



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 mars 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. LUXTURNA – Inscription

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Je demande à M. Daubert de quitter la salle. L'expert externe, M. Zanlonghi, n'a pas de lien de nature à le placer en conflit d'intérêts.

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Si tout est OK, nous pouvons commencer à examiner ce dossier, LUXTURNA, dossier tout à fait intéressant. Le chef de projet [REDACTED] va nous exposer la situation. Ensuite, nous céderons la parole à notre expert externe, le Docteur Zanlonghi.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons le dossier LUXTURNA pour une demande d'agrément aux collectivités.

Le principe actif est le voretigène néparvovec. C'est un médicament de thérapie génique indiqué pour le traitement des patients 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 rétinienne viables.

La protéine RPE65, codée par le gène RPE65, joue un rôle dans le recyclage du rétinol dans les bâtonnets et les cônes rétiens. LUXTURNA a un statut de médicament orphelin et a fait l'objet d'une ATU de cohorte octroyée le 19 octobre 2018 dans le traitement des patients âgés de moins de 20 ans présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiennes viables et ayant été diagnostiqués dans l'enfance comme atteints d'amaurose congénitale de Leber.

Actuellement, seuls les hôpitaux bénéficiant d'une autorisation sont autorisés à pratiquer l'injection sous rétinienne qui est nécessaire pour l'administration de LUXTURNA. Actuellement, un seul centre est agréé, l'hôpital des Quinze-Vingts.

En pratique, ce traitement nécessite une administration sous rétinienne dans chacun des deux yeux. Le patient doit se présenter la veille de l'opération à l'hôpital pour procéder à des examens et la mise sous traitement immunomodulateur. Le lendemain, le patient est opéré. Il reste 24 heures à l'hôpital en position allongée pour permettre la diffusion du produit. À la sortie de l'hôpital, il a une série d'examens. Ces examens de suivi sont répétés à J+7, J+15, un mois, trois mois, six mois et 12 mois. Les deux yeux sont traités à une semaine d'intervalle.

Actuellement, il n'y a pas d'autres traitements ayant l'AMM dans cette indication. Seuls des soins de support sont proposés. Il existe des dispositifs médicaux mais qui sont en cours de recherche et qui ne sont pas vraiment adaptés pour cette pathologie.

Le laboratoire a fourni, à l'appui de sa demande, une étude de phase III comparant LUXTURN A à un groupe de patients sans traitement. Cette étude a inclus des patients qui étaient âgés d'au moins un an atteints d'amaurose congénitale de Leber avec mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65. Les patients avaient une acuité visuelle inférieure à 20/60 pour les deux yeux et/ou un champ visuel inférieur à 20° sur tous les méridiens pour les deux yeux mesuré par l'isoptère III4e ou équivalent. Les patients devaient avoir un nombre suffisant de cellules rétinienne s viables et être capables d'évaluer le test de mobilité utilisé comme critère de jugement principal.

Ce test de mobilité consistait à la réalisation d'un parcours comportant différents types d'obstacle avec des intensités lumineuses variant de 1 Lux à 400 Lux. Les patients devaient réussir le parcours avec succès (s'ils faisaient moins de trois erreurs) et ils devaient faire le parcours en moins de 180 secondes. Il y avait un système de pénalité pour arriver à faire un score, et celui-ci permettait de décider s'il y avait échec ou succès à la réalisation du parcours. Pour chaque intensité lumineuse testée, un score a été attribué, allant de +6 points pour le succès à une intensité lumineuse de 1 Lux à 0 pour le succès avec 400 Lux. Les patients qui ne passaient pas le test pour 400 Lux étaient cotés -1.

Au total, 31 patients ont été randomisés, dont 21 dans le groupe LUXTURN A et 10 dans le groupe témoin. Les patients étaient âgés en moyenne de 15 ans avec un minimum de quatre ans et un maximum de 44 ans.

Les patients présentaient tous un nystagmus et des anomalies de la rétine et des strabismes dans 35 à 42 % des cas selon l'œil considéré.

À l'inclusion, aucun patient n'a passé le test de mobilité pour une luminosité de 1 Lux. Les pourcentages de réussite les plus élevés étaient retrouvés pour le succès à 50 Lux (39 % des patients) et 10 Lux (23 %). Seuls trois patients, 10 %, n'ont pas réussi le test à 400 Lux.

Concernant les résultats sur le critère de jugement principal, dans le groupe intervention, l'amélioration par rapport à l'inclusion était de +1,8 point. Elle a été de +0,2 point dans le groupe témoin, soit une différence de +1,6 point en faveur de LUXTURN A avec une différence statistiquement significative. En d'autres termes, environ 62 % des patients ont été capables de réussir un test avec une luminosité de 1 Lux à un an versus aucun patient dans le groupe témoin.

LUXTURN A était également supérieur au groupe témoin sans traitement pour la variation du seuil de sensibilité, la lumière plein champ, mesurée à un an ; également pour le test de performance de mobilité en ambiance lumineuse variable avec le premier œil opéré. En revanche, aucune différence significative n'a été observée en termes d'acuité visuelle.

Après un an, les patients du groupe témoin étaient à leur tour traités pour chacun des deux yeux. Ils étaient encore suivis pour une période d'un an. Après, ces deux ans minimums de suivi, pour les patients, nous avons observé un maintien de la différence entre les deux traitements. Toutefois, il s'agit de résultats exploratoires.

En termes de tolérance, les principaux effets indésirables étaient liés à la procédure d'injection, avec certains effets potentiellement graves comme l'augmentation de la pression intraoculaire, des déchirures de la rétine, des endophtalmies et des œdèmes maculaires cystoïdes également.

Nous ne disposons pas de résultat robuste en termes de qualité de vie. Seuls des résultats exploratoires sont disponibles. Ceux-ci ont montré la supériorité de LUXTURNA par rapport au groupe témoin. Nous ne pouvons pas vraiment en tenir compte.

Sur la base de ces résultats, le laboratoire revendique un service médical rendu important et une ASMR II dans la prise en charge des patients relevant de l'indication de l'AMM.

Je laisse la parole au Docteur Zanlonghi.

M. le D^r ZANLONGHI. - Je remercie la Commission et je dédie le propos au professeur Amel, qui a découvert ce gène quand il a travaillé aux États-Unis il y a une vingtaine d'années. Il a aussi découvert une race de chien qui avait exactement la même mutation et pratiquement le même phénotype. C'est à cause de cette histoire particulière avec un modèle animal avec des grands chiens que c'est le premier gène qui sort, le RPE65. Cela aurait pu être un autre.

Le Professeur Amel est décédé il y a deux ans, mais il a lancé toute cette recherche dans le monde, en Europe et en France, notamment en partenariat avec l'INSERM de Montpellier où il travaillait et une équipe de Nantes puisque les chiens sont à l'école vétérinaire de Nantes. Cela fait 15 ans qu'il y a des essais thérapeutiques chez le chien en lien entre le CHU de Nantes d'ophtalmologie, une grosse équipe de fabricants de vecteurs viraux et les vétérinaires.

C'est une diapositive du Professeur Amel. L'amaurose de Leber, c'est une maladie très rare entrant dans les dystrophies de la rétine héréditaires. Dans l'épidémiologie, ce n'est que quelques pour cent de toutes ces maladies rétinienne génétiques. Nous allons tout de suite séparer la forme dominante qui ne concerne pas ce médicament, puisqu'il n'y a qu'une mutation et nous pensons que c'est une seule grande famille dans le monde, et il n'y a qu'une seule en France dans la région nantaise. On va parler de la forme récessive de l'amaurose de Leber.

Pourquoi l'amaurose de Leber ? Le premier ophtalmologiste allemand qui a décrit cette maladie a décrit le tout premier cas chez des nourrissons qui étaient aveugles. C'est pourquoi nous avons utilisé le terme d'amaurose. Leber, c'est le nom propre qui est resté et restera de nombreuses années encore.

Les amauroses de Leber : la prévalence est rare, 1 pour 60 000. Mais si nous prenons tous les gènes (il y en a 18), donc finalement les patients porteurs hétérozygotes, nous sommes tous porteurs, et dans cette salle, il y a probablement une personne qui est porteur de cette mutation non délétère de l'amaurose de Leber. C'est 1 sur 120. Le gène spécifique RPE65, c'est 1 pour 2000. Le hasard pourrait faire en sorte que nous ayons deux mutations sur un seul allèle. C'est pourquoi dans l'AMM, il faut spécifier monozygote et hétérozygote. Il faut deux mutations sur deux allèles différents.

Je rappelle que ce sont toujours des maladies récessives. Il n'y a habituellement personne dans les ascendants et personne dans les descendants. Il y a un fort taux de consanguinité. Il peut y avoir des néomutations. Mais on retrouve un assez fort taux de consanguinités dans cette maladie récessive.

La présentation : c'est ce qu'on m'a demandé de préciser. Il y a deux types de présentations cliniques alors que c'est le même gène. Il y a ce qui touche les bébés, ce que l'on appelle l'amaurose congénitale de Leber. Le même gène peut donner des formes moins sévères avec un diagnostic plus tardif à l'adolescence voire à l'âge adulte. Alors que c'est exactement le même gène, il y a deux présentations différentes cliniques, chez les bébés et les plus âgés.

C'est une dégénérescence des cônes et des bâtonnets. Ce sont les cellules qui permettent de transformer la lumière en courant électrique et qui donnent la sensation lumineuse. C'est une atteinte des cônes et des bâtonnets, donc des cellules très particulières sans atteinte d'autre type cellulaire.

Cet RPE65 fait partie de 18 gènes. J'ai fait la liste des gènes que nous retrouvons actuellement. On trouve 80 % des gènes dans l'amaurose de Leber. La clinique n'est pas la même. La particularité de RPE65 est qu'ils n'ont pas une cécité totale dès la naissance. Ils ont un certain degré de vision. Parfois, ils peuvent s'améliorer et se regradent pour en général arriver à l'âge de 20, 30 ou 40 ans à une cécité quasiment totale. Certains sont en noir. Je ne sais pas ce que vous savez ce qu'est une scolarité en noir : la lecture et l'écriture en noir. C'est a contrario à une scolarité en braille.

C'est une diapositive pour illustrer le continuum : il y a des formes qui touchent les bébés, puis les adolescents et des formes moins sévères chez les adultes. Cela fait une dizaine d'années que nous remarquons ce phénotype.

