

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****OKUSTIM****Système d'électrostimulation cornéenne**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 30 avril 2024

Faisant suite à l'examen du 12 mars 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 26 mars 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 30 avril 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 30 avril 2024.

Demandeur / Fabricant : OKUVISION (Allemagne)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications revendiquées	« Traitement de la rétinite pigmentaire non-syndromique (par exemple syndrome de Usher) 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 lumière. »
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données non spécifiques – Rapport d'évaluation sur la stimulation transcornéenne réalisé par le G-BA et l'IQWIG (2014). – Recommandations de la Société d'Ophtalmologie, de la Société de Rétinologie et l'Association Professionnelle des Ophtalmologistes, Allemandes (2021).

Avis 2 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	3
1.1	Qualification de la demande	3
1.2	Modèles et références	3
1.3	Conditionnement	3
1.4	Revendications du demandeur	3
2.	Historique du remboursement	4
3.	Caractéristiques du produit	4
3.1	Marquage CE	4
3.2	Description	4
3.3	Fonctions assurées	4
3.4	Actes et prestation associés	4
4.	Service attendu (SA)	4
4.1	Intérêt du produit	4
4.2	Intérêt de santé publique	9
4.3	Conclusion sur le Service attendu (SA)	10

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Descriptif du système	Références
Dispositif portable OKUSTIM	OK100056
Monture OKUSPEX avec son câble	OK100350
Carte mémoire USB (OKUSTIM USB-stick)	OK100083

Descriptif des consommables	Références
OKUEI boîte d'électrodes	OK100310
Electrodes OKUEI	OK100305
Contre-électrodes	OK100052

1.3 Conditionnement

Unitaire pour le système. Le système est fourni dans une boîte de transport solide avec en sus, un mode d'emploi, 4 piles AA et un tournevis (adaptation de la monture et remplacement des piles).

Une boîte d'électrodes OKUEI contient 10 électrodes OKUEI et 12 contre-électrodes OKUEI. Les électrodes OKUEI sont à usage unique et conditionnées de façon individuelle. Les contre-électrodes sont à usage unique et conditionnées dans des sachets contenant 3 unités. En moyenne, 10 boîtes sont nécessaires par an pour un patient.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Traitement de la rétinite pigmentaire non-syndromique (par exemple syndrome de Usher) et des maladies rétiniennes similaires comme la dystrophie des cônes et bâtonnets ou la choroïdémie, chez les patients adultes ayant au moins une perception de lumière. »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est l'absence d'alternative thérapeutique.

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué une amélioration du service attendu modérée (ASA III) par rapport à l'absence de traitement.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIa, notification par organisme en TÜV Rheinland LGA Products GmbH (n°0197), Allemagne.

3.2 Description

Le système OKUSTIM se compose d'une monture OKUSPEX sur laquelle sont disposées les électrodes de stimulation et les contre-électrodes à usage unique. Les montures disposent d'un câble permettant de les relier à un dispositif portable de stimulation dans lequel est inséré une carte mémoire avec les paramètres de stimulation pré-enregistrés par le logiciel mis à disposition du praticien. Les données obtenues lors de la stimulation sont sauvegardées sur la carte mémoire afin que le praticien puisse observer le suivi du traitement.

3.3 Fonctions assurées

Stimulation électrique transcornéenne de faible intensité visant à stimuler les cellules de la rétine en vue de ralentir la réduction du champ visuel.

3.4 Actes et prestation associés

Sans objet.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Sont fournies :

- Une évaluation des technologies de santé du G-BA et de l'IQWIG¹. Ce rapport a été retenu et est décrit ci-dessous.
- Les recommandations de la Société d'Ophtalmologie, de la Société de Rétinologie et l'Association Professionnelle des Ophtalmologistes Allemandes². Cette publication a été retenue et est décrite ci-dessous.
- L'étude TESOLA, interventionnelle, prospective, multicentrique, en ouvert, portant sur 105 patients suivis jusqu'à 1 an³. Cette étude a porté sur deux générations d'électrodes d'OKUSTIM, les électrodes mono-filament d'une part et les électrodes à double filament d'autre part. Cette étude n'a pas été retenue car la modalité de stimulation testée (150% du seuil de phosphènes évoqués électriquement) n'est plus celle recommandée par le fabricant qui préconise actuellement le courant de stimulation réel en programmant la valeur supérieure tolérable. Le demandeur stipule en effet dans son dossier médico-technique que la mesure du seuil de phosphènes évoqués électriquement n'est plus appliquée en routine depuis 2020 et qu'il s'agit d'une mesure subjective variant considérablement d'un patient à l'autre entraînant une large distribution des amplitudes de courant. Le fabricant recommande en conséquence une stimulation la plus élevée possible après détermination du seuil de tolérance.

Evaluation du G-BA et de l'IQWIG, 2014 :

Le G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss) et l'IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) se sont prononcés sur la stimulation électrique transcornéenne dans la prise en charge de la rétinopathie pigmentaire en juillet 2014¹. Cette évaluation reposait sur l'analyse de 4 publications portant sur 2 études contrôlées randomisées. Une de ces études rendait compte d'un effet de la stimulation transcornéenne sur le champ visuel. Aucune des 2 études n'avait d'impact significatif sur l'acuité visuelle. Une étude mettait en évidence des résultats en défaveur de la stimulation transcornéenne sur la discrimination des couleurs. Aucune donnée n'était disponible pour les critères concernant la sensibilité aux contrastes, l'adaptation à l'obscurité et la qualité de vie. Aucun événement indésirable grave n'avait été recensé. Les agences concluaient qu'il existait un bénéfice potentiel de la stimulation transcornéenne chez les patients atteints de rétinopathie pigmentaire notamment en ce qui concerne le champ visuel. Il était demandé la réalisation de nouvelles études pour obtenir des données d'efficacité et de sécurité complémentaires.

Une mise à jour de cette évaluation a été réalisée au mois de décembre de la même année⁴. Aucune nouvelle étude n'a été identifiée et les conclusions initialement émises n'ont pas été remises en cause.

Recommandations de la Société d'Ophtalmologie, de la Société de Rétinologie et l'Association Professionnelle des Ophtalmologistes Allemandes, 2021² :

¹ Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Transcorneal electrical stimulation for retinitis pigmentosa. Executive summary. Köln: IQWIG; 2014.

https://www.iqwig.de/download/e14-07_transcorneal-electrical-stimulation-for-retinitis-pigmentosa_executive-summary-of-assessment-of-potential_v1-0.pdf [consulté le 26/03/2024]

² German Ophthalmological Society, Retinological Society, Professional Association of Ophthalmologists in Germany. Hereditary diseases of the retina, choroid and visual pathway. S1 Guideline. Version: 18 september 2021. AWMF-Registry NO. 045-023. <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html> [consulté le 26/03/2024]

³ Jolly J, Wagner S, Martus P, MacLaren R, Wilhelm B, Webster A, *et al.* Transcorneal electrical stimulation for the treatment of retinitis pigmentosa: a multicenter safety of the OKUSTIM system (TESOLA-Study). *Ophthalmic Res.* 2020;63(3):234-243.

⁴ Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Transcorneal electrical stimulation for retinitis pigmentosa (Addendum to Commission E14-07). Executive summary. Köln: IQWIG; 2014.

https://www.iqwig.de/download/e14-11_transcorneal-electrical-stimulation-for-retinitis-pigmentosa_addendum-to-commission-e14-07_v1-0.pdf [consulté le 26/03/2024]

Ces recommandations ont été réalisées sur la thématique des maladies héréditaires de la rétine et de la choroïde et sont valables jusqu'en août 2026. Ces recommandations ont été réalisées à l'aide d'un groupe d'experts et ont été soumises à consultation.

La stimulation électrique transcornéenne est citée comme étant une thérapie disponible pour la prise en charge de la rétinopathie pigmentaire notamment dans le cadre de la directive de l'IQWIG et du G-BA, soit dans un contexte de réalisation d'une étude clinique.

