

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
20 juin 2018***Date d'examen par la Commission : 21 février 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 mars 2018  
a fait l'objet d'une audition le 20 juin 2018.***cerliponase alfa****BRINEURA 150 mg, solution pour perfusion****Boîte de 1 (CIP : 34009 550 337 1 4)**

Laboratoire BIOMARIN

Code ATC	<b>A16AB17 (Enzymes)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« BRINEURA est indiqué pour le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1).»</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

SMR	Important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données d'efficacité limitées issues d'une étude non comparative, ouverte qui 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,</li> <li>- de la 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,</li> <li>- du recul limité à 96 semaines et par conséquent des incertitudes sur la tolérance de ce médicament administré par voie intracérébroventriculaire et sur son efficacité à plus long terme,</li> <li>- 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, dont la prise en charge était jusqu'à présent limitée au traitement palliatif à visée symptomatique,</li> </ul> <p>la Commission considère que BRINEURA apporte une amélioration du service médical modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2.</p>
ISP	BRINEURA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les patients avec un diagnostic confirmé de CLN2 avec un déficit en TPP1, BRINEURA, administré toutes les 2 semaines par voie intracérébroventriculaire, est un traitement enzymatique substitutif de 1<sup>ère</sup> intention qui permet de ralentir l'évolution de la maladie, sur ses composantes motricité et langage.</p> <p>Au regard de la rapidité et de la prédictibilité d'évolution de la maladie sans traitement, le traitement substitutif devrait être mis en place aux stades les plus précoces de progression de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie. Un traitement par BRINEURA peut être instauré 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 ne doit pas être instauré chez un patient ayant perdu toute faculté de marche.</p> <p>Il est précisé que le recul actuel sur les données d'efficacité et de tolérance de BRINEURA est limité à 96 semaines de traitement. La durée optimale de traitement n'est actuellement pas connue.</p>
Recommandations	<p>La Commission souhaite avoir communication des données du registre de patients atteints de CLN2 demandé par l'AMM, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- 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,</li> <li>- les critères d'efficacité et de tolérance de BRINEURA avec notamment l'évolution du score ML sous traitement,</li> </ul> <p>La Commission souhaite avoir connaissance de premiers résultats dans un délai maximal de 5 ans.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	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)) (cf paragraphe 08.5)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament en réserve hospitalière Médicament orphelin (désignation en date du 12 mars 2013) ATU nominatives (octobre 2016) et ATU de cohorte <sup>1</sup> (mars 2017) (cf. paragraphe 8.3.5) Plan de gestion des risques et mesures additionnelles de minimisation du risque (cf paragraphe 8.3.4)
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A16 Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16A Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AB Enzymes A16AB17 Cerliponase alfa

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription aux collectivités de BRINEURA, à base de cerliponase alfa, dans le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1). La cerliponase alfa est une forme recombinante de tripeptidyl-peptidase1 humaine (rhTPP1), produite par la technique de l'ADN recombinant sur cultures cellulaires de mammifères (cellules d'ovaire de hamster chinois, CHO).

Il s'agit d'une proenzyme (zymogène) protéolytique inactive, activée dans le lysosome. L'enzyme protéolytique activée (rhTPP1) clive les tripeptides de l'extrémité N terminale de la protéine cible sans spécificité de substrat connue.

BRINEURA s'administre par voie intracérébroventriculaire (ICV) dans le liquide céphalorachidien (LCR) par perfusion au moyen d'un réservoir implanté chirurgicalement (dispositif d'accès ICV)<sup>2,3</sup> par un neurochirurgien pédiatre.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« BRINEURA est indiqué pour le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1). »

<sup>1</sup> Indication de l'ATU de cohorte : « traitement des patients atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale CLN2 également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1) »

<sup>2</sup> Ces dispositifs, non spécifiques à BRINEURA, sont disponibles sur le marché.

<sup>3</sup> Les actes nécessaires à l'administration de BRINEURA existent dans la CCAM.

## 04 POSOLOGIE

« BRINEURA ne peut être administré que dans un établissement de santé par un professionnel de santé formé qui maîtrise l'administration intracérébroventriculaire.

### Posologie

La dose recommandée est de 300 mg de cerliponase alfa administrée une semaine sur deux par perfusion intracérébroventriculaire.

Chez les patients de moins de 2 ans des doses plus faibles sont recommandées, voir la rubrique population pédiatrique.

Le traitement préalable des patients par des antihistaminiques accompagnés ou non d'antipyrétiques est recommandé 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion.

La poursuite du traitement au long cours doit être soumise à une évaluation clinique régulière pour estimer si les bénéfices l'emportent sur les éventuels risques chez chaque patient.

### Ajustements posologiques

Il peut s'avérer nécessaire d'envisager des ajustements posologiques chez les patients qui ne tolèrent pas la perfusion. La dose peut être réduite de 50 % et/ou le débit de la perfusion ralenti.

Si la perfusion est interrompue en raison d'une réaction d'hypersensibilité, elle doit être reprise à un débit de perfusion correspondant à environ la moitié du débit de perfusion initial ayant entraîné la réaction d'hypersensibilité.

La perfusion doit être interrompue et/ou le débit de la perfusion réduit chez les patients qui, selon l'avis du médecin prescripteur, présentent une possible augmentation de la pression intracrânienne pendant la perfusion d'après des symptômes tels que maux de tête, nausées, vomissements ou altération de l'état mental. Ces précautions sont particulièrement importantes chez les patients de moins de 3 ans.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BRINEURA chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas encore été établies. Il existe des données limitées chez les enfants âgés de 2 ans et il n'existe pas de données cliniques chez les enfants âgés de moins de 2 ans (voir rubrique 5.1 du RCP). La posologie proposée chez les enfants âgés de moins de 2 ans a été estimée d'après la masse cérébrale.

Dans des études cliniques, le traitement par BRINEURA a été initié chez des enfants de 2 à 8 ans. Il existe des données limitées chez les patients âgés de plus de 8 ans. Le traitement doit être fondé sur les risques et les bénéfices évalués par le médecin pour chaque patient.

La posologie sélectionnée pour les patients est fonction de l'âge au moment du traitement et doit être ajustée en conséquence (voir Tableau 1). Chez les patients de moins de 3 ans, la dose recommandée est déterminée selon la posologie utilisée dans l'étude clinique 190-203 en cours, voir rubrique 5.1 du RCP. »

**Tableau 1 : Dose et volume de BRINEURA**

Tranche d'âge	Dose totale administrée une semaine sur deux (mg)	Volume de la solution de BRINEURA (mL)
de la naissance à < 6 mois	100	3,3
6 mois à < 1 an	150	5
1 an à < 2 ans	200 (les 4 premières doses) 300 (les doses suivantes)	6,7 (les 4 premières doses) 10 (les doses suivantes)
2 ans et plus	300	10

## 05 BESOIN MEDICAL

---

La céréoïde lipofuscinose neuronale (CLN) est un groupe de maladies génétiques neurodégénératives progressives caractérisées sur le plan clinique par un déficit intellectuel et moteur, une épilepsie et une perte de la vision avec dégénérescence rétinienne<sup>4</sup>.

La CLN2 correspond le plus fréquemment à une forme infantile tardive de céréoïde lipofuscinose neuronale. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative héréditaire de transmission autosomique récessive causée par des variants pathogènes du gène CLN2 codant la tripeptylpeptidase-1 (TPP1) et entraînant un déficit de l'activité lysosomale TPP1<sup>5,6,7</sup>. Ce déficit entraîne une accumulation de substrats normalement métabolisés par cette enzyme dans les neurones, la rétine et les cellules gliales, entraînant une dégénérescence cérébrale et rétinienne progressive.

Les 1<sup>er</sup> symptômes de la CLN2 se manifestent entre l'âge de 2 et 4 ans<sup>9,10</sup> et comprennent des crises d'épilepsie et/ou une ataxie fréquemment associés à un trouble du langage préexistant<sup>8,9,10</sup>. Une perte rapide de la fonction motrice et du langage survient ensuite sur une période de 2,5 ans. Les patients présentent alors une ataxie, des troubles moteurs et une dystonie parfois, des crises d'épilepsie et des myoclonies, une démence progressive et des douleurs. Les atteintes centrale et rétinienne sont progressives et sont responsables d'une cécité précoce. La plupart des patients deviennent polyhandicapés, grabataires, aveugles, avec une déficience intellectuelle profonde et nécessitent une alimentation entérale (par sonde nasogastrique ou sonde de gastrostomie). L'âge moyen de décès est compris entre 8 et 12 ans dans un tableau de polyhandicap majeur<sup>10,11,12,13</sup>.

La prévalence moyenne dans le monde de la CLN2 est estimée entre 0,6 et 0,7/1 000 000<sup>14</sup>. Son incidence serait de 0,46/100 000 naissances vivantes.

La prise en charge actuelle consiste en des soins à visée symptomatique et palliative, dans l'objectif de maintenir les capacités fonctionnelles et la qualité de vie.

Il existe un besoin médical de disposer d'un médicament indiqué dans la CLN2 visant à stabiliser et retarder le déclin fonctionnel et intellectuel.

---

<sup>4</sup> Site Ophanet. Céréoïde-lipofuscinose neuronale. Consulté le 15/11/2017.

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=216](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=216)

<sup>5</sup> Worgall S, Kekatpure M, Heier L, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 2007;69:521-35.

<sup>6</sup> Schulz A, Kohlschutter A, Mink J, et al. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832:1801-6.

<sup>7</sup> Chang M, Cooper J, Davidson B, et al. CLN2. *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses* 2011; 80-109.

<sup>8</sup> Nickel M, Jacoby D, Lezius S, et al. Natural history of CLN2 disease: Quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression. Poster. 12th Annual WORLD Symposium; 29th February - 4 March 2016; San Diego, CA, USA.

<sup>9</sup> Nickel M, Simonati A, Jacoby D, et al. Natural history of CLN2 disease: Quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression in an international cohort of 137 patients. En cours de publication.

<sup>10</sup> Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 2002;112(4):347-54.

<sup>11</sup> Moore SJ, Buckley DJ, MacMillan A, et al. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. *Clin Genet* 2008;74:213-22.

<sup>12</sup> Sleat DE, Gin RM, Sohar I, et al. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1511-23.

<sup>13</sup> Schulz A, Kohlschutter A. NCL Disorders: Frequent causes of childhood dementia. *Iran J Child Neurol* 2013;7:1-8.

<sup>14</sup> Chang C. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. Updated: May 04, 2017. [emedicine.medscape.com/article/1178391-overview](http://emedicine.medscape.com/article/1178391-overview).

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

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).

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux disponibles sont des soins de support multidisciplinaires, incluant la nutrition entérale<sup>15</sup>Erreur ! Signet non défini.

#### ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser la date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Belgique, Espagne, Pays-Bas, Royaume-Uni	Non	-
Allemagne, Italie	Soumission en juillet 2017	Indication de l'AMM européenne
Etats-Unis	Oui (27 avril 2017)	Traitement destiné à ralentir la perte de la marche chez les patients symptomatiques âgés de 3 ans et plus atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1)

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- 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 BRINEURA (cf chapitre 8.1.1).
- les résultats sur 48 semaines d'une étude de suivi (190-202) toujours en cours (prévue jusqu'à 240 semaines de suivi - date de fin d'étude prévue en décembre 2020) de l'étude 190-201 (cf chapitre 8.1.2). A la date du 1<sup>er</sup> novembre 2016, l'ensemble des 23 patients traités par BRINEURA dans l'étude 190-201 ont été inclus dans l'étude de suivi et traités par BRINEURA sur une durée de 96 semaines au total.
- 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 BRINEURA (cf chapitre 8.1.3).
- des données de tolérance issues du suivi des ATU (cf chapitre 8.1.5).

<sup>15</sup> Williams RE et al. Management Strategies for CLN2 Disease. Pediatric Neurology 2017; 69:102-12.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude sur 48 semaines avec comparaison à une cohorte historique

Etude 190-201	
<b>Objectifs principaux</b>	<p>Evaluer la tolérance de cerliponase alfa chez les patients atteints de céréoïde lipofuscinose neuronale (CLN2).</p> <p>Evaluer l'efficacité selon un score adapté spécifique comparativement à l'histoire naturelle de la maladie après 48 semaines de traitement.</p>
<b>Méthode</b>	<p>Etude multicentrique, internationale, non comparative, en ouvert.</p> <p>La comparaison au placebo a été estimée comme non éthique en raison de la voie d'administration particulière et de la sévérité de la maladie. Une comparaison des résultats à ceux d'une cohorte historique a été réalisée.</p>
<b>Date, durée</b>	Entre le 13 septembre 2013 et le 30 novembre 2015
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	5 centres dans 4 pays (Etats-Unis, Allemagne, Italie, Royaume-Uni).
<b>Population étudiée</b>	
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfants âgés de plus de 3 ans et de moins de 16 ans à l'inclusion</li> <li>- Diagnostic confirmé de CLN2 par un dosage de l'activité enzymatique de la TPP1 (goutte de sang séché). Si le génotype n'était pas connu, un prélèvement sanguin était réalisé à l'inclusion pour une analyse génotypique,</li> <li>- Progression précoce à modérée de la maladie documentée par un score de 3 à 6 sur l'échelle ML avec un score d'au moins 1 point pour chacun des 2 domaines moteur et langage,</li> <li>- Convulsions et traitement anticonvulsivant stables selon l'investigateur.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient atteint d'une autre pathologie neurologique héréditaire,</li> <li>- Autre pathologie neurologique susceptible de provoquer un déclin cognitif (ex : trauma, méningite, hémorragie) avant l'entrée dans l'étude,</li> <li>- Nécessité d'une assistance ventilatoire en dehors d'une ventilation non-invasive nocturne,</li> <li>- Patient précédemment traité par un traitement en cours d'étude pour la CLN2 (greffe de cellules souches, thérapie génique ou autre traitement enzymatique substitutif),</li> <li>- Patient avec une contre-indication à la neurochirurgie,</li> <li>- Patient avec une contre-indication à l'IRM, état de mal épileptique lors de l'examen clinique dans les 4 semaines avant la 1<sup>ère</sup> visite, infection sévère dans les 4 semaines avant la 1<sup>ère</sup> visite, risque de complication liée à l'administration intraventriculaire (hydrocéphalie, shunt ventriculaire...)</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>1<sup>ère</sup> phase d'escalade de doses (30 mg/100 mg/300 mg pendant au moins 4 semaines) suivie d'une phase de 48 semaines à dose stable 300 mg toutes les 2 semaines en perfusion ICV. La cohorte 1 (n=3) a reçu 30 mg, puis 100 mg, puis 300 mg toutes les 2 semaines. La cohorte 2 (n=3) a reçu 100 mg, puis 300 mg toutes les 2 semaines. La cohorte 3 (n=4) a reçu 300 mg. La cohorte « dose stable » (n=14) a reçu 300 mg tous les 14 jours pendant 48 semaines (posologie de l'AMM).</p> <p>Le diagramme illustre le schéma de l'étude sur 48 semaines. Il est divisé en quatre phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Screening (≤ 3 days)</b> : Phase initiale commune à toutes les cohortes.</li> <li><b>Surgery + Baseline (≤ 14 days)</b> : Phase de préparation commune à toutes les cohortes.</li> <li><b>Dose Escalation (≥ 4 weeks/dose level)</b> : Phase d'escalade de doses.             <ul style="list-style-type: none"> <li>Cohort 1 (#1-3) : 30 mg pendant 4 semaines, puis 100 mg pendant 4 semaines, puis 300 mg pendant 4 semaines.</li> <li>Cohort 2 (#4-6) : 100 mg pendant 4 semaines, puis 300 mg pendant 4 semaines.</li> <li>Cohort 3 (#7-10) : 300 mg pendant 4 semaines.</li> <li>Stable Dose (#11-24) : 300 mg pendant 48 semaines.</li> </ul> </li> <li><b>Stable Dose (48 weeks)</b> : Phase finale commune à toutes les cohortes.</li> </ul> <p>Des points de contrôle sont indiqués par des flèches et l'étiquette "Safety Reviews" à la fin de chaque phase d'escalade de doses.</p>

<b>Traitements étudiés</b>	Cerliponase alfa 300 mg en perfusion intracérébroventriculaire tous les 14 jours pendant 48 semaines. Prétraitement par antihistaminiques et antipyrétiques environ 30 minutes avant la perfusion.
<b>Critère de jugement principal</b>	Le critère de jugement principal reposait sur l'évaluation de la fonction motrice et du langage, sur la base d'un score motricité-langage ou « score ML », après 48 semaines de traitement. La détermination du score ML était faite toutes les 8 semaines par l'investigateur, préalablement formé, avec un enregistrement vidéo. L'échelle utilisée dans l'étude 190-201 est une adaptation des sous-scores moteur et du langage de l'échelle de Hambourg (dite échelle « HML ») (cf annexe 1). L'échelle de Hambourg permet une description quantitative de l'évolution des formes infantiles tardives de la CLN2 <sup>16</sup> et comprend 4 domaines : moteur, langage, vision et convulsions. Une fonction normale correspond à un score de 3, une anomalie notable un score de 2, une anomalie sévère un score de 1 et une perte complète de fonction un score de 0. <b>Analyse principale</b> : taux de réponse défini comme l'absence de réduction irréversible de plus de 2 points du score ML ou d'atteinte d'un score de 0 par rapport à la dernière observation, au cours des 48 semaines de traitement. La non réversibilité était définie comme toute réduction de plus de 2 points qui n'avait pas reculé d'un point (ou davantage) à partir de la dernière observation enregistrée.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	Délai jusqu'à l'événement (réduction irréversible de plus de 2 points du score ML), taux de réduction du score ML, variation par rapport à l'inclusion du score ML. Analyses complémentaires des taux de réduction et des variations par rapport à l'inclusion de l'échelle motrice-langage-vision de 9 points (échelle MLV) et l'échelle motrice-langage-vision-convulsions de 12 points (échelle totale CLN2) Mesure du volume cérébral par IRM, du volume du liquide céphalo-rachidien (LCR), du volume total de la substance grise, du volume total de la matière blanche et du coefficient de diffusion apparente (ADC)
<b>Critères de jugement exploratoires</b>	Test de Denver II <sup>17</sup> (résultats non présentés ce test n'étant pas adapté à la CLN2) Qualité de vie : PedsQL, questionnaire de qualité de vie de la CLN2 et EQ-5D-5L
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Une base de données collaborative européenne indépendante (DEM-CHILD) créée par un consortium d'investigateurs de sites cliniques experts contenait des données cliniques de 74 patients atteints de CLN2. Sur la base de ces données, le taux de réduction du score de l'échelle ML chez les patients non traités a été estimé à 2,0 points sur 48 semaines avec un écart-type de 1. En supposant une distribution normale des taux de réduction, il était attendu que 50% des patients non traités présentent un déclin de moins de 2 points et que 16% de ces patients présentent un déclin de moins de 1 point. En conséquence, l'hypothèse nulle de tester le taux de réponse (TR) : H0 : TR ≤ 0,25 et H1 : TR > 0,50 respectivement semblait raisonnable. Sur la base d'un taux de réduction de 0,5 sous traitement, environ 18 patients devaient être inclus dans l'étude, avec une puissance de 90% entre les patients traités et l'histoire naturelle de la maladie, en considérant une déviation standard de 1,8 et un risque de première espèce de 5%.
<b>Méthode d'analyse statistique</b>	Taux de réponse présenté sous forme de proportions binomiales et d'estimations de Kaplan-Meier. Critères secondaires présentés sous forme descriptive au cours du temps.
<b>Populations d'analyse</b>	Population ITT : patients ayant reçu au moins une dose et disposant de résultats d'efficacité. Population PP : population ITT sans violation majeure du protocole de l'étude.

<sup>16</sup> Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. Am J Med Genet 2002; 112:347-54.

<sup>17</sup> Permet d'évaluer le développement des aptitudes psychomotrices des enfants entre la naissance et l'âge de 6 ans et à dépister les enfants dont le développement cognitif et comportemental s'écarte sensiblement de celui des autres. Décliné en 105 observations regroupées en 4 catégories : motricité globale, motricité fine, langage et sociabilité. Ce n'est pas un test diagnostique mais de dépistage. Il a prouvé sa grande sensibilité mais possède une spécificité assez faible. Ce n'est pas un test adapté à la CLN2 (ou toute autre maladie dégénérative). En effet ce test permet d'apprécier le développement d'un enfant par rapport à un groupe d'enfants appariés, mais pas la dégradation neurologique ou son amélioration après traitement.



## Résultats

Un total de 24 patients a été inclus (9 garçons (38%) et 15 filles (63%)), dont 23 patients ont terminé l'étude. La population ITT comprenait 23 patients, un patient ayant été exclu car sorti de l'étude après une 1<sup>ère</sup> administration de BRINEURA pour non-respect des procédures de l'étude. A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 4,3 ans [min 3- max 8].

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion**

	Cohorte 1 (n=3)	Cohorte 2 (n=3)	Cohorte 3 (n=4)	Phase à la dose stable uniquement (n=14)	Total (n=24)
Age à l'inclusion (années)					
Moyenne (ET)	4,3 (1,53)	4,7 (1,15)	5,5 (1,91)	3,9 (0,83)	4,3 (1,24)
Min-Max	3,0 ; 6,0	4,0 ; 6,0	4,0 ; 8,0	3,0 ; 5,0	3,0 ; 8,0
Caucasiens, n(%)	3 (100%)	2 (67%)	4 (100%)	14 (100%)	23 (96%)
Sexe, hommes n(%)	2 (67%)	1 (33%)	1 (25%)	5 (36%)	9 (38%)
Age lors des 1 <sup>ers</sup> symptômes de la maladie (années)					
n	2	3	4	14	23
Moyenne (ET)	4,0 (1,36)	3,6 (1,42)	4,7 (1,59)	3,0 (0,29)	3,4 (1,07)
Min-Max	3,1 ; 5,0	2,5 ; 5,2	3,2 ; 6,3	2,6 ; 3,6	2,5 ; 6,3
Score ML lors de l'éligibilité					
n	3	3	4	14	24
Moyenne (ET)	4,0 (1,73)	3,0 (0,00)	4,0 (1,41)	3,7 (0,73)	3,7 (0,95)
Min-Max	3 ; 6	3 ; 3	3 ; 6	3 ; 5	3 ; 6
Score ML à l'inclusion					
n	3	3	4	14	24
Moyenne (ET)	4,0 (1,73)	3,0 (0,00)	3,8 (1,71)	3,6 (0,85)	3,6 (1,06)
Min-Max	3 ; 6	3 ; 3	2 ; 6	2 ; 5	2 ; 6
Score ML au début de la phase à dose stable					
n	3	3	3	14	23
Moyenne (ET)	4,0 (1,73)	2,3 (1,15)	3,7 (2,08)	3,6 (0,85)	3,5 (1,20)
Min-Max	3 ; 6	1 ; 3	2 ; 6	2 ; 5	1 ; 6

Le score ML moyen à l'inclusion était de 3,6 (1,06). Lors de l'éligibilité, 20/24 patients présentaient un score ML de 3 (n=13) ou 4 (n=7), 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 une CLN2 légère) et 2 patients avec un score de 5 points.

### Critère de jugement principal : score moteur-langage (ML) à 48 semaines

Au total 20/23 patients traités par cerliponase alfa (87%) ont été répondeurs<sup>18</sup>, soit un taux supérieur au taux de réponse attendu chez les patients non traités, estimé à 50% (p=0,0002).

**Tableau 3 : Taux de réponse à 48 semaines, population ITT, période à dose stable**

	Etude 190-201 (n=23)	IC95%	p
Taux de réponse	20 (87%)	[66% ; 97%]	0,0002
Absence de réponse	3 (13%)		

### Critères de jugement secondaires

L'évolution du score ML au cours de l'étude figure dans le tableau ci-après.