Dans la présentation du laboratoire pharmaceutique, ils continuent de séparer un peu artificiellement les formes des bébés des formes plus tardives, mais c'est un continuum. On peut faire le diagnostic à trois ou quatre ans. C'est le même gène avec des formes plus ou moins sévères. Nous ne séparons plus, ni en clinique ni en génétique, la forme des bébés de celle des plus grands.

Les deux premiers gènes découverts sont le GUCY2D et le RPE65 quasiment en même temps par le Professeur Amel. Le premier gène dans une atteinte vraiment extrêmement sévère. Le RPE65 donne une atteinte moins sévère.

Je vais vous montrer un exemple de ce qu'est un bébé qui a vraiment une mauvaise vision. C'est une petite-fille qui a une amaurose congénitale de Leber. Elle a une « errance du regard ». Elle appuie sur ses yeux. Elle se donne des sensations lumineuses. Elle a une vague perception. Elle a une quasi-cécité totale. Elle différencie le jour de la nuit. Comme elle ne voit pas, son regard ne s'accroche pas. Voilà le signe typique d'un enfant qui a une amaurose de Leber. Dans toutes ces maladies, il n'y a aucun traitement. Le seul que nous avons, c'est la thérapie génique.

Ça, c'est le fond d'œil, on ne voit pas grand-chose. Le test d'électrorétinogramme est plat. La rétine ne fonctionne plus.

C'est un exemple d'une adulte que je suis depuis un certain nombre d'années. C'est l'exemple typique. On ne s'en est pas aperçu quand elle était bébé. Elle a fait la petite et la moyenne section. En grande section, on a commencé à avoir des signaux d'alerte. Elle a commencé un CP en noir, puis on l'a basculé en braille. Elle a pu marcher, se déplacer sans canne jusqu'à 11 ans. Après, elle a été obligée d'utiliser une canne blanche. À 44 ans, elle a encore une perception lumineuse.

Voici ce qu'est une rétinite pigmentaire. Sur le fond d'œil, il y a des pigments noirs, d'où le « pigmentaire ». Il y a des pigments partout. C'est le nerf optique. La RPE65 est une protéine indispensable dans le cycle visuel. Vous avez un exemple de nouvel appareil que nous utilisons depuis sept ou huit ans, les OCT, permettant de mesurer la qualité et la quantité des photorécepteurs encore présents. Quand on a l'habitude, on voit qu'il n'y a plus aucun photorécepteur.

Elle a deux mutations. C'est bien une maladie récessive. La question pour cette femme, c'est la thérapie génique, oui, mais elle n'a plus de rétine fonctionnelle. C'est probablement trop tard pour la traiter. Il aurait fallu le faire plus jeune. Il y a un stade au-delà duquel avec la technique que présente le laboratoire, c'est inutile de traiter.

En fait, nous injectons le produit sous la rétine. Cela nécessite une chirurgie avec des chirurgiens entraînés, mais pour les chirurgiens, la rétine ne leur pose pas de problème. Ils ont une précision du geste de l'ordre de quelques microns. Ils sont quand même extrêmement performants. On injecte le produit sous la rétine avec un petit décollement de rétine local.

C'est un exemple d'une autre technique pour voir l'efficacité du traitement : un électrorétinogramme. On compare. En haut, c'est tout bleu. La rétine ne fonctionne plus. Puis, vous avez un chien, qui a été traité (école vétérinaire de Nantes) suffisamment tôt pour qu'on voie la différence entre les deux yeux. On ne traitait qu'un seul œil pour montrer l'efficacité du traitement chez ces chiens.

Voilà le test de mobilité. Dans le dossier, vous avez les vidéos. Je montre le principe. C'est cela un test de mobilité. C'est un grand puzzle, et on demande au patient de se déplacer en suivant la flèche. On met des obstacles de différentes tailles, hauteurs et contrastes. On chronomètre, le nombre d'erreurs, le temps, etc. C'est un patient avant traitement. En plus, on change la lumière. Pourquoi ? Dans la rétine, il y a deux types de cellules : les cônes qui permettent le jour et les bâtonnets qui permettent de voir la nuit. La proportion d'atteinte des cônes et des bâtonnets n'est pas la même. Nous changeons l'ambiance, et cela permet d'étudier le pourcentage de cônes et de bâtonnets qui fonctionnent. Là, c'est quelqu'un avec de très grandes difficultés à se déplacer qui n'utilise pas de canne. C'est le test. Nous allons passer après traitement. C'est le même patient. C'est quelques mois après. C'est assez spectaculaire. On change pour qu'il n'y ait pas de problème de mémorisation. Le tracé est au hasard. C'est assez spectaculaire. Nous avons les mêmes résultats chez les chiens. Quand nous comparons

l'œil traité et l'œil non traité, on avait exactement la même chose. Ils sont dans des situations du même type avec des obstacles et nous avons la même chose. C'est assez spectaculaire. Je suis d'accord.

L'efficacité de ce traitement est faite non seulement pour ce que propose le laboratoire. Mais d'autres équipes ont travaillé dans le monde. Il y a sept thérapies géniques en cours en parallèle dans le monde, dont une française. Avec des vecteurs viraux un tout petit peu différents, ils ont trouvé le même type d'efficacité. Il y a plusieurs équipes différentes. Il y a une trentaine de publications qui ont fait la preuve d'efficacité essentiellement sur le test de déplacement.

L'indication : comme la maladie commence avant la naissance, l'idéal, ce serait le plus tôt possible, dès qu'on fait le diagnostic, avec le problème éthique de traiter des nourrissons. On peut faire le diagnostic à quatre mois. Nous pouvons aller vite. À trois mois, on s'aperçoit que le bébé a un comportement anormal de quasi-cécité. On fait en urgence la biologie moléculaire, et à quatre mois, on peut avoir le résultat.

L'indication : il faut qu'il reste quelques photorécepteurs fonctionnels. Si la rétine est totalement détruite, ce n'est pas la peine de traiter. Il y a le « niveau » de photorécepteurs fonctionnels à déterminer. Nous avons plein de tests pour le faire.

La population concernée : le laboratoire donne des chiffres un peu optimistes. Je diviserai clairement par deux. Cela fait 30 ans que je fais des maladies rares. Des amauroses de Leber vraies, j'en ai vu six par ce gène. En tout, j'en ai 40 sur 30 ans de carrière. Je n'en trouve même pas deux nouveaux cas par an pour tout le grand ouest de la France. C'est un peu optimiste. Je pense qu'il faut diviser par deux la population ciblée.

Pour terminer, c'est le premier gène avec thérapie génique. Il faut vous attendre dans les années à venir à avoir d'autres demandes. Il y a au moins une cinquantaine de projets dans le monde. Il y a six gènes actuellement dans les tuyaux en France avec les tout premiers résultats qui commencent à sortir. On a le RPE65 aujourd'hui, car il a quatre ou cinq ans d'avance sur les gènes suivants. Les autres vont arriver dans les quatre à six ans qui viennent.

Merci aux personnes qui m'ont aidé pour cette présentation.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette présentation très complète qui retrace les effets d'une innovation majeure. Avant de céder la parole, nous nous intéressons à la maladie de Leber.

M. LE D^r ZANLONGHI.- Il y a deux maladies de Leber. Leber était un ophtalmologiste brillant. Il a décrit l'amaurose congénitale de Leber, maladie de la rétine qui touche les nourrissons et un peu les adultes. Il y a également la neuropathie optique de Leber qui n'a rien à voir. C'est une maladie génétique qui touche le nerf optique.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un lapsus. C'est l'amaurose congénitale de Leber.

M. le D^r ZANLONGHI.- Sur l'amaurose congénitale de Leber, la définition, un peu ancienne, c'est toute basse vision sévère ou majeure avant 18 mois ou deux ans. Mais avec ce gène (RPE65), nous avons des atteintes moins sévères, qui commencent, évoluent moins vite. La maladie est présente à la naissance, mais elle évolue moins vite. Le produit n'est pas seulement pour les nourrissons de moins de deux ans. Même avec un diagnostic à six ou 10 ans, cela peut être intéressant.

Il y a des adultes qui ont 22 ans. J'en suis un qui n'est toujours pas au braille. Il est au noir, il a toujours une vision. Il n'a pas canne blanche et peut se déplacer. Il y a des formes qui évoluent très peu. Si le diagnostic est fait à 25 ans et qu'il reste un peu de rétine fonctionnelle, c'est très intéressant de traiter.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut savoir à qui nous nous intéressons vraiment. On a des résultats dans une pathologie particulière. Pour notre avis, il faut se prononcer sur les résultats obtenus dans certaines conditions particulières.

M. le D^r ZANLONGHI.- Pour les moins de trois ans, à ma connaissance, il n'y a pas eu d'essai pour des questions éthiques. En France, le plus jeune, c'est neuf ans. Dans la série présentée, c'est trois ans. Les plus âgés, c'est au moins 50 ans. Nous avons fait plus âgé.

M. LE PRÉSIDENT.- Dès le diagnostic, on traite ?

M. le D^r ZANLONGHI.- C'est l'idée des cliniciens et des chercheurs. Ils l'ont fait sur l'animal. Nous savons que chez le chien, si nous dépassons un délai pour traiter, ce n'est plus efficace. À Nantes, c'est 18 mois, deux ans. Passé deux ans, cela ne vaut plus le coup de traiter. Il y a un âge au-delà duquel ce n'est plus intéressant.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous parlez d'âge ou de nombre de cellules viables capables de répondre au traitement.

M. le D^r ZANLONGHI.- L'âge, c'est moins important. L'indication principale, c'est : est-ce qu'il reste suffisamment de rétine fonctionnelle pour que le traitement soit efficace ? C'est la quantité de rétine encore fonctionnelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a un seuil.

M. le D^r ZANLONGHI.- Le seuil est très difficile à estimer. Nous avons des techniques quantitatives. À l'électrorétinogramme, on dit : il reste 5 ou 10 % de la rétine fonctionnelle. Dans une forme relativement modérée, on dit : il reste 10 % de rétine, cela vaut la peine. Dans les formes graves dès la naissance, il reste probablement 1 % de la rétine encore fonctionnelle (pas plus). 1 %, si nous conservons la vision utile, centrale pendant 10, 20 ou 30 ans, c'est mieux que pas de lumière du tout. Le seuil, non : il n'est pas clairement défini dans ce que nous propose le laboratoire.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est une injection dans les deux yeux.