Il ne s'agit pas de recommandations de pratique clinique mais relèvent plus d'une conférence de consensus. En effet, aucune recommandation n'est gradée et il ne semble pas qu'une revue systématique de la littérature ait été menée.

4.1.1.2 Données spécifiques

Ont été fournies :

- Deux études contrôlées, randomisées, prospectives, monocentriques, en simple aveugle :
- L'étude EST 2, portant sur 52 patients. Cette étude est fournie sous la forme de deux publications^{5,6} avec un suivi à 12 et 18 mois.
- L'étude de Dizdar Yigit *et al.*, portant sur 15 patients suivis à 6 mois⁷.
- Six études observationnelles :
- Trois études prospectives, monocentriques réalisées à Bâle (Suisse) :
- L'étude de Zabek *et al.*, portant sur 37 patients suivis 6 mois (période d'inclusion : janvier à décembre 2018)⁸.
- L'étude Della Volpe Waizel M *et al.*, portant sur 22 patients suivis 6 mois (période d'inclusion : janvier à décembre 2018)⁹.
- L'étude de Meral *et al.*, portant sur 9 patients (18 yeux) suivis à 6 mois et 3 ans (période d'inclusion : janvier 2018 à mai 2021)¹⁰.
- L'étude de Sinim Kahraman *et al.*, rétrospective, monocentrique portant sur 101 patients (202 yeux) suivis à 6 mois¹¹.
- L'étude de Demir *et al.*, rétrospective, portant sur 21 patients (42 yeux)¹².

Aucune de ces études n'a été retenue. En effet, les modalités de stimulation testées dans ces études (150%^{5,6,11} ou 200%^{5,6,7,8,9,10,12} du seuil de phosphènes évoqués électriquement) ne sont plus celles recommandées par le fabricant qui préconise actuellement le courant de stimulation réel en

⁵ Schatz A, Pach J, Gosheva M, Naycheva L, Willmann G, Wilhelm B, *et al.* Transcorneal electrical stimulation for patients with retinitis pigmentosa: a prospective randomized, sham-controlled follow-up study over 1 year. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):257-269.

⁶ Stett A, Schatz A, Gekeler F, Franklin J. Transcorneal electrical stimulation dose-dependently slows the visual field loss in retinitis pigmentosa. *Transl Vis Sci Technol.* 2023 ;12(2) :29. doi:10.1167/tvst.12.2.29.

⁷ Dizdar Yigit D, Sevik M, Sahin O. Transcorneal electrical stimulation therapy may have a stabilization effect on multifocal electroretinography for patients with retinitis pigmentosa. *Retina.* 2022;42(5):923-933.

⁸ Zabek O, Camenzind Z, Müller U, Scholl H, Rickmann A, Della Volpe Waizel. Optical coherence tomography angiography findings in patients undergoing transcorneal electrical stimulation for treating retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(5):1167-1177.

⁹ Della Volpe Waizel M, Camenzind Zuche H, Müller U, Rickmann A, Scholl H, Todorova M. Metabolic monitoring of transcorneal electrical stimulation in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(1):79-87.

¹⁰ Meral N, Zabek O, Camenzind Zuche H, Müller U, Prétot D, Rickmann A, *et al.* Metabolic long-term monitoring of transcorneal electrical stimulation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Res.* 2022;65(1):52-59.

¹¹ Sinim Kahraman N, Oner A. Effect of transcorneal electrical stimulation on patients with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2020;36(8):609-617.

¹² Demir M, Acar U, Sobaci G, Göksülük D. Outcomes of transcorneal electrical stimulation therapy in the early stages of retinitis pigmentosa. *Turk J Med Sci.* 2022;52(3):741-746.

programmant la valeur supérieure tolérable. Par ailleurs, ces données cliniques sont de faible qualité méthodologique et ne sont pas probantes notamment sur le champ visuel ou l'acuité visuelle.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables des publications fournies ne sont pas rapportés car leur extrapolation au mode de stimulation actuellement recommandé par le fabricant reste incertaine voire sous-estimée.

Matériorigilance

Deux générations de système OKUSTIM se sont succédé. La première de 2013 à 2016 avec une électrode à mono-filament, la seconde à partir de 2016 avec une électrode à double filament. Sur l'intégralité des unités vendues, quelle que soit la génération du système, aucun incident de matériovigilance n'a été recensé dans le monde.

4.1.1.4 Bilan des données

Parmi les publications fournies, seules l'évaluation du G-BA et les recommandations de bonnes pratiques des Sociétés d'Ophtalmologie allemandes ont été retenues. Elles décrivent le potentiel bénéfique de la stimulation transcornéenne dans la prise en charge de la rétinopathie pigmentaire mais recommandent son utilisation dans le cadre de la réalisation d'études cliniques pour en caractériser son efficacité et sa sécurité.

Les 9 autres publications fournies n'ont pas été retenues au motif que la modalité de réalisation de la stimulation transcornéenne dans ces études (150 ou 200% du seuil de phosphènes évoqués électriquement) n'est plus celle recommandée par le fabricant. Par ailleurs, elles ont été réalisées pour la plupart sur du court-terme, sont de faible qualité méthodologique et ne sont pas probantes.

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 soit par la détermination du seuil de tolérance ;
- d'apprécier l'apport de la stimulation transcornéenne par rapport à l'évolution naturelle de la rétinopathie pigmentaire ;

dans les conditions de stimulation revendiquées et recommandées par le fabricant.

A noter que plusieurs études sont en cours de réalisation :

- L'étude TES-NIS 2021, multicentrique, observationnelle, réalisée en Allemagne dont l'objectif est d'évaluer si la détérioration des yeux traités progresse plus lentement par rapport aux yeux avec traitement placebo sur une période de traitement de 3 ans. Il est prévu d'inclure 49 patients. L'analyse des résultats est en cours.
- L'étude TES-RP, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée et en double aveugle (un œil stimulé et un œil contrôle avec traitement placebo) sur une période de 3 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. Le recrutement des patients est terminé (mars 2023) et les résultats sont attendus pour août 2026. La modalité de stimulation testée ne correspond ni au seuil des phosphènes évoqués électriquement ni au courant de

stimulation réel en programmant la valeur supérieure tolérable mais à l'intensité de courant standardisée à 0,8 mA (quel que soit le seuil de phosphène ou le seuil de tolérance).

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Aucune thérapie visant à stopper l'évolution naturelle de la rétinopathie pigmentaire ou visant à restaurer la vision n'est disponible. Seul le conseil clinique génétique peut permettre l'évaluation du risque trans-générationnel.

Le patient atteint de rétinopathie pigmentaire doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge globale avec l'implication d'une équipe multidisciplinaire. Dès le diagnostic de la maladie, les patients doivent être informés de leur faible pronostic visuel. Les capacités visuelles restantes doivent être optimisées avec l'organisation de consultation orthoptique et de basse vision. La prise charge actuelle s'articule autour du ralentissement du processus dégénératif, du suivi et du traitement des complications oculaires et du soutien psychologique des patients :

- le port de verres filtrants adaptés avec des protections latérales teintées est conseillé pour les sorties afin de protéger la rétine de toute lumière excessive.
- Un suivi régulier est indispensable pour suivre l'évolution de la pathologie (champ visuel en particulier) et permettre, le cas échéant, de traiter les complications. Les complications les plus fréquentes de la rétinopathie pigmentaire sont la présence d'une cataracte ou d'œdème maculaire.
- A des stades plus évolués de la maladie, des aides à la basse vision sont utiles pour maximiser l'acuité visuelle résiduelle. Le soutien psychologique devient fondamental au stade final de la maladie pour éduquer le patient et son entourage. A ce stade, seules des méthodes palliatives sont disponibles (canne blanche, utilisation de chiens guides).

A titre préventif, l'apport de palmitate de vitamine A a été évalué dans le ralentissement du processus dégénératif touchant les photorécepteurs. Son utilisation reste controversée dans la communauté scientifique et sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas clairement établie¹³.

