



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 30 avril 2024

1. Audition- Demande d'inscription (LPP) : OKUSTIM, Système d'électrostimulation transcornéenne (TES) (7355) OKUVISION (avis adopté le 26/03/2024)

M. LE GRALL, Président.- Je vous propose qu'on passe à l'audition d'OKUSTIM.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sur lesquelles sont disposées les électrodes de stimulation et les contre-électrodes 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 pré-enregistrés 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. Le mode d'action de ce dispositif vise à stimuler la cornée à faible intensité afin de stimuler les cellules de la rétine en vue de ralentir la réduction du champ visuel, liée notamment à sa perte dans le cadre des rétinopathies pigmentaires.

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

Dans cette indication, le demandeur revendique une amélioration du service attendu de niveau III, soit modéré, par rapport à l'absence d'alternatives thérapeutiques au motif que OKUSTIM :

- préviendrait la perte de champ visuel ;
- améliorerait la fonction des cônes et des bâtonnets ;
- stabiliserait la rétine pigmentaire ;
- stabiliserait ou améliorerait la qualité visuelle, la vision des couleurs et la fonction rétinienne ;
- augmenterait la consommation d'oxygène ;
- préserverait la densité vasculaire.

Quelques points de focus sur les modalités de prescription et d'utilisation. Pour être prescrit et programmer le système, le professionnel de santé doit disposer du logiciel spécifique et de l'OKUSTIM PRO KIT. J'insiste car c'est le point d'achoppement de ce dossier. Il est stipulé dans le

dossier médico-technique que pour être efficace, il faut déterminer le seuil de tolérance et programmer la valeur supérieure tolérable que peut ressentir le patient et non la valeur la plus confortable, avec une intensité de stimulation aujourd'hui recommandée entre 600 micro-ampères et 850 micro-ampères, sans dépasser le seuil des 950 micro-ampères. On verra que c'est le point d'achoppement puisqu'il s'agit de la revendication du fabricant alors que les données issues des études se focalisaient sur la détermination du seuil de phosphène évoqué électriquement. Une fois que ce seuil de tolérance a été trouvé, il est programmé et enregistré sur la clé USB qui sera ensuite insérée dans le boîtier. C'est à cette intensité qu'auront lieu les séances de stimulation suivantes.

En ce qui concerne le réseau de distribution, il est prévu une livraison au domicile du patient dans les dix jours qui suivent la commande et le distributeur anticipé est Metrovision. Il n'est pas prévu de circuit de distribution par le réseau des pharmacies ou des opticiens.

Comment se passe la séance ? Il y a 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 système, un son est émis régulièrement, toutes les secondes. Les séances ont lieu en toute autonomie au domicile du patient ou lors d'une consultation classique d'ophtalmologie au cabinet du praticien. Les électrodes et les contre-électrodes sont à usage unique. Elles sont jetées avec les déchets ménagers. Il n'est pas prévu de circuit de recyclage particulier.

La commission a analysé ce dossier courant mars et émit ses projets de conclusion le 26 mars 2024. Je vous rappelle les conclusions de la commission :

Parmi les publications fournies, seules l'évaluation du G-BA et les recommandations de bonne pratique des sociétés d'ophtalmologie allemande ont été retenues. Elles décrivent le potentiel bénéfice de la stimulation transcornéenne dans la prise en charge de la rétinopathie pigmentaire, mais recommandent son utilisation exclusivement dans le cadre de la réalisation d'études cliniques pour en caractériser son efficacité et sa sécurité.

On verra que le fabricant a une remarque sur cette phrase qui est justifiée puisque ce n'est pas une recommandation exclusive dans le cadre de réalisation clinique. Ce qu'il fallait lire, c'était que le G-BA recommandait la réalisation d'études pour ensuite en recommander la prise en charge,

puisque la prise en charge n'est pas assurée en Allemagne.

Les neuf autres publications fournies n'ont pas été retenues au motif que la modalité de réalisation de la stimulation transcornéenne dans ces études, qui partait du principe qu'il fallait trouver le seuil de phosphène évoqué et appliquer un multiple (150 ou 200 % de ce seuil), n'est plus celle recommandée par le fabricant. Par ailleurs, elles ont été réalisées pour la plupart sur du court terme.

Au total, aucune étude clinique ne permet d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'observance de la stimulation transcornéenne dans les conditions recommandées par le fabricant par la détermination du seuil de tolérance et d'apprécier l'apport de la stimulation transcornéenne par rapport à l'évolution naturelle de la maladie dans les conditions de stimulation revendiquées et recommandées par le fabricant.

À noter que plusieurs études sont en cours de réalisation, deux notamment, dont la seconde qui se nomme TES-RP, une étude contrôlée, randomisée, prospective, en double aveugle, dont on peut discuter si c'est du double aveugle. Il y a un œil stimulé et un œil contrôle avec traitement placebo. La durée de l'étude prévue est de trois ans. Il est prévu d'inclure 154 patients. Cette étude est réalisée dans le cadre de la demande faite par le G-BA en Allemagne pour assurer ensuite la prise en charge. Le recrutement des patients est terminé depuis maintenant un an et les résultats sont attendus pour août 2026.

La modalité de stimulation testée ne correspond ni au seuil des phosphènes évoqué électriquement, vu dans les études fournies, ni au courant de stimulation réel en programmant la valeur supérieure tolérable, tel qu'il est recommandé aujourd'hui, mais à l'intensité de courant standardisé de 800 micro-ampères, quel que soit le seuil de phosphènes ou le seuil de tolérance. À ce titre, la commission a octroyé un service attendu insuffisant.

Je laisse la parole au fabricant.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Je vous passe la parole pour 15 minutes pour nous faire part de vos observations vis-à-vis de ce projet d'avis tel qu'il a été présenté par la chef de projet.

M^{me} DUCHASSIN.- Bonjour, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la CNEDiMTS. Pour plus de simplicité, je ferai donc la présentation en français au nom de la société

Okuvision. Les deux représentants de la société présents, ainsi que le Professeur Stingel, ophtalmologiste au sein du Centre des maladies oculaires rares à l'Université de Tübingen en Allemagne. Elle est également experte clinique en thérapie TES (thérapie d'électrostimulation transcornéenne). Chacun d'entre eux pourra répondre à vos questions, soit en anglais, soit nous ferons la traduction pour faciliter les échanges.

Au nom de l'équipe d'Okuvision, je remercie sincèrement la commission de nous accorder ce temps d'échanges pour nous permettre d'apporter certains éclairages complémentaires à ce dossier. J'en profite également pour remercier la chef de projet de la HAS pour sa présentation.

Voici les différents points d'éclaircissement que nous souhaitons apporter. Je vais faire un très court rappel sur la thérapie TES. Nous voulions surtout faire le focus sur les modalités et l'intensité de la stimulation dans les études cliniques par rapport aux recommandations du fabricant. Sur la base de ce point, nous revendiquons ainsi une prise en compte des publications présentées dans le dossier. Enfin, un point d'éclaircissement évoqué par la chef de projet concernant les publications des autorités de santé et sociétés savantes allemandes qui ne restreignent pas l'usage de la thérapie TES à un cadre de recherche.

La pathologie concernée est la rétinite pigmentaire qui est un besoin non couvert, donc pas de traitement. Ce dossier présente le système OKUSTIM qui revendique freiner la perte du champ visuel à travers la stimulation électrique transcornéenne. C'est un courant faible qui polarise la rétine, déclenche l'activité cellulaire dans toutes les couches de la rétine, engendrant différents effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires.