M. le D^r ZANLONGHI.- À quelques jours d'intervalle. Pourquoi les deux yeux ? Dans les protocoles de recherche, on ne faisait qu'un œil, et l'autre servait de contrôle. La plupart des patients ont très fortement insisté. Ils ont même changé de laboratoire. Certains sont allés en Angleterre ou Canada faire traiter le deuxième œil (des Français), parce qu'ils voulaient le traitement du deuxième œil. C'est général. Pratiquement tous les patients veulent le deuxième œil. On ne pensait pas au début. Les chercheurs ne pensaient pas qu'il y aurait une telle demande.

M. le P^r CLANET.- Merci de cette présentation remarquable et intéressante. J'ai deux questions. Vous avez dit que l'on éliminait d'emblée. J'ai compris qu'il n'y avait qu'une famille, mais la mutation dominante, pourquoi ?

M. le D^r ZANLONGHI.- Dans la forme récessive dont on parle, c'est une diminution de la fonction de la protéine. Dans la forme dominante, avec une mutation très particulière, ce n'est pas le même mécanisme physiopathologique, il y a un excès de fonction. Au contraire, il ne faut pas traiter ceux-là !

M. le P^r CLANET.- Deuxièmement, on traite, mais le processus dégénératif des cellules continue. Par conséquent, quelle est la durée effective de l'efficacité du traitement ?

M. le D^r ZANLONGHI.- Chez l'homme, on ne sait pas. Chez le chien, on sait. Le problème, c'est qu'ils décèdent à 12 ou 14 ans. Il y a des anaplastes faites chez les chiens adultes. S'ils sont traités avant 18 mois, cela tient jusqu'à 10-12 ans. Chez l'homme, on ne sait pas. On a juste un modèle animal.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans l'hypothèse où cela tiendrait 20 ans, est-ce qu'on peut retraiter ? Sont-ils immunisés contre l'adénovirus ?

M. le D^r ZANLONGHI.- L'équipe de Nantes a fait toute une étude sur l'immunologie. Pour eux, cela ne poserait pas de problème de retraiter. Ils ont fait l'étude. Ils ont moins d'effets secondaires que l'étude phase III du laboratoire américain. Ils n'ont aucune endophtalmie, ils n'ont pas uvéite, ils n'ont pas d'œdème maculaire. Ils ont trois patients sur neuf avec une petite inflammation très légère du segmentaire, donc trois fois rien. Cela ne leur pose pas de problème.

M. le P^r CLANET.- Sur le mécanisme physiopathologique, dans le contexte, même si vous mettez en place la thérapie génique, les cellules continuent de disparaître, donc la maladie continue d'évoluer. Est-ce cela ou pas ?

M. le D^r ZANLONGHI.- Non. La RPE65, au départ, c'est un arrêt de la fonction. Les cellules ne sont pas détruites, ne sont pas mortes. Elles s'arrêtent de fonctionner et se détruisent quelques mois après. C'est un très bon modèle, car il suffit de redonner la fonction pour que les cellules qui ne sont pas mortes redémarrent. Il y a d'autres maladies rétinienne génétiques ou cela ne marche pas comme ça. Là, c'est très intéressant, car nous pouvons espérer redémarrer. Chez le chien, c'est sûr : nous pouvons redémarrer toutes les cellules fonctionnelles.

M. le P^r NIAUDET.- Dans l'amaurose congénitale de Leber, ils ont une cécité complète à la naissance.

M. le D^r ZANLONGHI.- Non.

M. le P^r NIAUDET.- C'était la notion que j'avais. Dans l'AMM, on dit les patients jusqu'à 20 ans, qui ont une perte visuelle liée à une dystrophie héréditaire avec mutations bi-alléliques du gène. Ils ont été diagnostiqués dans l'enfance, mais avec une amaurose de Leber, ce n'est pas à 20 ans qu'ils sont traités mais beaucoup plus tôt.

M. le D^r ZANLONGHI.- Sur amaurose de Leber, le terme n'est pas bon, car amaurose, cela veut dire cécité. Sur le RPE65, ils sont malvoyants, mais ils ne sont pas aveugles à la naissance.

M. le P^r NIAUDET.- C'est le terme d'amaurose congénitale de Leber qui n'est pas approprié.

M. le D^r ZANLONGHI.- On peut dire dystrophie précoce, mais le terme est tellement utilisé qu'il reste. Mais « amaurose », ce n'est pas bon. Ils sont malvoyants, mais ils ne sont pas aveugles. Certains sont au noir et non pas au braille. Il reste une vision en tout cas de près pas trop mal.

M. le P^r NIAUDET.- C'est pourquoi le terme atteinte d'amaurose congénitale de Leber n'est peut-être pas approprié dans l'AMM.

M. le D^r ZANLONGHI.- C'est une très bonne remarque. Il y a un grand débat pour garder le terme d'amaurose. Cela fait 20 ans que tout le monde se bagarre. Nous pouvons dire dystrophie très précoce, commençant avant l'âge de 20 ans. Oui.

M. le P^r NIAUDET.- Deuxièmement, sur l'indication d'un traitement, nous parlons de traitement immunomodulateur. C'est une corticothérapie ?

M. le D^r ZANLONGHI.- Oui, locale.

M. le P^r NIAUDET.- C'est un traitement de durée très limitée.

M. le D^r ZANLONGHI.- Oui, il commence un tout petit peu avant et un tout petit peu après.

M. le P^r NIAUDET.- C'est plutôt anti-inflammatoire. Ce n'est pas vraiment immunosuppresseur.

M. le D^r ZANLONGHI.- Non.

M. le P^r NIAUDET.- N'y a-t-il pas de complication à long terme sur le plan de rejet de ces cellules ?

M. le D^r ZANLONGHI.- C'est toujours pareil, les plus anciennes personnes traitées, c'est quatre ans. Il n'y en a pas eu a priori. Chez le chien, à 14-15 ans de recul, il n'y en a pas.

M. Le P^r THIERRY.- Merci pour cette présentation. C'est impressionnant, surtout dans le test du parcours. C'était le critère principal. Qu'en est-il des deux autres critères ? Évidemment, nous ne sommes pas sur de grandes statistiques, donc le vécu de chaque patient sera très important. Vous avez partiellement répondu. L'amélioration du test se traduit vraiment par une amélioration en vie réelle pour les patients.

M. le D^r ZANLONGHI.- Oui, il y a plusieurs vidéos, des témoignages de patients sur internet.

M. Le P^r THIERRY.- Il n'y a pas d'amélioration de l'acuité visuelle et du champ visuel.

M. le D^r ZANLONGHI.- Non, c'est pourquoi nous avons dû mettre au point de nouveaux tests. L'acuité et le champ visuels ne suffisaient pas. C'est le vécu du patient. Du coup, c'est le test de mobilité qui est ressorti. Il est devenu un standard. Il est utilisé dans toutes les thérapies, y compris en rétine artificielle. C'est le standard mondial de ce type de test.

Les deux autres critères, acuité visuelle et vision périphérique, nous en faisons, mais ce n'est pas suffisamment fin. Cela reste des tests subjectifs. Le patient répond, ils ne sont pas suffisamment fins et pertinents. Nous avons d'autres tests sur le rapport que j'ai écrit où nous pouvons faire de l'imagerie. Nous mesurons le ralentissement ou le fait que sur l'épaisseur de la rétine, nous pouvons calculer le volume de photorécepteurs encore présent qui se détruit, et nous pouvons voir s'il y a un ralentissement de la destruction ou si cela se stoppe. Mais ce sont des critères mineurs.

Le problème, c'est qu'il faut attendre 8 ou 10 ans avant de voir un critère de type imagerie.

M. Le P^r DUFOUR.- Sur le test de mobilité, la variation moyenne est de 1,7 ou 1,8 point selon les tests. Dans les deux tests que vous avez montrés, à combien évaluez-vous la variation ?

M. le D^r ZANLONGHI.- C'est meilleur que cela, mais c'est un bon cas. Nous avons d'autres vidéos pour d'autres maladies génétiques où c'est aussi spectaculaire.

M. Le P^r DUFOUR.- Là, nous sommes à combien.

M. le D^r ZANLONGHI.- Plus de 2.

M. Le P^r DUFOUR.- Puis, il y a des événements indésirables, non pas liés au produit mais au site d'injection. Est-ce qu'ils s'aggravent au cours du temps ? Je parle des cataractes, d'augmentation de pression intraoculaire. Est-ce qu'il y en a plus par la suite ?

M. le D^r ZANLONGHI.- Non. S'agissant de la technique chirurgicale, les chirurgiens de la rétine qui ont l'habitude en font pour d'autres maladies (DMLA, etc.). C'est la vitrectomie. Les chirurgiens ont l'habitude, ils maîtrisent très bien ces gestes. Il y a des complications, mais elles sont très minimes. Les chirurgiens maîtrisent depuis 8 ou 10 ans. Cela ne pose plus de problème.

M. Le P^r GUILLOT.- Merci pour votre hommage à Christian Amel. Je suis montpelliérain. Il est parti trop tôt.

M. le D^r ZANLONGHI.- C'était un très bon ami. Nous sommes d'accord.

M. Le P^r GUILLOT.- Quelle est la place de cette thérapie versus les systèmes Argus et Iris ?

M. le D^r ZANLONGHI.- C'est très différent. On parle de rétine artificielle. Argus, c'est réservé pour les gens qui n'ont pas de perception lumineuse ou une vague perception lumineuse, c'est-à-dire des stades dits terminaux. Nous leur rendons une vision de 64 pixels pour l'Argus, c'est-à-dire d'être capable de voir une ligne noire qui fait 10 cm sur un fond blanc qui fait 10 cm de large. Cela n'a rien à voir.

Par ailleurs, une partie de ces enfants ont un nystagmus (les yeux qui tremblent). La rétine artificielle, c'est un critère d'exclusion. On ne met pas de rétine artificielle dans un nystagmus.

Là, un certain nombre ont encore une vision. Certains sont en noir, ils ont 1/20^e, 1/30^e, un petit champ visuel. Ils peuvent se déplacer. Il reste des dizaines de milliers de photorécepteurs viables. Le but est de bloquer la maladie. Ce sont deux populations très différentes. Ce traitement est fait pour des enfants et des jeunes. La rétine artificielle, c'est plutôt pour des personnes adultes à des stades extrêmement avancés de rétinite pigmentaire. Ce sont deux populations différentes.

M. Le P^r GUILLOT.- Vous injectez un adénovirus. Quel est le niveau de confinement nécessaire pour les patients, pour l'environnement de sécurité ?

M. le D^r ZANLONGHI.- C'est une journée. Au tout départ, dans l'expérience de Nantes, ils prenaient beaucoup de précautions, et là, c'est ambulatoire. Il n'y a pratiquement pas de précaution. Au départ, ils prenaient beaucoup de précautions, mais là, non, c'est devenu l'ambulatoire classique. Il n'y a plus d'isolement comme il y a 10 ans dans les premiers essais.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Merci beaucoup. C'est vraiment une excellente présentation.

L'AMM est très large puisqu'elle concerne les mutations de RPE6. Aujourd'hui, nous avons des données uniquement dans la maladie de Leber, pour aller vite (je ne sais pas comment l'appeler). Nous pouvons extrapoler les résultats de cette maladie aux rétinites pigmentaires ayant des mutations de RPE6 ?

M. le D^r ZANLONGHI.- Pour moi, c'est la même maladie avec un phénotype plus ou moins grave. Nous pouvons extrapoler. D'ailleurs, les publications, c'est essentiellement des adolescents et des adultes. Oui, nous pouvons extrapoler.

Après, il faut vous attendre, dans les quelques années, à avoir d'autres demandes du même type. Il y en a plein dans les tuyaux. C'est le premier.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Deuxième question, je n'ai pas vu dans l'étude qu'ils aient inclus des patients qui ne voyaient pas du tout à l'inclusion. Mais si c'était le cas, est-ce que vous pensez que ces patients pourraient récupérer de la vision ? Est-ce que la notion de vision veut dire « pas de cellules fonctionnelles » ?

M. le D^r ZANLONGHI.- C'est vision centrale et vision sur le côté. Quelqu'un qui voit juste la lumière, le repère jour/nuit, et qui n'est même plus capable de repérer le repère jour/nuit n'a priori plus du tout de photorécepteurs sensoriels. C'est le cas de cette patiente-là avec une RPE65. C'est trop tard. Elle n'a plus rien. Elle n'a plus de photorécepteurs. Elle a une vague perception lumineuse. Elle aurait fallu la traiter à l'âge de cinq ou six ans. C'est trop tard. Il y a un stade au-delà duquel il ne sert à rien de traiter.

En fait, c'est la fonction. S'il reste un peu de la rétine fonctionnelle en imagerie, électrophysiologie et dans les tests de type d'acuité, champ visuel, déplacement, on peut penser qu'il reste 10, 20, 100 000, 200 000 photorécepteurs. Dans la rétine, nous avons 120 millions de bâtonnets et 3 millions de cônes, donc nous avons 123 millions de photorécepteurs. S'il en reste 300 000 ou 400 000, ce serait déjà... Mais nous ne pouvons pas les comptabiliser, sauf post-mortem. Ce ne sont que des mesures indirectes.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous devons avoir des idées précises sur ce que nous évaluons. Nous évaluons : mutations RPE65.

M. le D^r ZANLONGHI.- Oui. Attention : mutations RPE65 bi-alléliques soit monozygote soit hétérozygote composite. Il peut y avoir deux mutations sur le même allèle, et il faut les exclure.

M. LE PRÉSIDENT.- Faut-il une perte de vision ou est-ce que dès le diagnostic, on traite ? C'était lui.

M. le D^r ZANLONGHI.- Il y a toujours une perte de vision. À la naissance, il reste toujours un peu de rétine fonctionnelle. Ils ne sont pas aveugles à la naissance. Ils sont malvoyants. Ils deviennent aveugles plutôt vers 40 ans. Il y a toujours un peu de rétine fonctionnelle. Le but du traitement est de garder cette rétine fonctionnelle. Si cette patiente avait pu garder la vision qu'elle avait à quatre ou cinq ans, elle aurait été malvoyante, mais elle aurait probablement pu continuer à lire avec des loupes en noir. C'est l'idée.

M. le D^r BLONDON.- L'expression de la mutation est exclusivement rétinienne ou il y a d'autres manifestations systémiques ?

M. le D^r ZANLONGHI.- Dans cette amaurose de Leber par RPE65, il n'y a pas d'atteinte systémique, c'est purement rétinien, et cela ne s'exprime pas ailleurs.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'ai une question sur la sécurité du produit. Il est mentionné que l'on retrouvait le vecteur viral dans le sang périphérique pendant quelques jours chez neuf patients sur 31. Est-ce qu'on a une idée sur une éventuelle intégration du virus et de la correction de cellules qui ne seraient pas des cellules rétiniennes ?

Quel est le recul le plus long sur une éventuelle toxicité de ce produit, qui est une thérapie génique avec un gène que nous insérons ?

M. le D^r ZANLONGHI.- Je ne suis pas expert dedans. Nous savons que cela passe légèrement dans le sang et par l'intermédiaire du nerf optique dans le cerveau. Sur les modèles animaux, ils n'ont pas trouvé d'effet toxique à long terme, mais sur le modèle animal. C'est pourquoi il faudra continuer de surveiller ces patients de près.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci de votre présentation riche.

(L'expert quitte la séance.)