En parallèle, de nombreux traitements, préventifs ou curatifs font l'objet de recherches expérimentales ou cliniques^{13,14}. De nouvelles approches thérapeutiques ont été développées en fonction du stade de la maladie et peuvent être divisées en trois classes. Pour les stades précoces, l'objectif est de stopper l'évolution naturelle de la maladie en corrigeant les anomalies biochimiques en utilisant des thérapies géniques ou des traitements pharmacologiques. Une seconde approche vise à interférer avec la mort cellulaire en réduisant la production de facteurs rétinotoxiques et en limitant le stress oxydatif en administrant des facteurs neurotrophiques ou des molécules anti-apoptotiques. Pour des stades plus avancés (photorécepteurs non fonctionnels ou en nombre insuffisant), les stratégies à l'étude sont la transplantation de rétine, les systèmes de stimulation neurale et les techniques issues de l'optogénétique¹⁵.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données cliniques soumises sont insuffisantes et ne permettent pas de se prononcer sur l'intérêt thérapeutique d'OKUSTIM dans la prise en charge des rétinopathies pigmentaires.

¹³ Sahni JN, Angi M, Irigoyen C, et al. Therapeutic challenges to retinitis pigmentosa: from neuroprotection to gene therapy. Curr Genomics, 2011, 12:276-284.

¹⁴ Jacobson SG, Cideciyan AV. Treatment possibilities for retinitis pigmentosa. NEJM, 2010, 363(17):1669-71.

¹⁵ Méthode combinant l'optique et la génétique. Cette méthode se base sur l'induction de l'expression cellulaire de protéines photosensibles issues d'algues ou de bactéries.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les rétinopathies pigmentaires sont un groupe hétérogène d'affections héréditaires dégénératives de la rétine. Typiquement, l'atteinte est bilatérale et débute en périphérie de la rétine puis s'étend à la macula et à la fovéa. En termes de symptômes, la rétinopathie pigmentaire associe de manière progressive une hespéranopie¹⁶, une réduction du champ visuel menant à une vision tubulaire puis une perte de la vision centrale. Sur le plan cellulaire, ces symptômes sont corrélés à la perte des photorécepteurs : les bâtonnets assurant la vision en ambiance nocturne et les cônes assurant la vision centrale et la perception des couleurs.

La vitesse de l'évolution et l'importance de la perte de la vision varient selon l'étiologie de la rétinopathie pigmentaire et le patient. La plupart des patients atteints de rétinopathie pigmentaire sont diagnostiqués à l'adolescence et sont considérés comme aveugles, selon la définition légale, dès l'âge de 40-50 ans suite à une réduction importante du champ visuel.

La cécité est à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La stimulation transcornéenne s'adresse aux patients atteints de dégénérescence rétinienne externe sévère à profonde pour les deux yeux. Cela concerne principalement les patients atteints de rétinopathies pigmentaires.

Les dystrophies rétinienne héréditaires constituent 8,4% des causes de cécité¹⁷. L'incidence des nouveaux cas de dystrophies rétinienne héréditaires reconnus chaque année est 330 nouveaux cas par an en France¹⁷. Les données épidémiologiques disponibles mettent en évidence que 66%^{17,18} des dystrophies rétinienne sont des rétinopathies pigmentaires dont la prévalence au national est de 1/4000¹⁹.

4.2.3 Impact

Compte tenu du caractère de gravité de la pathologie, tout traitement ou tout dispositif d'aide à la compensation du handicap ou limitant le handicap lié à la cécité présente un intérêt pour la santé publique.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique d'OKUSTIM ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

¹⁶ Gêne de la vision nocturne.

¹⁷ Déficits visuels : Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant – Rapport établi à la demande de la MGEN, Expertise collective INSERM – Les éditions INSERM, 2002, 398 pages (ISBN 2 855 98-805-5).

¹⁸ Kaplan J, Bonneau D, Frézal J, et al. Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. Human Genetics, 1990, 85:635-642.

¹⁹ Hamel C. Retinitis Pigmentosa. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2006, 1-40.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription d'OKUSTIM sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.