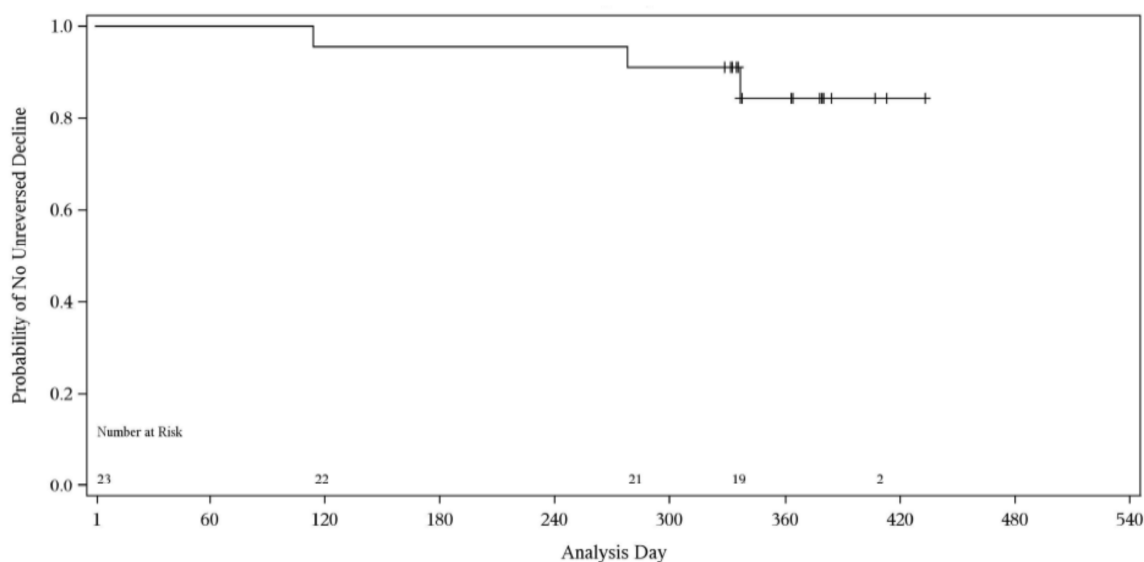
<sup>18</sup> Absence de réduction irréversible de plus de 2 points du score ML ou d'atteinte d'un score de 0 par rapport à la dernière observation.

**Tableau 4 : Evolution du score ML, population ITT**

Score ML	A l'inclusion	Début de la période à dose stable	A 48 semaines	Evolution du score	n=23 n (%)
	n=24 n(%)	n=23 n(%)	n=23 n (%)		
6	2 (8%)	2 (9%)	2 (9%)	3 (amélioration)	0
5	2 (8%)	2 (9%)	1 (4%)	2 (amélioration)	0
4	6 (25%)	5 (22%)	5 (22%)	1 (amélioration)	2 (9%)
3	12 (50%)	11 (48%)	7 (30%)	0 (pas de changement)	13 (57%)
2	2 (8%)	2 (9%)	5 (22%)	-1 (aggravation)	5 (22%)
1	-	1 (4%)	3 (13%)	-2 (aggravation)	3 (13%)
0	-	-	-	-3 (aggravation)	0

Le délai jusqu'à la première réduction irréversible de plus de 2 points du score ML ou d'atteinte d'un score de 0 par rapport à la dernière observation figure ci-après.

**Figure 1 : Délai jusqu'à la 1<sup>ère</sup> réduction irréversible de 2 points du score ML ou d'atteinte d'un score de 0, période à dose stable**



Une amélioration du taux moyen de réduction du score ML en faveur des patients traités par cerliponase alfa (0,40 [0,05 ; 0,75]) comparativement au taux attendu chez les patients non traités estimé à 2 points toutes les 48 semaines a été observée (p<0,0001).

**Tableau 5 : Taux de réduction du score ML à 48 semaines, population ITT, période à dose stable**

Taux de réduction (points/48 semaines)	Total (n=23)	p
Moyenne (ET)	0,40 (0,809)	< 0,0001
Médiane	0,00	
Min ; Max	-0,88 ; 2,02	
IC95%	0,05 ; 0,75	

Un total de 15 patients (65%) [IC95% : 43%, 84%] traités par BRINEURA n'a pas présenté de réduction irréversible de 1 point du score ML, le taux de réponse attendu chez les patients non traités étant estimé à 16%.

Un total de 18 patients (78%) était répondeur<sup>19</sup> pour le domaine du langage et 16 patients (70%) pour le domaine moteur.

**Tableau 6 : Taux de réponse à 48 semaines, population ITT, période à dose stable**

	Oui	Non
Absence de réduction de 2 points du score ML	20 (87%)	3 (13%)
Absence de réduction d'1 point du domaine moteur	16 (70%)	7 (30%)
Absence de réduction d'1 point du domaine du langage	18 (78%)	5 (22%)

✓ IRM

Après 48 semaines de traitement par BRINEURA, le pourcentage du volume cérébral occupé par du LCR a augmenté de 2,1% (de 28,0% initialement à 30,1% à 48 semaines) alors que le volume total de la substance grise a diminué de 2,2% (de 40,9% initialement à 38,7% à 48 semaines).

Une étude réalisée chez des enfants non atteints de CNL2, suggère une légère diminution annuelle du volume cérébral (<1%) pour la substance grise dans le groupe d'âge de 4 à 12 ans<sup>20</sup>.

### 8.1.2 Etude d'extension sur 48 semaines soit 96 semaines de traitement au total

A la date du gel de la base de données (1<sup>er</sup> novembre 2016), les 23 patients ayant terminé la période de 48 semaines de traitement à dose stable de 300 mg, ont été inclus dans l'étude de suivi et ont été traités durant 48 semaines dans l'étude d'extension, soit un total de 96 semaines. En moyenne, l'exposition à BRINEURA à la posologie de 300 mg était de 114,6 semaines ( $\pm 30,26$ ) (médiane 116,1, [min 0,1, max 144,9]).

Le score ML est évalué toutes les 8 semaines dans l'étude d'extension.

#### Score moteur-langage (ML) à 96 semaines

A 96 semaines, comme à 48 semaines, 20/23 patients traités par cerliponase alfa (87%) ont été répondeurs<sup>21</sup>, soit un taux supérieur au taux de réponse attendu chez les patients non traités, estimé à 50% ( $p=0,0002$ ).

**Tableau 7 : Taux de réponse à 96 semaines, population ITT, période à dose stable**

	Etude 190-202 (n=23)	IC95%	p
Taux de réponse	20 (87%)	[66% ; 97%]	0,0002
Absence de réponse	3 (13%)		

#### Taux de réduction du score ML

Après une durée de traitement par BRINEURA d'au moins 96 semaines, une amélioration statistiquement significative du taux moyen de réduction du score ML des patients traités par cerliponase alfa (0,27 [0,12 ; 0,42]) a été observée par période de 48 semaines comparativement au taux attendu chez les patients non traités ( $p<0,0001$ ) (déclin de 2,0 points par période de 48 semaines).

<sup>19</sup> Réponse définie comme l'absence de réduction irréversible d'1 point du domaine moteur ou langage au moment de l'évaluation

<sup>20</sup> Brain Development Cooperative Group. Total and Regional Brain Volumes in a Population-Based Normative Sample from 4 to 18 Years: The NIH MRI Study of Normal Brain Development. *Cereb Cortex* 2012; 22: 1–12.

<sup>21</sup> Absence de réduction irréversible de plus de 2 points du score ML ou d'atteinte d'un score de 0 par rapport à la dernière observation.

**Tableau 8 : Taux de réduction du score ML, population ITT, période à dose stable**

Taux de réduction (points/48 semaines)	Après 48 semaines de traitement Etude 190-201		Après 96 semaines de traitement Etude 190-202	
	Total (n=23)	p	Total (n=23)	p
Moyenne (ET)	0,40 (0,809)	< 0,0001	0,27 (0,305)	< 0,0001
Médiane	0,00		0,34	
Min ; Max	-0,88 ; 2,02		-0,35 ; 1,00	
IC95%	0,05 ; 0,75		0,12 ; 0,42	

**Scores individuels des domaines moteur et langage**

Au total, 12 patients (52%) étaient répondeurs<sup>19</sup> pour le domaine moteur et 17 patients (74%) pour le langage après 96 semaines de traitement.

**Tableau 9 : Taux de réponse, population ITT, période à dose stable**

	Après 48 semaines de traitement dans l'étude 190-201 n=23		Après 96 semaines de traitement Etude 190-202 n=23	
	Oui	Non	Oui	Non
Absence de réduction de 2 points du score ML	20 (87%)	3 (13%)	20 (87%)	3 (13%)
Absence de réduction d'1 point du domaine moteur	18 (78%)	5 (22%)	12 (52%)	11 (48%)
Absence de réduction d'1 point du domaine du langage	16 (70%)	7 (30%)	17 (74%)	6 (26%)

Un total de 12 patients (52%) [IC95% : 31%, 73%] traités par BRINEURA n'a pas présenté de réduction irréversible de 1 point du score ML, le taux de réponse attendu chez les patients non traités étant estimé à 25%.

**8.1.3 Analyse appariée des patients traités jusqu'à 96 semaines avec les données de patients non traités par BRINEURA**

Pour constituer la cohorte de patients non traités par BRINEURA, les données du registre DEM-CHILD<sup>22</sup> (gel de la base des données au 11 août 2016) ont permis d'identifier 49 patients évaluable dont 7 ont été exclus pour avoir été inclus dans l'étude 190-201, soit un total de 42 patients évaluable. Parmi ces patients 19 (46%) étaient nés entre 1990 et 1999 et 16 (39%) entre 2000 et 2009.

La comparaison des résultats de l'étude 190-201 et son extension (202) à des patients non traités par BRINEURA (cohorte histoire naturelle de la maladie) était basée sur un algorithme d'appariement 1 :1 réalisé selon :

- des scores de l'échelle spécifique CLN2 identiques à ceux de l'inclusion de la phase à dose stable de 300 mg ;
- l'âge le plus proche.

La méthode d'appariement était pré-spécifiée avant toute analyse d'efficacité et était prévue pour permettre d'attribuer le nombre maximal de patients de l'étude 190-201 à un patient unique de la cohorte histoire naturelle de la maladie.

L'efficacité du traitement par BRINEURA a été évaluée en comparant le nombre de patients n'ayant pas présenté de réduction irréversible <2 points/48 semaines au cours de l'étude 190-201 avec le contrôle apparié en utilisant un test exact de Fisher.

Un total de 21/23 patients des études 190-201 et 202 ont été appariés suivant la méthodologie pré-spécifiée, 2 patients n'ont pas pu être appariés avec un comparateur de la cohorte historique

<sup>22</sup> Base de données collaborative européenne indépendante créée par un consortium d'investigateurs de sites cliniques experts contenant des données cliniques de 74 patients atteints de CLN2.

car le patient le plus proche avait une différence d'âge de plus de 12 mois (Population ITT de l'analysé appariée 1 :1 = 21 patients).

Les patients des études 190-201/202 avaient un âge moyen comparable au début de la période de traitement à la dose stable de 300 mg par rapport aux patients non traités par BRINEURA.

**Tableau 10 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – analyse appariée, période à dose stable**

	Cohorte historique (n=21)	190-201/202 (n=21)
<b>Age à l'inclusion dans l'étude 190-201 (années)</b>		
Moyenne (ET)	4,6 (0,0)	4,6 (0,75)
Médiane	4,7	4,7
Min, Max	3,3 ; 6,3	3,3 ; 6,3
<b>Sexe</b>		
F	8 (38%)	13 (62%)
M	13 (62%)	8 (38%)
<b>Score ML/HML à l'inclusion</b>		
6	2 (10%)	2 (10%)
5	2 (10%)	2 (10%)
4	5 (24%)	5 (24%)
3	9 (43%)	9 (43%)
2	2 (10%)	2 (10%)
1	1 (5%)	1 (5%)

#### **Taux de réponse du score moteur-langage (ML)<sup>23</sup>**

A 96 semaines, le taux de réponse était de 100% (21/21) chez les patients traités par BRINEURA versus 48% (10/21) dans le groupe contrôle historique (différence estimée des taux de réponse de 52%, p=0,0002).

**Tableau 11 : Taux de réponse, analyse appariée, période à dose stable à 96 semaines de suivi**

	Cohorte historique (n=21)	Etudes 190-201 et 202 (n=21)	Différence	P
Taux de réponse	10 (48%)	21 (100%)	52%	0,0002
Absence de réponse	11 (52%)	0 (0%)		

#### **Scores individuels des domaines moteur et langage**

Le même algorithme d'appariement a été utilisé. Pour le domaine langage, une paire appariée n'a pas été utilisée car l'un des patients avait un score de langage de 0 à l'inclusion. La différence estimée en termes de taux de réponse pour le domaine moteur était de 48% (p=0,0005) et de 60% (p<0,0001) pour le domaine du langage.

**Tableau 12 : Taux de réponse, analyse appariée, période à dose stable à 96 semaines de suivi**

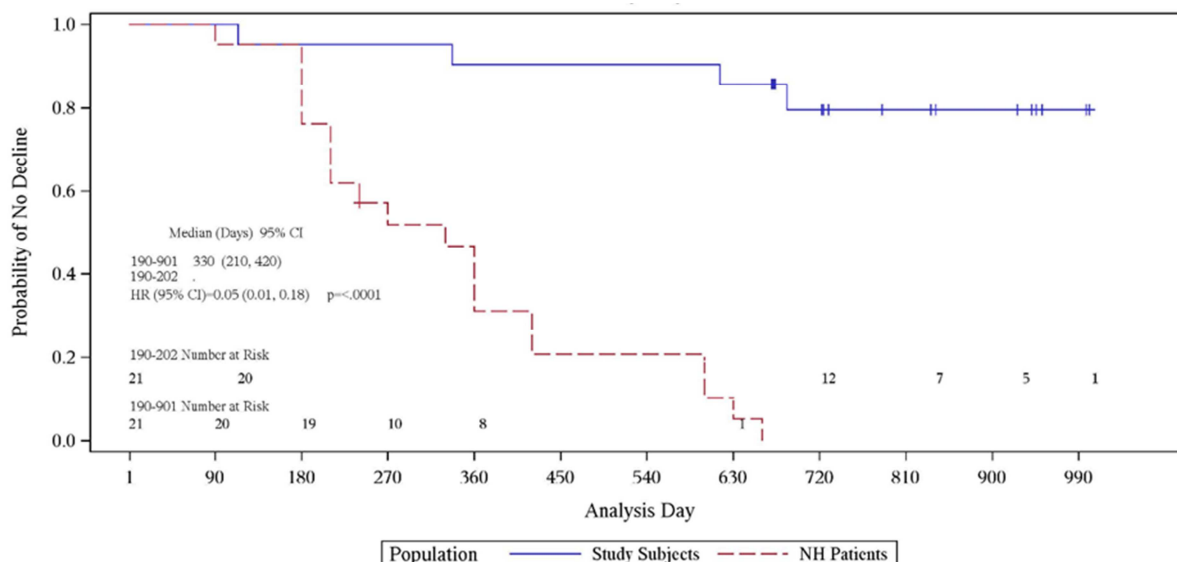
	Cohorte historique		Etudes 190-201/202		P
	Répondeur	Non-Répondeur	Répondeur	Non-Répondeur	
Domaine moteur (n=21)	11 (52%)	10 (48%)	21 (100%)	0	0,0005
Domaine du langage (n=20)	8 (40%)	12 (60%)	20 (100%)	0	<0,0001

<sup>23</sup> Répondeur défini comme un patient présentant une réduction irréversible <2 points sur 48 semaines.

## Délai jusqu'à l'événement

Le HR du délai jusqu'à la première réduction irréversible de 2 points du score ML a été estimé par un modèle de Cox ajusté selon le score ML/HML à l'inclusion, le sexe et l'âge. L'analyse à 96 semaines a montré un HR=0,05 ( $p<0,0001$ ) ; IC95% [0,01 ; 0,18]. A tout moment de l'étude, les patients de l'étude 190-201/202 présentaient un risque 20 fois moins important de présenter une réduction irréversible de 2 points de leur score ML/HML comparativement aux patients de la cohorte historique.

**Figure 1 : Délai jusqu'à la première réduction irréversible de 2 points du score ML, analyse appariée, période à dose stable**



## Taux de réduction du score ML

Le taux de réduction moyen estimé par période de 48 semaines du score ML/HML était de 2,03 (1,241) pour les patients de la cohorte historique et de 0,28 (0,361) pour les patients de l'étude 190-201/202, soit une différence de 1,76 points toutes les 48 semaines ( $p<0,0001$ ).

**Tableau 13 : Taux de réduction du score ML par période de 48 semaines, analyse appariée, période à dose stable à 96 semaines de suivi**

Taux de réduction (points/48 semaines)	Cohorte historique (n=21)	Etudes 190-201/202 (n=21)	Différence	p
n	21	21		
Moyenne (ET) (SE)	2,03 (1,241)	0,28 (0,361)	1,76 (0,282)	<0,0001
Médiane	2,04	0,35		
25ème, 75ème percentile	1,16 ; 2,64	0,00 ; 0,46		
Min, Max	0,00 ; 4,98	-0,35 ; 1,00		
IC95%	1,47 ; 2,60	0,11 ; 0,44	0,17 ; 2,34	

## Variation par rapport à l'inclusion du domaine convulsions

A l'inclusion, les patients de la cohorte appariée 1 :1 (n=21) et les patients de la cohorte historique (n=21) avaient des scores du domaine convulsions similaires [1,8 (ET=1,08) et 1,7 (ET=1,15) respectivement]. A la semaine 96, la variation par rapport à l'inclusion était de -0,1 (ET=1,23) dans le groupe histoire naturelle de la maladie (n=11)<sup>24</sup> et de 0,7 (ET=1,82) dans le groupe de patients

<sup>24</sup> Le nombre de patients de la cohorte historique disposant de données à 96 semaines était plus faible que dans le groupe de patients traités car le suivi de ces patients n'était pas assez long et qu'il n'était pas possible d'extrapoler les données du fait du déclin non linéaire du score du domaine convulsions

traités (n=21), montrant une aggravation des crises tonico-cloniques généralisées des patients non traités et une amélioration des patients traités par BRINEURA.

**Tableau 14 : Domaine convulsions, analyse appariée, période à dose stable à 96 semaines de suivi**

Variation de l'inclusion à la semaine 97	Cohorte historique (n=21)	Etudes 190-201/202 (n=21)
N	11	21
Moyenne (ET)	-0,1 (1,23)	0,7 (1,82)
Médiane	0,0	1,0
25ème, 75ème percentile	-1,0 ; 0,0	0,0 ; 2,0
Min, Max	-2,0 ; 3,0	-3,0 ; 3,0

### Variation par rapport à l'inclusion du domaine vision

A la semaine 96, la variation par rapport à l'inclusion était de -1,4 (ET=0,95) dans le groupe histoire naturelle de la maladie (n=14) et de -0,3 (ET=0,65) dans le groupe de patients traités (n=21), suggérant que l'aggravation du domaine vision plus lente chez les patients traités par BRINEURA que chez les patients appariés de la cohorte historique.

**Tableau 15 : Domaine vision, analyse appariée, période à dose stable à 96 semaines de suivi**

Variation de l'inclusion à la semaine 97	Cohorte historique (n=21)	Etudes 190-201/202 (n=21)
n	14	21
Moyenne (ET)	-1,4 (0,95)	-0,3 (0,65)
Médiane	-1,6	0,0
25ème, 75ème percentile	-2,0 ; -1,0	-1,0 ; 0,0
Min, Max	-3,0 ; 0,0	-2,1 ; 1,0

## 08.2 Qualité de vie

### 8.2.1 Résultats de l'étude 190-201 et de son extension (190-202)

Le PedsQL, mesure générique de la qualité de vie, renseigné par les parents a été utilisé. L'échelle comprend 4 domaines : physique, émotionnel, social et scolaire. Le lien entre le score total, les scores individuels de chacun des 4 domaines et le score CNL2 a été analysé en utilisant les données des patients traités par cerliponase alfa dans les études 201 et 202. Une corrélation statistiquement significative entre le score total PedsQL et le score CLN2 a été montrée ( $R^2$  ajusté = 0,257 ;  $p < 0,0001$ ).

Le questionnaire de qualité de vie spécifique de la CLN2 a été développé par le laboratoire en lien avec des cliniciens. Ce questionnaire comprend 28 items évaluant 6 dimensions : convulsions (6 items), nutrition (4 items), sommeil (5 items), comportement (6 items), et activités de la vie quotidienne (4 items). Chaque item est noté sur 5 points (0 correspondant à jamais et 5 à presque toujours), ce qui aboutit à un score de 0 à 100.

Entre l'inclusion dans la période à dose stable et la semaine 96, une diminution moyenne de 5,7 (18,88) du score PedsQL a été observée chez les 21 patients (91%) pour lesquels ce score a été évalué.

A la semaine 96, le questionnaire de qualité de vie de la CLN2 avait été rempli pour 21 patients (91%). Une augmentation moyenne de 3,1 points (14,45) du score de ce questionnaire a été observée par rapport à l'inclusion dans l'étude 190-202.

L'évaluation des données de qualité de vie de l'EQ-5D-5L des 23 patients avec des données à l'inclusion dans l'étude 190-202 (soit à la semaine 48 de traitement) et à la semaine 96, montre une absence de variation des scores ou des scores plus favorables chez la plupart des patients

(18 patients pour le score du domaine mobilité, 19 patients pour le score du domaine autonomie, 16 patients pour le domaine douleur/gêne et 17 patients pour le domaine anxiété/dépression). Le score des échelles visuelles analogiques montre une légère diminution de 9,9 points entre l'inclusion dans l'étude 190-202 et la semaine 97 (n=21).

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

### 8.3.1 Données de tolérance à 48 semaines et à 96 semaines

A la dernière date du gel de la base de données, un total de 1 420 perfusions (1 391 perfusions de 300 mg de cerliponase alfa) a été administré au cours des études soit 616 perfusions (587 perfusions de 300 mg) au cours de l'étude 190-201 et 804 perfusions de 300 mg au cours de l'étude d'extension 190-202. A la date du gel de la base de données, la durée moyenne d'exposition à BRINEURA était de 114,6 semaines (30,26) semaines au cours de la période à dose stable de 300 mg [min 0,1, max 144,9]. Un total de 23 patients a été traité pendant 96 semaines, 15 patients ont été traités 108 semaines et 11 patients pendant 120 semaines.

#### Événements indésirables fréquents

L'ensemble des 24 patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés étaient du type fièvre (71%), vomissements (63%), convulsion (58%), infection des voies respiratoires supérieures (54%), convulsions tonico-cloniques généralisées (50%), épilepsie (50%), rhinopharyngite et rhinite (42% chacune), et hypersensibilité (38%).

#### Événements indésirables liés au traitement

Au total, 23 patients (96%) ont rapporté un EI considéré par l'investigateur comme lié au traitement de l'étude. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient : 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 présenté une hypersensibilité de grade 3 considérée comme liée au traitement.

#### Événements indésirables graves (EIG)

Au total, 20 patients (83%) ont rapporté au moins un EIG. Sept patients (29%) ont présenté un EIG de grades 1 ou 2. Douze patients (50%) ont présenté au moins un EIG de grade 3, dont 2 patients (8%) avec une hypersensibilité de grade 3 et 2 patients (8%) avec une infection des voies respiratoires supérieures. Les EIG de grade 3 suivants ont été rapportés chacun chez 1 seul patient (4%) : dysphagie, colite à *Clostridium difficile*, infection liée au dispositif médical, pharyngite, pharyngite bactérienne, pneumonie, infection à *propionibacterium*, infection cutanée, acidose, hémorragie intracrânienne, dysfonction motrice, pléocytose, convulsion, fuite du dispositif médical, écoulement vaginal, syndrome d'apnée du sommeil, hypertrophie des amygdales. Un patient (4%) a présenté un état de mal épileptique de grade 4 considéré comme non lié au traitement de l'étude.

Au total 46 EIG ont été rapportés au cours des études dont 11 ont été considérés comme liés au traitement. Aucun EIG n'a entraîné l'arrêt de l'étude.

**Hypersensibilité** : aucun événement de type anaphylaxie ou réaction anaphylactoïde n'a été rapporté. Au total, 15 patients (63%) ont rapporté 37 événements d'hypersensibilité.

#### Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés dans le sérum et le LCR chez respectivement 79% et 33% des patients traités par BRINEURA pendant au maximum 157 semaines. Dans le LCR, il n'a pas été détecté d'anticorps neutralisants (AcN) dirigés contre le médicament et capables d'inhiber l'absorption cellulaire de la cerliponase alfa médiée par les récepteurs. Aucune association n'a été observée entre les taux d'AAM dans le sérum ou le LCR et l'incidence ou la sévérité de l'hypersensibilité. Les patients ayant développé des EI d'hypersensibilité modérée ont été évalués pour la présence d'IgE spécifiques du médicament et se sont avérés négatifs. Aucune corrélation n'a été observée entre des taux élevés d'AAM et des diminutions dans les mesures d'efficacité.



### **Événements indésirables liés à la perfusion**

Les EI liés à la perfusion sont définis comme tout EI survenant dans les 24 heures après le début de la perfusion quelle que soit l'évaluation de son imputabilité réalisée par l'investigateur de l'étude. Une intervention médicale était définie comme au moins une des interventions suivantes : antihistaminiques par voie IV, stéroïdes par voie IV ou oxygène.

Au moins 1 EI lié à la perfusion a été rapporté chez l'ensemble des patients de l'étude (100%). Les EI liés à la perfusion les plus fréquemment rapportés par terme préférentiel étaient : fièvre (46%), hypersensibilité (38%), convulsion (33%) et vomissement (29%).

La plupart des EI liés à la perfusion était de sévérité légère à modérée. Huit patients (33%) ont présenté au moins 1 EI lié à la perfusion de grade 3. Les EI liés à la perfusion incluaient : anémie (1 patient), thrombocytopenie (1 patient) ; hypersensibilité (3 patients), pharyngite bactérienne (1 patient), pléocytose (1 patient) infection à *propionibacterium* (1 patient), infection cutanée du tube gastrique (1 patient) et acidose (1 patient). Trois patients ont présenté un EIG lié à la perfusion de grade 3 et un patient a présenté 2 EIG liés à la perfusion de grade 3. Seuls les EI de type hypersensibilité ont été considérés comme liés au traitement.

### **Événements indésirables liés au dispositif médical**

Douze patients (50%) ont rapporté un total de 34 EI considérés comme liés au dispositif médical. Une problématique d'aiguille rapportée chez 5 patients (21%), une pléocytose rapportée chez 4 patients (17%) et une fuite du dispositif médical rapportée chez 2 patients (8%) sont les seuls EI liés au dispositif médical rapportés chez plus d'un patient au cours des études.

Quatre patients ont rapporté 5 EIG considérés comme liés au dispositif médical de grade 3 et un EIG de grade 1 : une infection liée au dispositif, une fuite du dispositif ICV, une pléocytose, deux infections à *propionibacterium* et un dispositif positionné de manière inappropriée. Les 3 infections du dispositif ont été résolues après un traitement par antibiotiques (2 avec interruption du traitement et une sans interruption) et retrait du dispositif ICV. Les deux patients ont vu leur dispositif ICV remplacé, ont toléré les perfusions suivantes et n'ont pas arrêté l'étude. La pléocytose a été traitée par antibiotiques, aucun ajustement du dosage, retrait ou remplacement du dispositif ICV n'a été nécessaire. L'EI de fuite du dispositif ICV a nécessité le remplacement du dome de silicone. Le dispositif positionné de manière inappropriée a été repositionné et le traitement poursuivi. Tous les autres EI liés au dispositif médical étaient de grade 1.

### **Convulsions**

Sept patients (29%) ont présenté 17 EI répondant à la définition d'état de mal épileptique. Tous ces EI étaient de grade 1 à l'exception d'un EIG de grade 4 : état de mal épileptique et d'un EI de grade 2 : crise d'absence survenue chez le même patient. Tous ont été considérés comme non liés au traitement de l'étude et ont été résolus sans modification de la dose de traitement.

Au total, 23 patients (96%) ont rapporté 412 EI de type convulsions. La plupart des crises d'épilepsie (88%) était de grades 1 ou 2 et 91% ont été considérées comme non liées au traitement. Un patient (4%) a présenté des crises d'épilepsie de grade 3 et un patient (4%) un état de mal épileptique de grade 4.

Cinq patients (21%) ont présenté 5 crises d'épilepsie sévères, dont les EI de grade 3 et 4 précédemment mentionnés et 2 événements de type épilepsie chacun chez 1 patient et une crise tonico-clonique généralisée chez 1 patient. Aucun des EIG n'a été considéré comme lié au traitement.

Douze patients (50%) ont rapporté 22 crises d'épilepsie considérées comme liées au traitement. Six patients (25%) ont présenté un total de 7 convulsions après implantation du dispositif pour administration ICV mais avant le début de l'administration de cerliponase alfa. Quinze patients (63%) ont présenté un total de 63 crises d'épilepsie survenues dans les 24 heures suivant le début de la perfusion de cerliponase alfa.

Les crises d'épilepsie étant une manifestation commune de la CLN2, le nombre total de convulsions rapporté au cours des études est attendu. Au total, seuls 9% de ces événements ont été considérés comme liés au traitement de l'étude et moins de la moitié sont survenus dans les 24 heures de l'administration du traitement, suggérant une absence d'aggravation de cette manifestation commune de la maladie par l'administration de cerliponase alfa par voie intracérébroventriculaire.

Aucun décès et aucun événement de type hydrocéphalie ou méningite n'a été rapporté au cours des études.

### 8.3.2 Données issues des PSUR

Sans objet.

### 8.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été évalués chez 24 patients atteints de CLN2 ayant reçu au moins une dose de BRINEURA dans le cadre d'études cliniques sur une période allant jusqu'à 141 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) observés pendant les essais cliniques sur BRINEURA comprennent : fièvre, protéinorachie faible, anomalies de l'ECG, vomissements, infections des voies respiratoires supérieures et hypersensibilité. Aucun patient n'a arrêté son traitement en raison d'événements indésirables. »

### 8.3.4 Plan de gestion des risques

Tableau 16 : Résumé des risques du PGR de BRINEURA

<b>Risques de tolérance importants identifiés</b>	Réactions d'hypersensibilité
	Problématiques du dispositif médical : infection / blocage / dislocation
	EI liés aux crises d'épilepsie
<b>Risques de tolérance potentiellement importants</b>	Immunogénicité
	Événements cardiaques / bradycardie
	Hydrocéphalie
	Méningite
<b>Informations importantes manquantes concernant la tolérance</b>	Tolérance à long terme
	Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement
	Utilisation chez les patients de moins de 2 ans
	Utilisation chez les patients de plus de 8 ans
	Utilisation chez les patients présentant une CLN2 avancée

Dans le cadre du plan de minimisation des risques, un programme d'éducation (à savoir, un guide relatif à la posologie et l'administration) a été mis à disposition. L'objectif est de prévenir et/ou minimiser le risque important identifié de problèmes liés au dispositif (infection/obstruction/déplacement).

### 8.3.5 Données d'ATU

Le laboratoire a fourni 3 rapports périodiques de synthèse d'ATU couvrant les périodes du 16/12/2016 au 16/03/2017, du 17/03/2017 au 16/06/2017 et du 17/06/2017 au 30/09/2017.

Sur la période, 3 patients ont été inclus. On ne dispose pas de données d'efficacité. Un patient a rapporté un événement indésirable grave (pyrexie apparue à la fin de l'administration de BRINEURA). Un total de 4 événements indésirables non graves a été rapporté, du type pyrexie, agitation, tremblements.

## 08.4 Résumé & discussion

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 BRINEURA a été réalisée.

Dans cette étude, 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 BRINEURA 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 présentaient 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 score ML) a été significativement plus important (87% ; 20/23 patients) avec BRINEURA 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<sup>ère</sup> 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 BRINEURA ont mis en évidence un taux de réponse de 100% (21/21) chez les patients traités par BRINEURA 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 BRINEURA comparativement à la dégradation de la qualité de vie observée au cours de l'histoire naturelle de la CLN2.

Les 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 présenté une hypersensibilité de grade 3 considérée comme liée au traitement. Aucun décès n'a été rapporté.

Un taux de 79% des patients traités par cerliponase alfa pendant au maximum 157 semaines a développé des anticorps anti-médicament dans le sérum et 33% dans le LCR. Il n'a pas été mis en évidence d'association à une réduction de l'efficacité du traitement ou à une augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions d'hypersensibilité.

L'administration de BRINEURA 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 dans la CLN2 est actuellement limité à 96 semaines d'administration.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de BRINEURA sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

En conséquence, BRINEURA apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié.

Du fait de son mode d'administration, BRINEURA est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins, mais le laboratoire n'a fourni aucune donnée permettant de l'évaluer.

## 08.5 Programme d'études

Le titulaire de l'AMM devra soumettre les résultats d'une étude basée sur une source de données appropriée provenant d'un répertoire de patients atteints de CLN2, afin d'évaluer la sécurité à long terme de la cerliponase alfa, notamment la survenue de réactions d'hypersensibilité graves et d'anaphylaxie (Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) (190-501)).

Une étude de phase II en ouvert (étude 203) est en cours afin d'évaluer la tolérance et la progression de la maladie chez une population plus large de patients, incluant des enfants plus jeunes que ceux inclus dans l'étude 190-201 (Étude d'efficacité post-autorisation (PAES)). BRINEURA est administré à la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines par injection intracérébroventriculaire pendant 96 semaines. Cette étude doit inclure jusqu'à 5 patients âgés de moins de 2 ans et est éligible aux fratries des patients de l'étude 190-201.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge thérapeutique de la CLN2 comprend :

- un traitement palliatif à visée symptomatique, évolutif en fonction de la progression de la maladie, avec initialement un objectif de maintien des capacités fonctionnelles aux stades précoces de la maladie jusqu'au maintien de la qualité de vie,
- un traitement par cerliponase alfa (BRINEURA), dès le diagnostic confirmé de CLN2 (cf ci-dessous).

### **Place de BRINEURA dans la stratégie thérapeutique**

Chez les patients avec un diagnostic confirmé de CLN2 avec un déficit en TPP1, BRINEURA, administré toutes les 2 semaines par voie intracérébroventriculaire, est un traitement enzymatique substitutif de 1<sup>ère</sup> intention qui permet de ralentir l'évolution de la maladie, sur ses composantes motricité et langage.

Au regard de la rapidité et de la prédictibilité d'évolution de la maladie sans traitement, le traitement substitutif devrait être mis en place aux stades les plus précoces de progression de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie. Un traitement par BRINEURA peut être instauré 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 ne doit pas être instauré chez un patient ayant perdu toute faculté de marche.

Il est précisé que le recul actuel sur les données d'efficacité et de tolérance de BRINEURA est limité à 96 semaines de traitement. La durée optimale de traitement n'est actuellement pas connue.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 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.

► BRINEURA est un traitement substitutif à visée curative, mais l'efficacité est actuellement limitée à un ralentissement de l'évolution de la maladie avec un recul de 96 semaines de traitement.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique, en dehors du traitement palliatif à visée symptomatique.

► Chez les patients avec un diagnostic confirmé de CLN2, BRINEURA, administré toutes les 2 semaines par voie intracérébroventriculaire, est un traitement enzymatique substitutif qui apparaît ralentir l'évolution de la maladie. Au regard de la rapidité 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.

#### ► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie mettant en jeu le pronostic vital (cf. chapitre 05 besoin médical),
- sa rareté (cf. chapitre 010.3 Population cible),
- du besoin médical identifié compte tenu de l'absence de traitement médicamenteux disponible dans cette maladie,
- la réponse partielle au besoin identifié en l'absence de données sur la mortalité et du recul limité sur la tolérance,
- de la transposabilité des résultats des études cliniques,
- l'impact sur la qualité de vie (cf. chapitre 9.1.4 données de qualité de vie),
- du potentiel impact sur l'organisation des soins lié au mode d'administration de BRINEURA (hospitalisation, EI, ...) qui n'a pas été évalué,

BRINEURA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BRINEURA est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité limitées issues d'une étude non comparative, ouverte qui 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,
- de la 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,
- du recul limité à 96 semaines et par conséquent des incertitudes sur la tolérance de ce médicament administré par voie intracérébroventriculaire et sur son efficacité à plus long terme,

- 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, dont la prise en charge était jusqu'à présent limitée au traitement palliatif à visée symptomatique,

la Commission considère que BRINEURA apporte une amélioration du service médical modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2.

### 010.3 Population cible

La prévalence de la CLN2 est estimée entre 0,6 et 0,7/1 000 000 en Scandinavie<sup>15</sup>. Son incidence serait de 0,15/100 000 naissances vivantes au Portugal, 0,46/100 000 naissances vivantes en Allemagne de l'Ouest, 0,78/100 000 naissances vivantes au Royaume Uni.

Sur la base de la population française au 1<sup>er</sup> janvier 2017 (66 990 826), le nombre de patients atteints de CLN2 serait compris entre 40 et 46 patients en France. Sur la base du nombre de naissances vivantes en France en 2016 (785 000), l'incidence de la CLN2 serait en moyenne de 4 nouveaux cas par an en France.

Trois patients ont été traités en France dans le cadre de l'ATU nominative.

Selon avis d'experts, il y aurait aujourd'hui une vingtaine de patients vivants atteints de CLN2 en France dont la moitié serait éligible à un traitement par BRINEURA.

Entre 3 et 5 nouveaux patients ont été diagnostiqués par an en France depuis les 5 dernières années. L'âge lors du diagnostic était en moyenne de 4 à 5 ans. Selon avis d'experts, la population des patients, atteints de CLN2 en France et éligibles à BRINEURA est estimée à 25 patients sur une période de 3 ans.

#### Estimation

**La population susceptible d'être traitée par BRINEURA en France est estimée à 25 patients sur une période de 3 ans.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Demandes de données

La Commission souhaite 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 CNL2 (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 souhaite avoir connaissance de premiers résultats dans un délai maximal de 5 ans.

## 011.1 Annexe 1 : sous-scores des capacités motrice et de langage de l'échelle de Hambourg (HML), de l'échelle utilisée dans les études cliniques avec BRINEURA

Domain	Score	HML Scale (190-901)	ML Scale (190-201, 190-202)	Rationale for Modifications
Motor	3	Walks normally <sup>a</sup>	Grossly normal gait. No prominent ataxia, no pathologic falls.	Clarification
	2	Frequent falls, obvious clumsiness	Abnormal gait; independent ≥10 steps Frequent falls, obvious clumsiness	Added "step" criteria to clarify and harmonize the definition of gait changes across sites/investigators
	1	No unaided walking or crawling only	No unaided walking or crawling only. Cannot walk 10 unassisted steps.	Clarification
	0	Immobile, mostly bedridden	Can no longer walk or crawl.	No changes
Language	3	Normal <sup>b</sup>	Grossly normal <sup>d</sup> . No decline noted yet.	Clarification
	2	Recognizably abnormal	Has become recognizably abnormal (worse than the individual maximum) <sup>e</sup>	Added the language baseline definition to loss of function
	1	Hardly understandable	Hardly understandable <sup>f</sup>	No changes
	0	Unintelligible or no language	Unintelligible or no language	No changes

<sup>a</sup> In some children, motor development was never really normal.

<sup>b</sup> In some children, normal language development was never present. In such cases, the best performance ever achieved was taken as a starting point and rated 3; when language then became recognizably worse, it was rated 2.

<sup>c</sup> May have obvious instability and intermittent falls.

<sup>d</sup> Intelligible and grossly age appropriate.

<sup>e</sup> Language has become recognizably abnormal. Some intelligible words, may form short sentences to convey concepts, requests, or needs. This score signifies a decline from a previous level of ability (from the individual maximum reached by the child).

<sup>f</sup> Few intelligible words in the context of unintelligible vocalizations.