Le dossier est ouvert à discussion. Nous avons posé pas mal de questions. C'est une vraie innovation. Il était important de préciser l'indication. L'AMM est extrêmement large. Nous sommes obligés de nous baser sur les résultats à notre disposition. Il a précisé l'indication. C'est important.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans l'étude, c'est 4 à 44 ans, c'est large.

M. le P^r CLANET.- Ce qui me paraît important, c'est quand on traite avec ce type de thérapie génique (il l'a dit), c'est sur le mécanisme physiopathologique. Je pensais que c'était comme pour la maladie de Parkinson où on donne de la L-Dopa, mais les cellules disparaissent. Là, il y a un effet trophique, donc ça maintient les cellules. Après, c'est la détermination du seuil. À partir de quand le nombre de photorécepteurs est suffisant ? Là, nous risquons d'avoir une translation vers des patients en situation d'un nombre de photorécepteurs d'une épaisseur rétinienne extrêmement faible. À quel moment est trop tard pour traiter ? Je pense qu'ils ont des tests qui permettent... Ce genre d'approche thérapeutique se fait dans des centres où ils ont une expérience de cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'a pas quantifié de façon précise, mais il a dit que 1 % des cellules suffisait à rendre ce traitement utile.

[REDACTED] pour la HAS.- Ces questions ont été débattues à l'EMA pour l'AMM. Concernant l'âge, ils ont conclu que ce n'était pas le meilleur critère, mais que le vrai critère était la quantité de cellules viables dont il fallait tenir compte. Concernant le seuil, ils ont conclu qu'il n'y avait pas d'élément permettant de déterminer un seuil mais que la décision devait être prise au cas par cas par le médecin, en fonction du souhait du patient, et en tenant compte des structures adjacentes dans l'œil.

C'est pourquoi l'AMM n'a pas recommandé un seuil pour le nombre de cellules viables, même si dans l'étude, il y avait des critères proposés.

M. Le P^r GUILLOT.- Je trouve que l'AMM est assez sage. C'est une thérapie génique. La porte d'entrée, c'est la mutation bi-allélique. Ils n'ont pas donné de nom de maladie, qui peut poser des difficultés, puisque ce n'est plus vraiment une amaurose. C'est assez sage de mettre la porte

d'entrée sur les RPE65. Sur le nombre de cellules viables, les injections se feront en centre hyper spécialisé. La sagesse des ophtalmologistes sera suffisante pour discriminer les patients éligibles ou pas. Je ne vois pas de dépassement sur ce type de pathologie. L'AMM ne me gêne pas. Parfois, elle me gêne plus.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, nous pouvons en rester au libellé de l'AMM, si nous estimons que c'est suffisamment précis.

M. le P^r NIAUDET.- C'est une population extrêmement restreinte.

M. LE PRÉSIDENT.- Parfait. Y a-t-il d'autres remarques ?

M. le P^r NIAUDET.- L'étude génétique a montré que sur les formes génétiques d'amaurose de Leber, ce n'était pas 3 %. C'est une pathologie très rare, et nous sommes dans un rarissime nombre de patients. Ce sera dans des centres ultra spécialisés avec toutes les restrictions. Il a dit que l'on ne pouvait pas évaluer le nombre de cellules in vivo. Ce sera sur des échelles de vision.

M. LE PRÉSIDENT.- La maladie de Leber, ce n'est pas cité dans l'AMM. On parle de dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65.

M. le P^r NIAUDET.- C'est suffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote. Le SMR revendiqué par le laboratoire est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

Pour l'ASMR, c'est du haut niveau. C'est une innovation de rupture. À nous de voir ce que nous votons. Il était revendiqué un ASMR II. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR II : 18 voix

ASMR I : 3 voix

Nous avons vu à plusieurs reprises qu'il y a un suivi de quelques années. Bien évidemment, nous demandons un suivi prolongé, mais ils sont sous haute surveillance.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai oublié de préciser qu'il y a un registre européen mis en place. Il démarre en juin. Il fera un suivi des patients sur 15 ans.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est plutôt une demande de résultats, d'actualisation des données mises à notre disposition. C'est facile pour eux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Souhaitez-vous avoir les données du post-ATU et de l'ATU ? Il y a une ATU en cours. Une patiente a été traitée. Possiblement, il y en aura d'autres. Dans le cadre de la durée du processus d'inscription, nous aimerions les données.

M. LE PRÉSIDENT.- Plus nous aurons de renseignements, plus on sera content. C'est une innovation majeure. C'est passionnant. L'avenir nous dira si cela se confirme.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- J'ai une question à soumettre. Le médicament est inscrit aux collectivités, cela veut dire qu'il n'y a pas de réévaluation quinquennale aujourd'hui. Mais il me paraîtrait utile et nécessaire de réévaluer dans un délai à définir. Cinq ans, cela vous va ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Il a dit que nous allions en voir d'autres.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Ce sera avec d'autres mutations, donc d'autres maladies.

M. le P^r NIAUDET.- D'autres gènes !

M. LE PRÉSIDENT.- Cinq ans.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Cela n'empêche pas de revenir plus tôt s'il y avait un événement particulier qui le nécessite.

M. LE PRÉSIDENT.- Au maximum cinq ans. Merci beaucoup.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