Le premier point d'éclaircissement porte sur les modalités et l'intensité de la stimulation. On voulait rappeler le rôle central de l'intensité du courant dans la thérapie TES. L'intensité de courant mesure 1 mA. C'est le niveau de courant électrique qui traverse la cornée et va stimuler la rétine. Cette intensité doit être ajustée individuellement pour chaque patient afin d'atteindre l'effet thérapeutique TES souhaité, sans provoquer d'inconfort, ce qu'on appelle le seuil de tolérance, et de dommage. L'effet de la thérapie TES ne dépend pas de la manière dont l'intensité de la stimulation est déterminée, mais de l'intensité du courant. Dans les études cliniques, l'intensité du courant a été définie comme un multiple, 150, 200 % du seuil de phosphène. Pour rappel, le seuil de phosphène, c'est la valeur seuil de l'intensité du courant à laquelle sont

déclenchées les perceptions lumineuses, qu'on appelle phosphène. Cependant, l'intensité de courant a toujours été réglée de manière à ne jamais dépasser le seuil de tolérance.

Les intensités de courant recommandées par le fabricant correspondent aux intensités de courant testées cliniquement. Les valeurs de seuil de phosphène et les intensités de courant qui en découlent varient sur une large gamme. Dans l'étude EST2, les distributions des intensités de courant dans les groupes à 150 % et 200 % de l'EPT, du seuil de phosphène, ne démontrent pas de différence statistiquement significative. Les intensités de courant, quand elles sont basées sur le seuil de tolérance, sont dans la même gamme que les intensités de courant dérivées des seuils de phosphène.

Pour précision, l'intensité de courant dans l'étude du G-BA, fixée à 0,8 mA, correspond également à 200 % du seuil de phosphène moyen dans les études précédentes. Pour des raisons pratiques, Okuvision recommande d'utiliser directement le niveau de tolérance pour la stimulation plutôt que de passer par la détermination chronophage et assez imprécise de l'EPT, du seuil de phosphène. La plage cible est située entre 0,6 et 0,8 mA. Le réglage de valeur inférieure ou supérieure est toujours déterminé selon la situation individuelle du patient et l'intensité maximum pour des raisons de sécurité reste fixée à 0,95 mA.

À la lumière de cet argument, nous plaçons pour la prise en compte des publications soumises dans le dossier pour l'évaluation de la sécurité et des bénéfices de la thérapie TES avec le système OKUSTIM. Les intensités de courant recommandées par le fabricant correspondent aux intensités de courant testées dans les essais cliniques. Les études précliniques et cliniques du dossier montrent que l'effet de la thérapie TES dépend de l'intensité du courant et non du seuil de phosphène. La publication Stett présentée dans le dossier rapporte que l'intensité de courant la plus efficace est supérieure à 0,8 mA.

Les données des études cliniques démontrent les effets physiologiques de la thérapie TES avec l'OKUSTIM. On a observé une augmentation de la consommation d'oxygène et du métabolisme dans la rétine, la préservation et l'amélioration des paramètres d'électro-rétinographie.

Les données présentées dans le dossier démontrent un bénéfice clinique et la sécurité de cette thérapie avec l'OKUSTIM, c'est-à-dire une amélioration de l'acuité visuelle, une perte plus lente du champ visuel comparé au traitement placebo.

Dans les études, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.

Concernant l'efficacité, la TES revendique de ralentir la perte du champ visuel. Dans l'étude EST2, les données indiquent une corrélation significative entre la préservation du champ visuel et l'intensité du courant. Dans les yeux traités par thérapie TES, les données révèlent que la réduction moyenne du champ visuel après un an de thérapie était plus faible que dans les yeux non traités. Quand je parle de réduction, une réduction de 10 % signifie que l'aire du champ visuel ne représente plus que 90 % de la valeur initiale au bout d'un an. Les quatre illustrations tirées de la publication Stett, montrent la diminution du champ visuel dans les yeux traités. Les yeux traités, ce sont les yeux R1, R0 étant les yeux contrôlés, non traités. Le groupe A, c'est le traitement par placebo, le groupe B avec traitement par thérapie TES avec l'OKUSTIM et le groupe C est un sous-groupe de B où on s'est concentré sur les yeux stimulés avec des intensités de courant $> 0,8$ mA.

On observe que dans les yeux traités par TES, la maladie a progressé moins vite au niveau du champ visuel. En effet, dans les yeux des patients traités par placebo, ici en R1, la réduction moyenne du champ visuel est de 7,5 % à un an, ce qui correspond à la progression naturelle de la maladie. Dans les yeux qui ont reçu la thérapie TES, cette réduction est ralentie avec un taux de 2,1 %, c'est-à-dire une moyenne de réduction du champ visuel de 72 % inférieure par rapport à la progression naturelle de la maladie.

Si on considère ensuite le groupe A (placebo) par rapport au sous-groupe C (yeux stimulés avec une intensité $> 0,8$ mA), on a un taux de -1 %. Cette différence est significative. On peut même parler d'une pause dans la progression naturelle de la maladie.

Enfin, le schéma de droite où l'on observe une corrélation linéaire significative entre la surface de champ visuel à un an et l'intensité du courant. Quand on est à 0,9 mA, la réduction est en moyenne nulle.

Concernant le profil de sécurité, aucun événement indésirable grave n'a été constaté chez plus de 300 patients cumulés dans les études cliniques, l'événement indésirable le plus courant étant des symptômes de sécheresse oculaire transitoire.

Enfin, le dernier point qu'on souhaitait aborder concerne les publications des autorités de santé

et sociétés savantes allemandes. Concernant le document de l'IQWIG daté de 2014, qui se base sur 15 publications disponibles à l'époque pour mener cette évaluation, je cite : « L'IQWIG trouve un potentiel de bénéfice pertinent de la thérapie TES chez les patients atteints de rétinite pigmentaire qui repose en particulier sur les connaissances existantes concernant principalement le critère d'évaluation champ visuel ». Sur cette base, l'IQWIG indique qu'une étude de test sera appropriée pour obtenir des informations nécessaires à l'évaluation du bénéfice de la méthode et que cette étude est fondamentalement possible. C'est à cette suite que le G-BA a émis une directive d'essai et a commandé une étude d'essai. On voulait préciser que ces deux entités, ni l'IQWIG, ni le G-BA, ne s'opposent à l'utilisation de la TES en dehors des essais cliniques.

Concernant le document des lignes directrices communes des sociétés savantes allemandes pour les maladies héréditaires de la rétine, datant de 2021, la simulation électrique est mentionnée comme une option thérapeutique pour la rétinite pigmentaire et met entre parenthèses par exemple dans le cadre des directives de TES du G-BA. Cette parenthèse fait référence à la directive d'essai du G-BA qui renvoie à un type possible de simulation électrique, la thérapie OKUSTIM étant la seule concernée par la directive d'essai du G-BA.

Je clos cette intervention par une courte synthèse. Les arguments en faveur d'une nouvelle évaluation du dossier à la lumière de ces clarifications sont :

- Les autorités de santé et les sociétés savantes allemandes reconnaissent un intérêt à la thérapie TES et leurs recommandations ne restreignent pas l'usage de la thérapie à un cadre d'essai clinique.
- L'intensité de simulation recommandée par le fabricant correspond à l'intensité de simulation utilisée dans les études cliniques présentées dans ce dossier.

Ainsi nous plaidons pour la prise en compte des publications du dossier dont les données indiquent la sécurité et les bénéfices de la thérapie TES par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. Ces données indiquent que cette thérapie, avec le système OKUSTIM, permet de ralentir l'évolution de cette pathologie qui engendre handicap et dégradation de la qualité de vie.

Sur la base de ces éléments, en l'absence d'alternative thérapeutique, nous sollicitons un service attendu suffisant afin de rendre cette thérapie disponible auprès de patients en attente de

solutions.

Je vous remercie de votre attention et si vous avez des questions, nous serons ravis d'y répondre.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup de votre présentation. Je passe la parole à mes collègues. Madame Rezkallah, vous avez demandé la parole.

M^{me} le D^r REZKALLAH.- Je vous remercie, Monsieur le Président. Merci pour votre présentation. J'ai une petite question. Je n'ai pas très bien compris pourquoi il était préférable de se baser sur le seuil de tolérance plutôt que sur le seuil de phosphène. Que le patient dise que c'est à ce moment-là que ça devient intolérable, que c'est à partir de ce seuil, qu'il présente des phénomènes lumineux, cela me semble possiblement réalisables chez les patients dans les deux cas.

M^{me} DUCHASSIN.- Marie, est-ce qu'on peut traduire ?

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'21'19 – 00'21'40).

M. STETT.- (langue anglaise son 4, 00'21'40 – 00'22'30)

M^{me} GLORI.- Il dit que cela a été une volonté naturelle d'utiliser le seuil de tolérance que le seuil de phosphène. Cela semblait le plus naturel en termes de mesures. C'est la raison pour laquelle ma collègue Mathilde Duchassin vous a expliqué qu'Okuvision souhaitait apporter cet élément et un éclairage très clair sur la manière dont cela a été décidé pour des raisons pratiques d'utiliser le niveau de tolérance pour la stimulation plutôt que le niveau phosphène. On ne sait pas si on a bien répondu à votre question.

M^{me} le D^r REZKALLAH.- Oui, merci.

M. LE GRALL, Président.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci. J'ai plusieurs petites questions, notamment sur cette diapositive et la suivante, puisque cette question de seuil est le point majeur du dossier. Au vu de cette diapositive, vous présentez deux études sur les neufs qui ont été fournies. Est-ce qu'on est dans la même situation pour tous les seuils de stimulation dans toutes les études pour tous les patients ? On n'en a pas forcément l'idée. Dans le dossier médico-technique, qu'est-ce qui nous permettait de voir que ce seuil de phosphène correspondait au seuil de tolérance ? C'est là où j'ai

ma petite interrogation.

Quand je prends la diapositive où vous dites que la thérapie est la plus efficace à 0,8 mA, quand vous revenez sur la diapositive précédente sur TESOLA et EST et que vous mettez le seuil à 0,8, beaucoup de patients des cohortes ne sont pas considérés comme ayant une thérapie efficace. Du coup, on peut se poser la question de la pertinence des études fournies. Bien qu'on n'ait pas exploité les résultats dans l'avis, vous fournissez un résultat sur du champ visuel, mais quand on regarde les conclusions et les résultats sur le champ visuel véritablement, on n'a pas de résultats probants ou non significatifs. À chaque fois, on est face à des études qui n'ont pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. On n'est pas sur des hypothèses formulées *a priori*. On est sur des sous-critères et des multiplicités de critères avec une inflation de risque alpha. Il est assez difficile de conclure au vu des études que vous avez fourni.

M^{me} DUCHASSIN.- Marie, est-ce que tu pourrais demander comment expliquer que la thérapie n'est pas remise en question si le patient n'a pas reçu la simulation avec l'intensité à 0,8. La question était, qu'est-ce qui se passe si le patient n'a pas reçu 0,8.

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'26'45 – 00'27'27).

M. STETT.- (langue anglaise son 4, 00'27'28 – 00'28'50)

M^{me} GLORI.- Comme l'illustration le présente, malgré tout, en dessous de 0,8, l'efficacité est démontrée par l'illustration. Effectivement, 0,8, c'est la mesure idéale. En dessous et au-dessus, l'illustration le prouve, il y a quand même une efficacité auprès des patients. Il insiste sur ce qu'a dit ma collègue en premier lieu, l'intensité du courant est prise en considération. Les quatre tableaux A, B, C, et D, c'était pour vous présenter les cas de figure qui sont très clairs en termes d'efficacité au niveau des patients. On peut effectivement voir qu'en dessous de 0,8, il y a une efficacité chez les patients.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce qui n'est pas significatif, du coup.

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'30'07 – 00'30'26)

M. STETT.- (langue anglaise son 4, 00'30'27 – 00'31'03)

M^{me} GLORI.- Cela s'explique par le fait qu'il n'y avait pas beaucoup de patients, donc les résultats

sont tels, si on devait résumer.

Une chef de projet, pour la HAS.- Du coup, l'étude contrôlée et randomisée en cours, qui possède un calcul du nombre de sujets nécessaires et des hypothèses formulées *a priori*, permettra d'apporter toutes les réponses aux questions qu'on se pose.

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'31'35 – 00'32'12)

M. STETT.- (langue anglaise son 4, 00'32'13 – 00'32'40)

M^{me} GLORI.- Ils sont 130 patients. L'objectif est d'étendre et de valider toutes les données qui sont actuellement présentes sur plus de patients.

M^{me} DUCHASSIN.- Marie, est-ce qu'on peut préciser que les autres données présentées dans le dossier ont également la même gamme d'intensité ? Ce que l'on présente pour l'étude EST2 et TESOLA, c'est exactement le même cas où l'intensité atteinte reste celle recommandée.

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'33'44 – 00'34'00)

M. STETT.- (langue anglaise son 4, 00'34'00 – 00'34'02)

M^{me} GLORI.- Oui, c'était ça, c'est l'intensité ?

M^{me} DUCHASSIN.- Oui.

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'34'07 – 00'34'31)

M. STETT.- (langue anglaise son 4, 00'34'32 – 00'34'40)

M^{me} DUCHASSIN.- En termes de ce que les patients ont reçus et de ce qui est recommandé, est-ce qu'on est bien dans le même cas.

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'34'52 – 00'34'56)

M. STETT.- (langue anglaise son 4, 00'34'57 – 00'36'21)

M^{me} GLORI.- Pour résumer, Alfred Stett explique que toutes les études sont basées sur la même gamme et la même intensité de courant, ce qui est recommandé par Okuvision, donc aligné sur les recommandations du fabricant.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Madame la chef de projet, c'est bon ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, je n'ai plus de questions, je vous remercie.

M. LE GRALL, Président.- Philippe Amabile.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- J'ai une question parce que ce qui m'ennuie, dans toutes ces questions de seuil, c'est surtout celle de la pertinence clinique. J'ai compris que la diminution du champ visuel, c'était une partie de ces rétinites pigmentaires. Je crois qu'il n'y a pas que ça, il y a aussi une dyschromatopsie, une photophobie. Même quand la vision centrale est conservée, je crois que les patients ont encore du handicap. À côté de cette amélioration, en tout cas de cette baisse de la perte du champ visuel, est-ce qu'il y a des éléments dans le dossier qui montrent que l'autonomie des patients est préservée en termes de conduite, de marche, ce genre de choses ?
Merci.

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'37'49 – 00'38'20)

M. STETT.- (langue anglaise son 4, 00'38'21 – 00'38'29)

M. SCHAUHANN.- (langue anglaise son 4, 00'38'35 – 00'39'02)

M^{me} GLORI.- Ils ont pu observer un feedback d'une meilleure indépendance. Les personnes sont plus autonomes, ne serait-ce que dans leurs mouvements, dans leur gestion de vie quotidienne. Cela a été perçu par les utilisateurs d'OKUSTIM.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Est-ce que des questionnaires de qualité de vie ont été réalisés pour le montrer ?

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'39'38 – 00'39'45)

M. STETT.- (langue anglaise son 4, 00'39'46 – 00'40'04)

M^{me} DUCHASSIN.- Pour compléter, il y a eu des études avec des questionnaires de satisfaction. On voyait déjà une bonne observance et une bonne tolérance des patients. Ils y voient un intérêt et des bénéfices. Il y avait également un fort taux de satisfaction par rapport à la thérapie et, dans un autre registre, l'utilisation du dispositif qui leur semblait plutôt simple et non contraignante.

Alfred ou le Professeur Stingel souhaitent peut-être expliciter un peu plus ?

M^{me} GLORI.- (langue anglaise son 4, 00'41'03 – 00'41'13)

M^{me} STINGL.- (langue anglaise son 4, 00'41'14 – 00'42'14)

M^{me} GLORI.- Le Professeur Stingel explique que dans l'étude, le questionnaire n'était pas le dossier de fond, mais ils ont aussi questionné. Ce qui revient, c'est qu'après l'utilisation au bout de trois jours, des patients disent qu'ils perçoivent une amélioration et une meilleure perception. Dans leur cadre de vie, il y a quelque chose de positif, ce qui leur donne envie de continuer dans cette démarche. Il y a une volonté de ne pas s'arrêter et de continuer à utiliser le dispositif OKUSTIM.

M^{me} STINGL.- (langue anglaise son 4, 00'43'16 – 00'43'48)

M^{me} GLORI.- Les gens le perçoivent vraiment. Pour l'expliquer, c'est compliqué pour les utilisateurs, mais ils perçoivent une amélioration. C'est perceptible. Ce sont des personnes pour qui chaque année est importante. Ils ont du mal à le percevoir et à l'expliquer. En tout cas, il y a une perception positive de l'utilisation du dispositif en soi.

M^{me} DUCHASSIN.- On n'est pas dans de la compensation du handicap, mais plutôt un objectif de ralentir la progression de la pathologie.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Je ne vois pas d'autres demandes de prise de parole. Je vous propose qu'on arrête l'audition. On vous remercie encore d'avoir accepté ce contretemps et des précisions que vous nous avez apportées. Merci beaucoup. Au revoir.

M^{me} DUCHASSIN.- Bonne journée. Au revoir.

M. LE GRALL, Président.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voulais revenir sur les études qui ont été fournies. Il y avait neuf études au total. Celle qui est en italique porte sur deux générations d'électrode. Il est à noter que dans toutes ces études, on n'a pas de critère de jugement principal clairement identifié, pas de calcul du nombre de sujets nécessaires, des critères de jugement multiples et non hiérarchisés. Parmi tous ceux étudiés, on va en trouver un qui est significatif. C'est un peu de la pêche à la ligne. Quand on regarde les résultats, on est sur du seuil de phosphène et pas du seuil de tolérance. Tout ce qu'ils ont montré pour dire que c'est égal, on n'avait aucun moyen de le dire à la lecture du dossier. Ils ne reviennent que sur deux des neuf études.

Quand on regarde les résultats de chacune des études, on se rend compte qu'il n'y a pas de différence significative entre le sham ou les yeux témoins versus le traitement, ni sur l'acuité visuelle. Finalement, les résultats ne sont pas en faveur de la thérapie. Je pense que c'est l'étude clinique en cours qui permettra d'apporter les réponses. Ils disent que l'intensité de courant la plus efficace est de 0,8 mA et si on regarde les études EST2 et TESOLA, on se rend compte que la plupart des patients testés, on les retire de l'étude si on regarde le seuil d'efficacité à partir de 0,8 mA. C'est l'étude en cours qui permettra d'apporter les réponses complémentaires, l'étude commandée par le G-BA qui étudiera véritablement au seuil de courant constant à 0,8 mA, une étude contrôlée et randomisée qui a un critère de jugement principal avec un calcul du nombre de sujets nécessaires. Les résultats sont attendus pour août 2026.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a des remarques, des prises de parole, des observations ? Non. Je vous propose qu'on passe au vote sur le maintien ou non de l'avis que nous avons formulé.

Une chef de projet, pour la HAS.- Quel que soit le vote, je vous propose d'adopter trois modifications mineures :

- J'ai mis dans l'avis « pathologie pigmentaire », il s'agirait de remplacer par « rétinopathie pigmentaire ».
- J'avais mis que le G-BA recommande exclusivement la stimulation transcutanée dans le cadre de réalisation d'études cliniques. Non, c'est « recommande son utilisation dans le cadre d'études cliniques en vue du remboursement ».
- Et éventuellement ajouter une phrase sur les données cliniques fournies et non retenues, si vous conservez l'avis, de dire que les études ne sont pas probantes sur le champ visuel, l'acuité visuelle et de faible qualité méthodologique.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Je vous propose de voter l'avis et on modifiera si besoin.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter pour le maintien, contre le maintien ou abstention.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- C'est un maintien à l'unanimité.

M. LE GRALL, Président.- Merci. On a un maintien. Madame la chef de projet, vous proposez des modifications dans l'avis telles que vous nous l'avez indiqué ?

Une chef de projet, pour la HAS.- J'apporte des modifications, puis on envoie aux fabricants.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a des oppositions à ces modifications qui restent mineures ? Je ne vois pas d'abstention. OK, on fait partir comme ça. Merci.