



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 12 mars 2024

1. Examen - Demande d'inscription (LPP) SYSTEME OKUSTIM ET PACK D'ÉLECTRODES OKUEL, Système d'électrostimulation transcornéenne (TES) (7355) OKUVISION

M. LE GRALL, Président.- On passe à l'examen de la demande d'inscription du système OKUSTIM et du pack d'électrode OKUEL, système d'électrostimulation transcornéenne par OKUVISION.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous avez déjà tout dit, donc je laisse tout de suite la parole à Madame Rezkallah pour la présentation de la pathologie et la stratégie thérapeutique.

M^{me} le D^r REZKALLAH.- Bonjour à tous. Je vais vous faire une petite introduction sur ce que sont les dystrophies rétinienne.

La rétinite pigmentaire, c'est une dystrophie rétinienne qui est dégénérative bilatérale. Maladie génétique hétérogène, il y a des cas sporadiques et des cas familiaux, avec un mode de transmission qui peut être très variable. Ça peut être soit autosomique dominant, soit autosomique récessif, soit une transmission liée à l'X. C'est une maladie qui peut être soit syndromique, qui peut s'intégrer dans certains syndromes, notamment le syndrome de Bardet Biedl ou le syndrome d'Usher, soit elle peut être totalement isolée et elle atteint autant les hommes que les femmes avec une fréquence d'apparition maximale à l'âge jeune, entre 10 et 30 ans.

Les symptômes commencent la plupart du temps par ce qu'on appelle une héméralopie. L'héméralopie, ce sont des difficultés en vision nocturne assez caractéristiques. Il peut y avoir également des altérations du champ visuel progressif, surtout périphériques, une dyschromatopsie, altération de la vision des couleurs et une photophobie, c'est-à-dire être gêné par la lumière. Il y a d'autres associations ophtalmologiques, notamment la cataracte, y compris chez le sujet jeune, et l'œdème maculaire. L'évolution se fait la plupart du temps vers la cécité et la prévalence est de 1 pour 3 500, soit environ 40 000 patients en France.

La physiopathologie consiste en une destruction progressive des bâtonnets puis des cônes, avec une apparition progressive de ce que l'on appelle des petits dépôts pigmentés, qui sont des pseudo-ostéoblastes. Cette destruction progressive entraîne une altération de la capacité de la rétine de répondre à la lumière.

Le diagnostic :

- Il se fait essentiellement avec l'interrogatoire initialement. Les patients se plaignent en premier lieu, dans la rétine pigmentaire, de difficultés à voir la nuit et d'une altération du champ visuel.
- L'examen de la partie du devant de l'œil est soit normal, soit une cataracte est associée.
- Au niveau du fond d'œil, on a des dépôts pigmentés qui sont des pseudo-ostéoblastes.
- Par OCT maculaire, soit cette tomographie à cohérence optique est totalement normale, soit il y a ce qu'on appelle un œdème maculaire qui peut entraîner un syndrome maculaire avec une altération de la vision centrale, les lignes qui se déforment et un scotom.
- Au niveau du champ visuel, on a une altération de la vision périphérique qui va être concentrique.
- L'examen de l'électrorétinogramme va permettre d'explorer l'activité de la rétine en condition de lumière et dans le noir. Ça met en évidence le dysfonctionnement aussi bien des bâtonnets et des cônes.

L'objectif est d'orienter les patients vers une consultation pluridisciplinaire afin de permettre un bilan génétique chez les apparentés et à risque.

Dans le traitement de la rétine pigmentaire, il n'y en a absolument aucun. Il faut faire très attention à la supplémentation vitaminique parfois recommandée parce qu'il y a certaines formes que ça aggrave et d'autres formes que ça améliore. Le traitement, c'est surtout un accompagnement à la basse vision avec des aides qu'on appelle optiques, des loupes, des doubles loupes connectées ou non et des aides non-optiques avec la canne blanche connectée et les montres parlantes. On peut aussi orienter le patient vers une psychothérapie. On peut proposer des verres d'une teinte variable qui peuvent améliorer le confort, qu'on appelle les verres Orma RT, il y en a d'autres encore. Se protéger du soleil et il faut traiter les pathologies associées, comme la cataracte quand elle commence à être invalidante, et le traitement de l'œdème maculaire dans les rétines pigmentaires n'est pas consensuel non plus, soit du Diamox par voie orale, parfois d'azote inhibiteur d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique au niveau local collyre.

Il y a plusieurs pistes thérapeutiques dans la recherche fondamentale et clinique, les rétines artificielles, les thérapies géniques, les facteurs neurotrophiques et les cellules souches, mais ça reste encore de l'ordre de la recherche.

