

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **LUXTURNA** (voretigene neparvovec), thérapie génique

 **Intérêt clinique important dans les dystrophies rétiniennes héréditaires résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65 et progrès thérapeutique important dans la stratégie thérapeutique**

#### L'essentiel

- ▶ LUXTURNA a une AMM dans le traitement des adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables.
- ▶ C'est le premier traitement proposé dans cette maladie orpheline. Il s'agit d'un traitement de thérapie génique ciblant le gène RPE65 codant pour une isomérase (protéine RPE65) impliquée dans la restauration des photopigments au niveau des cônes (rhodopsine) et des bâtonnets (iodopsine).
- ▶ Il a amélioré de façon importante la vision fonctionnelle des patients, évaluée à l'aide d'un test de mobilité en ambiance lumineuse variable, un an après le traitement des deux yeux.
- ▶ La décision de mise sous traitement doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et doit reposer sur un faisceau d'examen, notamment pour déterminer le nombre de cellules viables suffisant.

#### Stratégie thérapeutique

- La prise en charge actuelle s'articule autour de mesures hygiéno-diététiques (évitement de toxiques, supplémentation en vitamines anti oxydantes et oméga 3, port de verres filtrants, ...) dans l'espoir de ralentir le processus dégénératif, du suivi et du traitement des complications oculaires (cataracte, œdème maculaire) et du soutien psychologique des patients. Le palmitate de vitamine A et la lutéine-DHA sont utilisés comme protecteurs anti-oxydants. Leur effet bénéfique est très discuté et leur prescription chez les femmes en âge de procréer doit être plus particulièrement surveillée. L'acétazolamide par voie orale ou le dorzolamide topique sont utilisés pour réduire l'œdème maculaire cystoïde.
- A des stades plus avancés de la maladie, des aides à la basse-vision sont utiles pour maximiser l'acuité visuelle résiduelle. Au-delà des méthodes palliatives disponibles (cane blanche, utilisation de chiens guides). Les dispositifs médicaux, tels que les prothèses épirétiniennes ARGUS II57 et IRIS II58 et l'implant sous rétinien RETINA IMPLANT ALPHA AMS59, font l'objet d'une prise en charge dérogatoire en France pour les patients ayant une dégénérescence rétinienne à un stade évolué. Cependant, ils ne sont pas adaptés aux patients atteints de dystrophie rétinienne héréditaire due à des mutations bi-alléliques du gène RPE65 qui, en général, n'ont pas de mémoire visuelle et sont atteints de nystagmus, contre-indication à l'utilisation de ces dispositifs.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

LUXTURNA est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la maladie visée par son indication.

La décision de mise sous traitement doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et doit reposer sur un faisceau d'examen, notamment pour déterminer le nombre de cellules viables suffisant, comportant un test génétique, des examens d'imagerie (tomographie en cohérence optique, optique adaptative), électrorétinogramme et des examens psychophysiques tels que la pupillométrie, l'acuité visuelle, le champ visuel et le test de mobilité en ambiance lumineuse variable.

## Données cliniques

- LUXTURNA a obtenu une AMM dans tous types de dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65. Seuls les patients diagnostiqués comme ayant une amaurose de Leber avec mutations bi-alléliques du gène RPE65 ont été inclus dans l'étude (randomisée, ouverte, multicentrique) qui a évalué l'efficacité et la tolérance du voretigène néparvovec par rapport à l'absence de traitement. Il est actuellement admis que ces maladies forment un continuum phénotypique de la même maladie rendant possible l'extrapolation des résultats de cette étude à l'ensemble des dystrophies rétiniennes héréditaires avec mutations bi-alléliques du gène RPE65.
- L'efficacité du voretigène néparvovec a été évaluée en termes d'amélioration de la vision fonctionnelle à l'aide d'un test de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT, « Multi-Luminance Mobility Test ».) sur un parcours comportant des tours et différents types d'obstacles. Ce test est adapté aux patients dont la perte visuelle est d'abord périphérique puis centrale. La différence entre les groupes traités par voretigène néparvovec et non traités a été de +1,6 point pour le score de mobilité MLMT allant de -1 à +6 points, -1 point correspondant à un succès pour effectuer le parcours avec une luminosité de 400 Lux et + 6 point correspondant à un succès pour effectuer le parcours avec une luminosité de 1 Lux. Près de 2/3 des patients du groupe traité ont réussi le parcours avec une luminosité de 1 Lux alors que tous les patients du groupe sans traitement ont été en échec. L'amélioration du score a été obtenue dès le 30<sup>ème</sup> jour et s'est maintenue après 1 an de suivi (temps d'évaluation du critère de jugement principal) et les données de suivi de 2 à 4 ans suggèrent le maintien de l'efficacité jusqu'à ce terme.
- Les événements indésirables ont été principalement liés à la procédure d'administration avec notamment des risques potentiellement graves d'augmentation de la pression intraoculaire, de déchirure rétinienne, de perforation maculaire, de maculopathie et d'inflammation oculaire, d'endophtalmie (1 cas rapporté au cours de l'étude). Un risque immunogène contre la capsid virale et la protéine RPE65 doit être considéré à moyen et long terme bien que les données à court terme soient rassurantes.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
- Le traitement doit être instauré et administré par un chirurgien spécialiste de la rétine expérimenté en chirurgie maculaire.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par LUXTURNA est important
- LUXTURNA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR II, importante) dans la stratégie thérapeutique
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 avril 2019 (CT-17535)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »