéfice du traitement sur le score moteur-langage. Le recul était limité à 96 semaines avec par conséquent des incertitudes sur la tolérance de ce médicament administré par voie intracérébroventriculaire et sur son efficacité à plus long terme.

Les nouvelles données fournies portent sur :

- Une étude 190-203 d'efficacité post-autorisation (PAES) portant sur 13 patients atteints de CLN2 après 144 semaines de traitement.
- Une étude d'extension (190-202) de l'étude initiale (190-201) portant sur 23 patients avec un recul d'environ 5 ans, contre 96 semaines lors de l'évaluation initiale.
- Une étude 190-504 (COMPASS) de tolérance, post autorisation, toujours en cours, portant sur 48 patients traités par cerliponase alfa, dont 8 patients français. La durée moyenne (ET) du traitement pour l'ensemble des patients était de 5,2 (2,05) ans.

Pour chacune de ces études, le laboratoire a procédé à une analyse comparative de l'efficacité de cerliponase alfa versus les données d'une cohorte historique de patients n'ayant pas été traités par cerliponase alfa.

Dans l'étude post-autorisation (PAES) (190-203), 14 patients ont été inclus, dont 13 patients (92,9 %) ont terminé l'étude. La durée moyenne (ET) du traitement était de 140,4 (5,96) semaines. Au total, 12/14 patients de l'étude 190-203 ont été appariés avec 29 patients de la cohorte historique. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 2,7 ans et le score ML médian de 5 points dans les deux groupes. La réduction du score ML / 48 semaines, critère principal d'efficacité, était en moyenne (ET) de 1,30 (0,86) point chez les patients de la cohorte historique versus 0,15 (0,24) point chez les patients de l'étude 190-203, soit une différence moyenne (ET) en faveur de la cerliponase alfa de 1,15 (0,17) point, IC 95 % (0,80 ; 1,50), $p < 0,0001$.

Dans l'étude d'extension (190-202), 23 patients ont été inclus. Le score ML moyen (ET) à la première administration du traitement à la dose stable de 300 mg dans l'étude initiale 190-201 était de 3,5 (1,18) points.

Au total, 17 paires appariées ont été constituées pour l'analyse comparative de l'efficacité. Dans les populations appariées, l'âge moyen initial (ET) était de 4,6 (0,72) ans et de 4,6 (0,74) ans respectivement chez les patients de la cohorte historique et chez les patients traités de l'étude 190-201/202.

L'analyse sur les populations appariées (17 patients dans chaque groupe) a montré que :

- Le taux de réponse (absence de la 1ère réduction irréversible de 2 points du score ML ou d'un score ML de 0) a été de 47% (8/17) chez les patients de l'étude 190-201/202 versus 6 % (1/17) des patients de la cohorte historique.
- Le délai médian de survenue de la 1ère réduction irréversible de 2 points du score ML ou de l'atteinte d'un score ML de 0 a été 5 fois plus long chez les patients de l'étude 190-201/202 que chez les patients de la cohorte historique avec respectivement 272 semaines et 51 semaines.
- Le Hazard Ratio (HR) du délai jusqu'à la 1ère réduction irréversible du score ML de 2 points ou l'atteinte d'un score ML de 0 a été de 0,06, IC 95 % (0,02 ; 0,25), $p < 0,0001$.
- Les patients de l'étude 190-201/202 ont eu environ 15 fois moins de risque de présenter une réduction irréversible de 2 points du score ML ou d'atteindre un score ML de 0 que les patients de la cohorte historique.
- La réduction moyenne (ET) du score ML / 48 semaines a été de 0,42 (0,569) point chez les patients de l'étude 190-201/202 versus 1,92 (1,318) point chez les patients de la cohorte historique, soit une différence en faveur de la cerliponase alfa de 1,51 point (IC95% [0,78 ; 2,23] ; $p < 0,003$).
- Les scores de la vision et de l'épilepsie ont suggéré un ralentissement de l'évolution de la maladie, par la cerliponase alfa, concernant ces domaines.
- Aucun patient de l'étude 190-201/202 n'est décédé versus 4/17 patients (24 %) de la cohorte historique. L'âge médian du décès chez les patients non traités de la cohorte historique était de 10,4 ans.

L'étude de tolérance (190-504 -COMPASS) post-autorisation a inclus 48 patients. La durée moyenne (ET) du traitement pour l'ensemble des patients était de 5,2 (2,05) ans ($N=48$). Douze patients (25,0 %) avaient interrompu l'étude. L'âge médian au diagnostic de la maladie CLN2 était de 3,0 ans. À l'inclusion, le score ML moyen (ET) était de 4,0 (1,33) et le score MLVS moyen (ET) de 9,1 (2,09).

Les patients de l'étude COMPASS ont été appariés à des patients de la cohorte historique. Au total, 25 patients dans chaque groupe ont été appariés sur les critères d'âge et de score ML à l'inclusion. Les résultats suggèrent un bénéfice du traitement par cerliponase alfa sur les différents critères évalués, à savoir le délai jusqu'à la 1ère réduction irréversible de 2 points du score ML ou l'atteinte d'un score de 0, le délai jusqu'à l'atteinte d'un score ML de 0, la réduction du score ML / an et variation par rapport à l'inclusion, la réduction du score MLVS. Cette étude comportait 38% de données manquantes sur le score ML.

Les analyses comparatives pour ces 3 études ont été réalisées à partir d'échantillons appariés patients traités / patients d'une cohorte historique utilisant 3 critères d'appariement (score ML, âge, génotype) dans les études 190-202 et 190-203 et 2 critères (score ML, âge) dans l'étude 190-504. L'appariement a conduit à restreindre le nombre de patients traités analysés pour l'efficacité : de 6 patients dans l'étude 190-202, de 1 patient dans l'étude 190-203 et de 19 patients dans l'étude 190-504 ; ce qui peut conduire à un biais de sélection. Les analyses statistiques n'ont pas toujours parfaitement tenu compte de la nature appariée des données ; ceci pouvant conduire à une surestimation de l'effet traitement.

L'ensemble des données observationnelles de ces 3 études ouvertes, avec une mise en perspective des résultats des patients traités avec ceux d'une cohorte de patients non traités, suggèrent la

persistance de l'effet du traitement sur le long terme, le recul maximal étant de 5 ans de traitement par la cerliponase alfa.

L'actualisation des données de tolérance et les données d'utilisation avec un recul plus important n'ont pas mis en évidence de nouveau signal avec BRINEURA (cerliponase alfa), dont le profil de tolérance en lien avec son mode d'administration, comporte de nombreux EI.

Dans l'étude de tolérance au long terme (5 ans) portant sur 48 patients, 16 EI chez 10 patients ont conduit à une interruption du traitement, dont 2 patients ont interrompu le traitement en raison d'un cas de méningite (EIG).

Neuf patients ont rapporté 15 EI ayant entraîné une interruption de dose (5 cas d'infection liée au dispositif, 3 cas de méningite, 2 cas de dysfonctionnement du dispositif, 2 cas de fuite du dispositif, 1 cas de pneumonie aiguë, 1 cas de contamination microbienne du produit, et 1 cas de convulsions). Quatorze de ces événements ont été classés comme des EIG, comprenant des cas d'infection liée au dispositif (n=5), des cas de méningite (n=3), 2 cas de fuite du dispositif, 1 cas de colonisation du dispositif par *Staphylococcus capitis*, 1 cas de convulsions, 1 cas de pneumonie et 2 cas de dysfonctionnement du dispositif.

Les EI les plus fréquemment rapportés comprenaient la pyrexie, l'éruption maculo-papulaire et les vomissements. Un total de 22 événements reliés au dispositif ont été rapportés chez 10 patients, dont les plus fréquemment rapportés étaient les fuites et les infections liées au dispositif. Un total de 45 EIG ont été rapportés par 16 patients, dont un EIG de crise d'épilepsie évalué comme étant relié à la cerliponase alfa par l'investigateur. Il a été rapporté 9 réactions d'hypersensibilité chez 3 patients. Un décès a été rapporté, évalué par l'investigateur comme n'étant pas liée au médicament ou au dispositif.

Compte tenu des données observationnelles d'efficacité, de tolérance et malgré les limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de BRINEURA (cerliponase alfa) sur la morbi-mortalité, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Du fait de son mode d'administration par voie intracérébroventriculaire toutes les 2 semaines, BRINEURA (cerliponase alfa) est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins, mais le laboratoire n'a fourni aucune donnée permettant de l'évaluer.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

L'ensemble des décisions thérapeutiques dans cette maladie rare doivent être prises de manière collégiale, lors de RCP organisées par la Société Française de Neurologie Pédiatrique.

Chez les patients avec un diagnostic confirmé de CLN2 avec un déficit en TPP1, BRINEURA (cerliponase alfa), administré toutes les 2 semaines par voie intracérébroventriculaire, est un traitement enzymatique substitutif de 1ère 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 (cerliponase alfa) peut être instauré en cas de progression précoce à modérée de la maladie documentée par un score de 3 à 6 sur l'échelle ML (motricité et langage) avec un score d'au moins 1 point pour chacun des deux domaines motricité et langage. Ainsi, un traitement par BRINEURA (cerliponase alfa) ne doit pas être instauré chez un patient ayant perdu toute faculté de marche.

Le recul maximal de traitement avec BRINEURA (cerliponase alfa) est, à ce jour, d'environ 5 ans. La durée optimale de traitement n'est actuellement pas connue.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2) ou déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1) est une maladie infantile génétique rare, grave, d'évolution rapide entraînant une perte complète des capacités motrices et du langage en 2,5 ans. La CLN2 altère significativement la vision, les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie et met en jeu le pronostic vital. L'âge moyen de décès est compris entre 8 et 12 ans dans un tableau de polyhandicap majeur.
- ➔ Il s'agit d'un médicament substitutif à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ BRINEURA (cerliponase alfa) est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention qui permet de ralentir l'évolution de la maladie, sur ses composantes motricité et langage.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu, bien que non formellement démontré, sur la morbi-mortalité, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré,
 - du potentiel impact sur l'organisation des soins lié au mode d'administration de BRINEURA (cerliponase alfa) (hospitalisation, EI, ...) qui n'a toujours pas été évalué, faute de données fournies,

BRINEURA (cerliponase alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRINEURA 150 mg (cerliponase alfa), solution pour perfusion, reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de BRINEURA 150 mg (cerliponase alfa), solution pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité initiales limitées issues d'une étude non comparative, qui mettaient en évidence un ralentissement de l'évolution de la maladie sur la base d'un score ayant évalué 2 composantes, à savoir la motricité et le langage, après un maximum de 96 semaines de traitement, sans donnée de mortalité ; avec une mise en perspective des résultats avec ceux d'une cohorte de patients non traités qui suggéraient un bénéfice du traitement sur le score motricité/langage,
- des nouvelles données issues de 3 études avec un recul plus important, à savoir une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) portant sur 13 patients après 144 semaines de traitement, une étude d'extension (190-202) de l'étude initiale (190-201) portant sur 23 patients avec un recul d'environ 5 ans, une étude (COMPASS) de tolérance, post autorisation, toujours en cours, portant sur 48 patients, dont 8 patients français, avec une durée moyenne (ET) du traitement pour l'ensemble des patients de 5,2 (2,05) ans,
- des analyses comparatives, non dénuées de biais, pour chacune de ces études de l'efficacité de cerliponase alfa versus les données d'une cohorte historique de patients n'ayant pas été traités par cerliponase alfa suggérant un bénéfice sur le score motricité/langage,
- des données de tolérance avec un recul plus important qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal, le profil de tolérance de BRINEURA (cerliponase alfa) étant caractérisé par des événements en lien avec le médicament ainsi que ses modalités d'administration par voie intracérébrovasculaire,
- du besoin médical identifié dans la prise en charge thérapeutique de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2, maladie infantile génétique, rare, rapidement invalidante, d'évolution fatale,

la Commission considère que BRINEURA (cerliponase alfa) 150 mg, solution pour perfusion, conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2.

5.5 Population cible

Dans l'avis du 20 juin 2018, la population susceptible d'être traitée par BRINEURA (cerliponase alfa) en France était estimée à 25 patients sur une période de 3 ans, selon avis d'experts.

Selon le laboratoire, au maximum, 3 nouveaux patients par an ont été diagnostiqués en France depuis les 5 dernières années. L'âge lors du diagnostic était en moyenne de 4 à 5 ans.

Selon avis d'expert, la population des enfants pouvant bénéficier du traitement par BRINEURA (cerliponase alfa) pourrait être estimée à 18 à 20 patients.

La population susceptible d'être traitée par BRINEURA (cerliponase alfa) en France est estimée à 18 à 20 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres demandes

La Commission reconnaît l'importance de la tenue d'un registre français pour permettre d'affiner la stratégie et le choix thérapeutique en fonction du stade de la maladie, de connaître l'évolution des enfants traités en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie, de mesurer l'impact sur l'organisation des soins. La question du dépistage néonatal de cette maladie est à considérer.