Il y a d'autres dystrophies rétinienne. Je vais parler très rapidement des plus fréquentes, mais il y en a énormément :

La dystrophie qu'on appelle *cone rod dystrophy*, 1 pour 40 000. Ce sont des dépôts étaient périphériques. Les dépôts de pigments rétiens sont localisés dans la zone maculaire. C'est le centre visuel de l'œil. Ça atteint d'abord les cônes, contrairement à l'autre qui atteignait d'abord les bâtonnets. Parfois, ça peut être concomitant, perte de cônes et de bâtonnets. Les symptômes, ça va commencer comme une atteinte au niveau maculaire, le centre visuel de l'œil. Ça commence par une baisse de l'acuité visuelle, une altération de la vue des couleurs et une gêne par la lumière. Secondairement, il y aura une diminution de la sensibilité dans le champ visuel central. Ensuite, une perte de la vision périphérique et une altération de la vision nocturne. Là encore, comme pour la rétine pigmentaire, il n'y a pas de traitement consensuel.

L'autre dystrophie rétinienne s'appelle la choroidémie. Elle a une prévalence moins importante, 1 pour 50 000 et 1 pour 100 000 avec un âge de début qui peut être très variable. C'est bilatéral et asymétrique la plupart du temps et c'est lié à l'IX, c'est-à-dire que ce sont uniquement les hommes qui seront symptomatiques. Cela correspond à une mutation du gène CHM. Les signes fonctionnels sont une gêne en vision nocturne, une cécité nocturne, une altération de la vision des couleurs et une altération de la vision par la lumière.

Aucun traitement n'est recommandé. Je vous remercie.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. On continue à la suite de ces précisions.

Une chef de projet, pour la HAS.- Nous allons nous intéresser à OKUSTIM, un système d'électrostimulation transcornéenne commercialisé par OCCUVISION, un laboratoire allemand. Le système OKUSTIM se compose d'une monture nommée OKUSPEX sur laquelle sont disposées les électrodes de stimulation, toutes deux sont à usage unique. Les montures disposent d'un câble qui permet de les relier à une unité de stimulation dans laquelle est insérée une carte mémoire avec les paramètres de stimulation qui auront été préenregistrés par le professionnel de santé

via un logiciel spécifique. Les données obtenues lors de la stimulation sont sauvegardées sur la carte mémoire afin que les praticiens puissent observer le suivi du patient.

Quel est le mode d'action de ce dispositif ? Il s'agit de stimuler la cornée à faible intensité pour stimuler les cellules de la rétine en vue de ralentir la réduction du champ visuel, liée notamment à sa perte dans le cadre des rétinites pigmentaires.

Il s'agit d'une première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans le traitement de la rétinite pigmentaire non syndromique et des maladies rétinienne similaires comme la dystrophie des cônes et bâtonnets ou la choroïdérémie chez les patients adultes ayant au moins une perception de la lumière.

Dans cette indication, il est revendiqué une amélioration du service attendu modéré de niveau III par rapport à l'absence d'alternative au motif qu'OKUSTIM :

- préviendrait la perte du champ visuel ;
- améliorerait la fonction des cônes et des bâtonnets ;
- stabiliserait la rétinite pigmentaire ;
- stabiliserait et/ou améliorerait l'acuité visuelle, la vision des couleurs et la fonction rétinienne ;
- augmenterait la consommation d'oxygène et engendrerait ainsi une préservation de la densité vasculaire.

Quelques focus sur les modalités de prescription et d'utilisation. Seuls les professionnels de santé disposant de l'OKUSTIM PRO KIT avec le logiciel peuvent programmer les paramètres de stimulation de cet appareil. Le fabricant insiste, j'insiste aussi sur ce point puisque c'est le nœud central du dossier, sur le fait de déterminer le seuil de tolérance pour stimuler la cornée, puis la rétine. Pour être efficace selon le demandeur, il faut déterminer le seuil de tolérance et programmer la valeur supérieure tolérable et non la plus confortable. La stimulation doit être réalisée à des intensités comprises entre 600 et 850 microampères sans dépasser le seuil de 950 microampères. Une fois ce seuil de tolérance déterminé, il est enregistré sur la clé qui sera insérée dans l'unité de stimulation et c'est à cette intensité de stimulation de ce seuil de tolérance que le

patient fera ses séances.

En ce qui concerne le circuit de distribution, il n'est pas prévu de passer par le circuit de distribution du réseau des pharmacies ou des opticiens. Il est prévu une livraison au domicile du patient dans les dix jours suivants la commande par un transporteur spécialisé. Il est prévu de faire une séance hebdomadaire de 30 minutes. Le filament de l'électrode doit être au contact de la conjonctive avec au moins 1 cm de contact. Pour s'assurer du bon fonctionnement du dispositif, un son régulier est émis toutes les secondes pendant les 30 minutes de stimulation. Les séances peuvent être réalisées au domicile du patient en toute autonomie ou au cabinet de l'ophtalmologiste lors d'une consultation conventionnelle.

En ce qui concerne les déchets, les électrodes et les contre-électrodes sont à usage unique, à jeter avec les déchets ménagers et aucun circuit de recyclage n'est prévu.

En termes d'éléments de preuve, ont été retenues les évaluations technologiques du G-BA et de l'IQWIG rendue en 2014. Cette évaluation s'est appuyée sur quatre publications portant sur deux études contrôlées et randomisées. Parmi ces deux études contrôlées et randomisées, une rendait compte d'un impact plutôt favorable sur le champ visuel et une autre était en défaveur de l'OKUSTIM sur la discrimination des couleurs. Aucune étude n'était disponible sur la sensibilité au contraste, l'adaptation à l'obscurité et la qualité de vie des patients. Le G-BA et l'IQWIG reconnaissaient une potentielle innovation dans ce dispositif et recommandaient de réaliser de nouvelles études avant de songer à une diffusion plus large.

Les recommandations allemandes des sociétés savantes d'ophtalmologie produites en 2021 ont également été retenues. Recommandation, il s'agit d'un bien grand mot puisque aucune recherche de la littérature systématique n'a été identifiée dans ce papier. Les recommandations ne sont pas gradées. L'OKUSTIM ou la stimulation transcornéenne apparaît comme étant une option disponible dans un contexte uniquement de réalisation d'études cliniques.

En ce qui concerne les autres éléments de preuve, 9 publications ont été fournies sur l'OKUSTIM, l'une portant sur une ancienne génération d'électrode et la génération d'électrode faisant l'objet de la demande, et les 8 autres sur l'électrode faisant l'objet de la demande. Aucune de ces publications n'a été retenue. Vous allez me dire pourquoi. Le nœud du problème, c'est ce fameux seuil de stimulation. Le seuil qui doit être programmé dans l'OKUSTIM est le seuil de tolérance

maximum. Or, dans toutes les études fournies, ce n'est pas le seuil de tolérance qui a été utilisé, mais le seuil de phosphène évoqué. Qu'est-ce que c'est ? Vous mettez le patient dans une pièce sombre, puis vous le stimuler jusqu'à générer un phosphène, une sensation lumineuse. Une fois que vous avez ce seuil, vous le multipliez soit par 150, soit par 200 %, et vous avez le seuil de stimulation dans ces études. Il est clairement évoqué, dans le dossier médico-technique, que le seuil de phosphène évoqué et l'amplitude de stimulation découlant de ce seuil, les 150 ou 200 %, n'est plus appliqué en routine depuis 2020 car il s'agit d'une mesure subjective très variable. Aujourd'hui, seule l'utilisation du courant de stimulation réelle avec une force de stimulation la plus élevée possible déterminée par le seuil de tolérance est recommandée.

Au total, nous avons des recommandations allemandes et une évaluation technologique du G-BA qui concluent au potentiel bénéfice de l'OKUSTIM dans la prise en charge de la rétinopathie pigmentaire, mais recommandent de l'utiliser uniquement dans un contexte d'investigation clinique pour recueillir des données d'efficacité et de sécurité complémentaires avant de pouvoir penser à une diffusion plus large. En ce qui concerne les études fournies, le seuil de stimulation qui a été étudié n'est pas le seuil de stimulation aujourd'hui recommandé. Sur le seuil recommandé, le seuil de tolérance, nous n'avons aucune évaluation de l'efficacité, de la sécurité ou même de l'observance. Je vous rappelle que c'est le seuil non pas confortable, mais un peu extrême. Et surtout, nous n'avons pas de données sur ce que fait l'OKUSTIM par rapport à l'évolution naturelle de la maladie.

À noter qu'il existe deux études en cours :

La première multicentrique observationnelle dont l'objectif est d'évaluer si la détérioration des yeux traités progresse plus lentement par rapport à un traitement placebo. Cette étude va être réalisée chez 49 patients avec un suivi à trois ans et permettra d'avoir des éléments de réponse par rapport à l'évolution naturelle de la maladie.

La deuxième étude est d'intérêt puisque c'est l'étude qui est réalisée pour répondre aux questionnements du G-BA, une étude contrôlée, randomisée, prospective et multicentrique en double aveugle, bien que sur cette notion, on peut en discuter puisque le patient ressent quand même la stimulation puisque c'est le seuil de tolérance. Elle va porter sur 154 patients à 3 ans de suivi et les résultats sont attendus pour le mois d'août 2026. À noter que ce n'est ni le seuil des

phosphènes qui est utilisé, ni le seuil de tolérance, mais un courant constant à 800 microampères qui peut être diminué en cas d'intolérance du patient.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Madame Rezkallah, vous voulez dire un mot ?

M^{me} le D^r REZKALLAH.- Oui, pour remercier la chef de projet parce que la présentation était parfaitement claire. Concrètement, il n'y a pas d'étude clinique sur ce qui est recommandé par l'industriel. On parle de potentiels bénéfiques, mais sans preuve. Ce qui va être très intéressant, ce sont résultats des études en cours. Pour le moment, avec toutes les études présentées et évaluées, on reste encore dans un potentiel bénéfice, mais sans preuve clinique formelle sur ce qui est demandé.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Philippe.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- J'avais une question parce que ce dossier m'intrigue beaucoup. Je voulais savoir quel était le rationnel pour le passage à l'être humain. Est-ce qu'il y a eu des études sur de la rétine de lapin, des cultures cellulaires ou des choses comme ça, pour montrer que l'électricité avait un effet sur les cônes et les bâtonnets ? Ou est-ce que c'est né dans l'esprit d'un chercheur ?

M^{me} le D^r REZKALLAH.- Les effets de la lumière et les petites stimulations lumineuses et stimulations électriques, oui, des études sur des morceaux de rétines animales, notamment de souris et de rats, ont montré qu'en stimulant le bâtonnet et le cône, on pouvait diminuer sa consommation énergétique, donc ralentir sa dégradation. Il y a quelque chose de scientifique derrière, mais il n'y a aucune preuve formelle. C'est plus avec la lumière qu'avec l'électricité, il me semble, dans mes bases de connaissances. Peut-être que la chef de projet a des réponses ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Non, pas plus, puisque dans le cadre des dossiers médico-techniques, tout ce qui est préclinique, on ne le demande pas.

M. LE GRALL, Président.- J'avais une question. J'ai vu qu'il y avait une procédure hebdomadaire. Pendant combien de temps ? C'est à l'aune des résultats ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est une séance hebdomadaire de 30 minutes jusqu'à voir l'observance ou jusqu'à ce que ce ne soit plus efficace. On n'a pas la réponse à cette question aujourd'hui.

M. LE GRALL, Président.- J'ai vu aussi le caractère subjectif qui a été reproché, mais je crois aussi que le seuil de tolérance me paraissait assez subjectif. Le marqueur de la tolérance, c'est « aïe », c'est ça ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Ça semblerait être de l'inconfort.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres remarques ? Madame Vieren.

M^{me} VIEREN.- Dans ce seuil de tolérance, est-ce qu'on a un système de sécurité sur la maximale ?

M^{me} le D^r REZKALLAH.- On met la dose maximale.

Une chef de projet, pour la HAS.- De ce que j'ai compris, c'est qu'il est bridé à 950 microampères. Vous ne pouvez pas aller au-delà.

M^{me} VIEREN.- Ce qui m'avait interpellé aussi, c'était le caractère des données du patient sur la clé USB. Qui doit se charger d'éliminer la clé ? Selon les générations, une personne âgée qui n'est pas familière avec l'informatique, supprimer ses données sur une clé USB, vous lui demandez un truc chez moi.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y avait aussi toute la problématique de la sécurité des données, de savoir ce qu'il y avait dedans. On a largement interrogé l'industriel là-dessus. Ce ne sont pas n'importe quelles données, ce sont des données cryptées que vous ne pouvez pas lire depuis votre ordinateur. Je vous rejoins sur la destruction des données.

M^{me} VIEREN.- Les hackers sont quand même plutôt doués.

M^{me} le D^r REZKALLAH.- La population cible n'est pas forcément une population âgée. Une fois que la rétine est totalement détruite, l'intérêt est vraiment modéré. Ce serait plutôt une population jeune, mais cela n'empêche pas le problème de destruction des données confidentielles.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres remarques ? Je vous propose qu'on passe au vote en remerciant la chef de projet pour cette présentation très claire, comme d'habitude, et Madame Rezkallah pour ses précisions.

M^{me} le D^r REZKALLAH.- L'indication revendiquée est le traitement de la rétinite pigmentaire non syndromique et des maladies rétinienne similaires, comme la dystrophie des cônes et bâtonnets

ou la choroïdérémie chez les patients adultes ayant au moins une perception de la lumière. Je vous laisse vous prononcer pour un service attendu suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 1 avis suffisant et 19 avis insuffisants.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup.