

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019****voretigene neparvovec*****LUXTURNA 5 x 10¹² génomes de vecteur/ml, solution à diluer
injectable****B/1 flacon (CIP : 34009 550 607 9 6)**

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	Non attribué
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« LUXTURNA est 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la qualité de la démonstration de l'efficacité de LUXTURNA dans une étude de phase III comparative versus l'absence de traitement, randomisée, multicentrique, malgré le caractère ouvert de l'étude, - la pertinence du critère de jugement principal évaluant la vision fonctionnelle des patients par un test de mobilité (MLMT) et la pertinence clinique de la quantité d'effet observée après 1 an de suivi par rapport à l'absence de traitement, - le besoin médical non couvert dans une maladie invalidante et cécitante, - l'absence de démonstration robuste d'un effet de LUXTURNA sur la qualité de vie, <p>la Commission considère que LUXTURNA 5 x 10¹² génomes de vecteur/ml, solution à diluer injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients adultes et pédiatriques ayant 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.</p>
ISP	LUXTURNA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	LUXTURNA est un traitement de 1 ^{ère} intention chez les adultes et les enfants ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques (homozygotes et hétérozygotes composites) confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables.
Recommandations de la commission	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La décision de mise sous traitement doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et doit reposer sur un faisceau d'examen, notamment pour déterminer le nombre de cellules rétinienne viables suffisant, comportant un test génétique, des examens d'imagerie (tomographie en cohérence optique, optique adaptative), électrorétinogramme et des examens psychophysiques tels que la pupillométrie, l'acuité visuelle, le champ visuel et le test de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT).</p> <p>► Demande de données</p> <p>La Commission souhaite la mise en place d'un suivi des patients traités par LUXTURNA permettant le recueil des données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - caractéristiques des patients inclus (âge, symptômes cliniques, comorbidités, antécédents de traitements) ; - conditions de mise sous traitement notamment la détermination du nombre de cellules rétinienne viables suffisant : test génétique, examens d'imagerie, électrorétinogramme et examens psychophysiques (acuité visuelle, champ visuel, sensibilité à la lumière, pupillométrie, test de mobilité...) ; - conditions d'utilisation : nombre d'injections, délai entre le traitement des deux yeux, co-traitements ; - impact du traitement à court et long terme sur la fonction visuelle évaluée par le test de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT) ; - tolérance à court et long terme, notamment les événements indésirables liés à la procédure d'injection, au risque immunogène et les effets systémiques. <p>Dans le cas où les études prévues (registre européen et suivi à long terme des patients traités par LUXTURNA au cours des études cliniques) ne permettraient pas de répondre à ces questions, une étude spécifique devra être mise en place.</p> <p>Dans le cas où les études prévues (registre européen et suivi à long terme des patients traités par LUXTURNA au cours des études cliniques) ne permettraient pas de répondre à ces questions, une étude spécifique devra</p>

être mise en place.

► **Autres demandes**

La Commission souhaite réévaluer LUXTURNA dans 5 ans sur la base des données qui seront disponibles, comprenant les données du registre européen, les données de suivi à long terme des patients traités par LUXTURNA au cours des études cliniques, les données de l'étude demandée par la Commission si les études déjà programmées ne sont pas susceptibles de répondre à l'ensemble des questions de la Commission et les données des patients traités dans le cadre du remboursement dérogatoire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	28/11/2019 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicaments orphelin ATU de cohorte préalable octroyée le 19/10/2018 dans le « traitement des patients d'âge ≤ 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 rétiniennes viables et ayant été diagnostiqués dans l'enfance comme atteints d'amaurose congénitale de Leber. »</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Le traitement doit être initié et administré par un chirurgien spécialiste de la rétine expérimenté en chirurgie maculaire.</p> <p>Acte associé : tomographie de l'œil par scanographie à cohérence optique (BZQK001)</p>
Classification ATC	Non attribué

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de la spécialité LUXTURNA 5 x 10¹² génomes de vecteur/ml, solution à diluer injectable dont le principe actif est le voretigene neparvovec.

LUXTURNA est le premier traitement de thérapie génique à base d'un vecteur viral adéno-associé ayant l'AMM dans le traitement des patients ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire associée à des mutations bi-alléliques du gène *RPE65*.

La protéine RPE65 (« Retinal Pigment Epithelium 65 kDa »), spécifique de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) joue un rôle majeur dans la restauration des photopigments actifs à la fois des bâtonnets (rhodopsine) et des cônes (iodopsines).

C'est une isomérase présente dans la couche d'EPR qui, en permettant le recyclage d'ester de rétinol en 11-*cis*-rétinol, joue un rôle important dans le cycle visuel des rétinoïdes.

Le voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) un vecteur destiné au transfert de matériel génétique, qui utilise la capsid d'un vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) pour délivrer l'ADNc de la protéine de l'épithélium pigmentaire rétinien humain (hRPE65) de 65 kDa au niveau de la rétine. Le voretigene neparvovec est dérivé d'un AAV présent naturellement mais modifié. Il a perdu la capacité de s'intégrer dans l'ADN des cellules transduites, minimisant le risque d'événements de mutagenèse par insertion.

Le voretigene neparvovec se présente sous forme d'une solution stérile à diluer pour injection sous-rétinienne contenant 5 x 10¹² génomes de vecteur (vg)/mL AAV2-hRPE65v2.

LUXTURNA a le statut de médicament orphelin et a fait l'objet d'une ATU de cohorte octroyée le 19/10/2018 dans le « traitement des patients d'âge ≤ 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 rétinienne viables et ayant été diagnostiqués dans l'enfance comme atteints d'amaurose congénitale de Leber. »

L'administration de LUXTURNA nécessite de sélectionner les patients présentant des mutations bi-alléliques du gène *RPE65*. Aucun acte spécifique à la recherche génétique de ces mutations n'est actuellement disponible. L'identification des mutations RPE65 chez les patients atteints de DRH est jusqu'à maintenant réalisée au cours de séquençage du génome entier, notamment dans le cadre d'étude clinique visant à identifier les gènes responsables de Drh.

Seuls les hôpitaux bénéficiant d'une autorisation, délivrée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, permettant l'utilisation, la conservation et la manipulation de cette thérapie génique peuvent être autorisés à prescrire et administrer LUXTURNA. Actuellement, seul le Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts est autorisé en France à prescrire et pratiquer l'injection sous-rétinienne de LUXTURNA.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« LUXTURNA est 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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié et administré par un chirurgien spécialiste de la rétine expérimenté en chirurgie maculaire.

► Posologie

Les patients recevront une dose unique de $1,5 \times 10^{11}$ vg de voretigene neparvovec dans chaque œil. Chaque dose sera délivrée dans l'espace sous-rétinien dans un volume total de 0,3 mL. Les administrations individuelles dans chaque œil sont réalisées lors de jours distincts avec un intervalle court, mais espacées d'au moins 6 jours.

Traitement immunomodulateur

Avant l'initiation du traitement immunomodulateur et avant l'administration de Luxturna, les symptômes d'une maladie infectieuse active de toute nature doivent être recherchés chez le patient, et en cas d'infection de ce type le début du traitement doit être repoussé jusqu'à la guérison du patient.

Il est recommandé d'initier un traitement immunomodulateur en suivant le calendrier ci-dessous (Tableau), en commençant 3 jours avant l'administration de Luxturna dans le premier œil. L'initiation du traitement immunomodulateur pour le second œil doit suivre le même calendrier et remplacer le traitement immunomodulateur du premier œil.

Tableau 1 : Traitement immunomodulateur pré- et post-opératoire pour chaque œil

Pré-opératoire	3 jours avant l'administration de Luxturna	Prednisone (ou équivalent) 1 mg/kg/jour (maximum de 40 mg/jour)
Post-opératoire	4 jours (incluant le jour d'administration)	Prednisone (ou équivalent) 1 mg/kg/jour (maximum de 40 mg/jour)
	Suivi pendant 5 jours	Prednisone (ou équivalent) 0,5 mg/kg/jour (maximum de 20 mg/jour)
	Suivi pendant 5 jours d'une dose tous les deux jours	Prednisone (ou équivalent) 0,5 mg/kg un jour sur deux (maximum de 20 mg/jour)

Populations spéciales

Population âgée

La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies. Cependant, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique et rénale

La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2¹).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec chez des enfants âgés de moins de quatre ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les enfants. »

► Mode d'administration

Administration sous-rétinienne.

Luxturna est une solution à diluer stérile pour injection sous-rétinienne qui doit être décongelée et diluée avant administration (voir rubrique 6.6¹).

Ce médicament ne doit pas être administré par injection intravitréenne.

Luxturna est un flacon à usage unique pour administration unique dans un seul œil. Le produit est administré sous la forme d'une injection sous-rétinienne après vitrectomie dans chaque œil. Il ne doit pas être administré dans le voisinage immédiat de la fovéa afin de préserver l'intégrité fovéale (voir rubrique 4.4¹).

L'administration du voretigene neparvovec doit s'effectuer au bloc opératoire en conditions aseptiques contrôlées. Une anesthésie adéquate doit être administrée au patient avant l'intervention. La pupille de l'œil devant recevoir l'injection doit être dilatée et une prise en charge du risque infectieux doit être définie avant la chirurgie, conformément à la pratique médicale de référence. »

05 BESOIN MEDICAL

► La maladie

Les Dystrophies rétiniennes héréditaires (Drh) constituent un groupe de maladies rares dégénératives de la rétine touchant des enfants et des jeunes adultes. Elles résultent de mutations de gènes cruciaux pour le développement et la fonction rétinienne. Actuellement, plus de 250

¹ Du RCP.

gènes différents ont été identifiés. La plupart des Drh sont le résultat de mutations monogéniques. Ces mutations se traduisent par un spectre de dysfonctionnements visuels qui se chevauchent, avec différents phénotypes d'apparition, de gravité, de présentation et d'évolution^{2,3}. Elles conduisent au dysfonctionnement puis à la mort des cellules photoréceptrices, cônes et bâtonnets. On distingue plusieurs groupes en fonction du type de cellules photoréceptrices atteintes⁴ :

- rétinopathies pigmentaires : atteinte des bâtonnets puis des cônes (« rod-cone dystrophy », ce sont les rétinites pigmentaires) les plus fréquentes ou atteinte des cônes puis des bâtonnets (« cone-rod dystrophy »),
- atteinte concomitante des bâtonnets et des cônes (amaurose congénitale de Leber qui est rattachée ou non au groupe des rétinopathies pigmentaires en fonction des auteurs),
- atteinte des bâtonnets uniquement (« rod dystrophy », cécité nocturne congénitale stationnaire),
- atteinte des cônes uniquement (« cone dystrophy » ou maculopathies), plus rarement.

Les dystrophies rétinienues héréditaires peuvent être stationnaires, d'évolution rapide ou plus ou moins lente et débutant à un âge plus ou moins tardif.

La transmission peut se faire sur un mode autosomique dominant (20 %), autosomique récessif (20 %), récessif lié à l'X (15 %). Il existe aussi des fratries de garçons (2 %) et des cas sporadiques (43 %)⁵.

Des mutations dans les deux allèles du gène *RPE65* ont été identifiées chez des patients atteints de Drh pour lesquels avait été posé initialement les diagnostics d'amaurose congénitale de Leber (ACL)^{6,7,8,9} et de rétinite pigmentaire de type « rod-cone »¹⁰ ;

Il est actuellement admis que ces maladies, dues à des mutations autosomiques récessives du gène *RPE65*, ont la même physiopathologie et qu'elles représentent un spectre de dysfonctionnement visuel d'évolution plus ou moins favorable et plus ou moins précoce selon les patients¹¹.

Il s'agit de maladies rares puisque la prévalence de l'ACL a été estimée à 1,8/100 000 personnes^{12,13} et celle de la rétinite pigmentaire entre 1/5000 et 1/3000 personnes¹⁴.

Les mutations du gène *RPE65* seraient présentes dans 2,5 à 11 % des amauroses de Leber^{15,16,17,18,19,20,21} et dans 2 à 5 % des rétinites pigmentaires²².

² Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. [Internet]. Houston: The University of Texas-Houston Health Science Center. RetNet: Summaries of genes and loci causing retinal diseases. Mis à jour le 28 juin 2018. Disponible sur : <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>

³ Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, Hoyng CB, Roepman R, Klevering BJ. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:157-186

⁴ Hamel P. Gene discovery and prevalence in inherited dystrophy. *C.R. Biologies* 2014;337:160-166

⁵ Kaplan J, Rozet M, Gerber S et al. Des gènes pour les dystrophies rétinienues de l'enfant. *Médecine/Science* 1995;11:325-35

⁶ Lorenz B, Wabbers B, Wegscheider E et al. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in *RPE65*. *Ophthalmology* 2004;111:1585-94.

⁷ Walia S, Fishman GA, Jacobson SG et al. Visual acuity in patients with Leber's congenital amaurosis and early childhood-onset retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2010;117:1190-8.

⁸ Weleber RG, Michaelides M, Trzpek KM et al. The phenotype of severe early childhood onset retinal dystrophy (SECORD) from mutation of *RPE65* and differentiation from Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:292-302.

⁹ Chung DC, Bertelsen M, Lorentz B et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the *RPE65* Gene. *Am J Ophthalmol* 2019;199:58-70.

¹⁰ Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:335-75.

¹¹ EMA. CHMP assessment report. *Luxturna*. EMA/CHMP/660187/2018. 20 September 2018.

¹² Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF et al. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21:217-23.

¹³ Stone EM. Leber congenital amaurosis - a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:791-811.

¹⁴ Encyclopédie Orphanet du handicap. La rétinite pigmentaire. www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/RetinitePigmentaire_Fr_fr_HAN_ORPHA791.pdf

¹⁵ Thompson DA1, Gyürüs P, Fleischer LL et al. Genetics and phenotypes of *RPE65* mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:4293-9.

¹⁶ Simovich MJ1, Miller B, Ezzeldin H et al. Four novel mutations in the *RPE65* gene in patients with Leber congenital amaurosis. *Hum Mutat.* 2001;18:164.

La protéine RPE65 (*Retinal Pigment Epithelium* 65 kDa), spécifique de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) joue un rôle majeur dans la restauration des photopigments actifs à la fois des bâtonnets (rhodopsine) et des cônes (iodopsines). C'est une isomérase présente dans la couche d'épithélium pigmentaire de la rétine qui, en permettant le recyclage d'ester de rétinol en 11-cis-rétinol, joue un rôle important dans le cycle visuel des rétinoïdes.

La dégénérescence du couple photorécepteurs/cellules de l'EPR est à l'origine de dépôts pigmentaires et de signes cliniques ophtalmologiques tels qu'une diminution de la vision en condition de lumière de faible intensité et une diminution du champ visuel périphérique qui entrave les activités quotidiennes (par exemple, le mouvement). Lors de la progression de l'atteinte, une altération de la vision centrale avec une diminution de l'acuité visuelle (difficultés de lecture) peut survenir plus ou moins rapidement et être associée à un trouble de la vision des couleurs et une photophobie. Les dystrophies rétiniennes héréditaires entraînent à plus ou moins long terme une cécité légale (Le statut de cécité légale est qualifié à une personne dont l'œil le meilleur a une acuité inférieure ou égale à 1/20 après correction et/ou un champ visuel inférieur à 10° dans son secteur le plus étendu)^{23,24,25,26}.

L'amaurose congénitale de Leber (ACL) est la plus précoce (2 à 3 mois après la naissance) et la plus sévère de toutes les dystrophies rétiniennes héréditaires. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif chez la plupart des patients mais quelques cas d'hérédité autosomique dominante ont été rapportés. Il existe une grande hétérogénéité génétique de l'ACL. Dans leur étude, Hanein et al (2005) ont mis en évidence dans une série de 179 patients atteints d'ACL, des mutations sur les gènes GUCY2D (21,2 %), CRB1 (10 %), RPE65 (6,1 %), RPGRIP1 (4,5 %), AIPL1 (3,4 %), TULP1 (1,7 %) et CRX (0,6 %) ²⁷. En 2015, 21 gènes différents impliqués dans l'amaurose congénitale de Leber étaient mis en évidence ²⁸.

La rétinite pigmentaire a les mêmes caractéristiques que l'amaurose de Leber en termes de perte du champ visuel et d'acuité visuelle mais avec un début plus tardif et une évolution lente.

¹⁷ Hanein S1, Perrault I, Gerber S et al. Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum Mutat.* 2004;23:306-17.

¹⁸ Zernant J1, Külm M, Dharmaraj S et al. Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3052-9.

¹⁹ Galvin JA1, Fishman GA, Stone EM, Koenekoop RK. Evaluation of genotype-phenotype associations in leber congenital amaurosis. *Retina.* 2005;25:919-29.

²⁰ Simonelli F1, Ziviello C, Testa F et al. Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4284-90.

²¹ Stone EM. Leber congenital amaurosis - a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture *Am J Ophthalmol.* 2007;144:791-811.

²² Hamel CP. Gene discovery and prevalence in inherited retinal dystrophies. *C R Biol.* 2014;337:160-6.

²³ Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol.* 2017 Sep;101(9):1147-1154.

²⁴ Société Française d'Ophtalmologie. Rapport 2018. Partie II – Rétine et vitrée. Chapitre 12 - Dystrophies rétiniennes et choroïdiennes héréditaires et Chapitre 13 - Dégénérescences rétiniennes associées à des pathologies systémiques. 2018.

²⁵ Orphanet. L'amaurose congénitale de Leber. Encyclopédie Orphanet du handicap. Février 2017. Disponible à : https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/AmauroseCongenitaleDeLeber_FR_fr_HAN_ORPHA65.pdf

²⁶ Orphanet. La rétinite pigmentaire. Encyclopédie Orphanet du handicap. Décembre 2016. Disponible à : https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/RetinitePigmentaire_Fr_fr_HAN_ORPHA791.pdf

²⁷ Hanein S, Perrault I, Gerber S et al. Amaurose congénitale de Leber : le point sur l'hétérogénéité génétique, actualisation de la définition clinique. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2005;28:98-105

²⁸ Chacon-Camacho OF., Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J. Clin. Cases* 2015;3:112-124

► Prise en charge actuelle

A ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de prévenir ou restaurer la vision fonctionnelle chez les patients atteints de dystrophie rétinienne héréditaire due à une mutation bi-allélique du gène RPE65. Aussi, seul quelques soins de support sont utilisés^{13,29}.

Ainsi, la prise en charge actuelle s'articule autour de mesures hygiéno-diététiques (évitement de toxiques, supplémentation en vitamines anti oxydantes et oméga 3, port de verres filtrants, ...) dans l'espoir de ralentir le processus dégénératif, du suivi et du traitement des complications oculaires (cataracte, œdème maculaire) et du soutien psychologique des patients.

Le palmitate de vitamine A et la lutéine-DHA sont utilisés comme protecteurs anti-oxydants. Leur intérêt clinique est très discuté par la communauté médicale et scientifique et leur prescription chez les femmes en âge de procréer doit être tout particulièrement pesée et surveillée¹⁴.

L'acétazolamide par voie orale ou le dorzolamide topique sont utilisés pour réduire l'œdème maculaire cystoïde^{30,31}.

Par conséquent, le besoin médical n'est pas couvert dans la prise en charge des patients atteints de dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

A ce jour, aucun standard de traitement n'existe pour la prise en charge de la perte visuelle chez les patients atteints d'une Drh induite par des mutations bi-alléliques du gène RPE6539.

06.1 Médicaments

Néant.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

- Soins de support :
 - palmitate de vitamine A et la lutéine-DHA (anti-oxydants) ;
 - acétazolamide par voie orale ou le dorzolamide topique pour réduire l'œdème maculaire cystoïde.
- Port de verres filtrants dans l'objectif d'atténuer la photophobie et d'améliorer la perception des contrastes, mais en aucun cas de bloquer processus dégénératif.
- Chirurgie de la cataracte lorsque celle-ci réduit l'acuité visuelle.
- Prothèses épirétiniennes ARGUS II et IRIS II et l'implant sous rétinien RETINA IMPLANT ALPHA AMS font l'objet d'une prise en charge dérogatoire en France pour le traitement des patients ayant une dégénérescence rétinienne à un stade déjà évolué de la maladie :
 - Les patients éligibles à ARGUS II doivent être atteints de rétinopathie pigmentaire dont l'acuité visuelle résiduelle se limite à la perception de la lumière (> 2,9 LogMAR) et ayant eu une vision utile des formes dans le passé. S'il n'existe aucune perception résiduelle de

²⁹ Société Française d'Ophtalmologie. Rapport 2018. Partie II – Rétine et vitrée. Chapitre 12 - Dystrophies rétiniennes et choroïdiennes héréditaires et Chapitre 13 - Dégénérescences rétiniennes associées à des pathologies systémiques. 2018.

³⁰ Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1989;107:1445-52.

³¹ Fishman GA, Apushkin MA. Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 2007;91:743-5.

la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique³². Le service attendu de la prothèse ARGUS II a été jugé insuffisant par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) en date du 20 novembre 2012³³ ;

- Les implants IRIS II et RETINA IMPLANT ALPHA AMSg s'adressent à des patients souffrant de dégénérescence rétinienne périphérique sévère à profonde, bénéficiant ou non d'une perception résiduelle de la lumière et ayant eu une vision utile des formes dans le passé^{34,35}.

Il s'agit de dispositifs de stimulation neurale implantés dans et en périphérie de l'œil permettant de se substituer aux cellules photoréceptrices défailtantes en stimulant par un faisceau d'électrodes des cellules de la rétine. Le signal généré est transmis au cortex visuel par le nerf optique et la résultante est la perception de phosphènes par le patient.

Ces dispositifs s'appuient ainsi sur la mémoire visuelle des patients (vision utile des formes dans le passé). Les patients atteints de Drh résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65 n'ayant souvent jamais eu de vision correcte, ils ne disposent pas de mémoire visuelle ce qui rend ces dispositifs très peu efficaces chez ces patients. Ils ne constituent donc pas des comparateurs pertinents de LUXTURNA.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début)/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Etats-Unis	Oui	AMM entière prise en charge
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Allemagne	Evaluation en cours	
Pays-Bas	Evaluation en cours	
Belgique	Evaluation en cours	
Espagne	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	

³² HAS. Avis N° 2012.0048/AC/SED du 12 décembre 2012 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à la prise en charge temporaire et dérogatoire de la prothèse épitréiniennne ARGUS II et des actes inhérents à son implantation par la mise en œuvre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale

³³ HAS. ARGUS II, Système de prothèse rétinienne. Avis de la CNEDIMTS du 20 novembre 2012

³⁴ HAS. Avis n° 2017.0055/AC du 3 mai 2017 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la prise en charge dérogatoire prévue à l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale de l'implant épi-rétinien IRIS II

³⁵ HAS. Avis n° 2017.0078/AC/SED du 20 septembre 2017 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la prise en charge dérogatoire prévue à l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale de l'implant sous rétinien RETINA IMPLANT ALPHA AMS

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de LUXTURNA (voretigene neparvovec) dans le traitement des patients adultes et des enfants ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables, repose principalement sur une étude de phase III (AAV2-hRPE65v2-301³⁶, appelée étude 301 dans la suite du document) ayant comparé LUXTURNA 1,5 x 10¹² vg à « l'absence de traitement », randomisée, ouverte, multicentrique chez des enfants d'au moins 3 ans et des adultes avec un suivi d'un moins 1 an. Dans le cadre d'un addendum, le suivi a été prolongé jusqu'à 2-3 ans.

08.1 Efficacité

Etude 301 Versus « absence de traitement »	
Objectif principal de l'étude	Déterminer si l'administration séquentielle bilatérale sub-rétinienne du voretigene neparvovec améliore la capacité à se déplacer correctement dans l'espace (mesuré par un test de mobilité) chez des enfants (≥ 3 ans) et des adultes ayant une amaurose congénitale de Leber (ACL) résultant de mutations du gène RPE65
Méthode	Etude comparative versus absence de traitement, randomisée, ouverte, multicentrique (2 centres aux Etats-Unis).
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 3 ans ▪ amaurose congénitale de Leber (ACL) résultant de mutations du gène <i>RPE65</i>. Le diagnostic devait avoir été réalisé ou confirmé par un laboratoire répondant aux « <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i> » (CLIA) de 1988 ; ▪ Acuité visuelle inférieure à 20/60 (pour les 2 yeux) et/ou un champ visuel inférieur à 20° sur tous les méridiens (pour les 2 yeux) mesuré par l'isoptère III4e ou équivalent ; ▪ Nombre suffisant de cellules rétiniennes viables, déterminé par des méthodes non invasives telles que la Tomographie par Cohérence Optique (TCO) et/ou l'ophtalmoscopie. Lors de ces examens devait être observé : <ul style="list-style-type: none"> - épaisseur de la rétine >100 µm à l'examen TCO du pôle postérieur, OU - présence de ≥ 3 surfaces de disque optique sans plage d'atrophie ou dégénérescence pigmentaire au niveau du pôle postérieur, OU - maintien du champ visuel dans les 30° du point de fixation mesuré par l'isoptère III4e ou un équivalent ; ▪ Patients évaluable sur le test de performance de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT, <i>Multi-Luminance Mobility Test</i>)³⁷. Ceux-ci étaient définis par : <ul style="list-style-type: none"> - Leur capacité à réaliser le test de mobilité dans le panel de luminosité évalué dans l'étude. Les patients devaient avoir un score de précision ≤ 1 point lors du test à 400 Lux pour être inclus. Le score de précision est défini par le nombre d'erreurs réalisées lors du parcours divisé par le nombre total d'obstacles. Un score ≤ 0,25 (i.e. un maximum de 3 erreurs) est nécessaire pour passer le test à un niveau de luminosité donné, - Leur incapacité à réaliser le test de mobilité à 1 Lux. Pour passer le test les patients devaient avoir un score de précision ≤ 0,25 et réaliser le parcours en moins de 180 secondes (un système de pénalité de temps était mis en place pour tenir compte des erreurs).

³⁶ Russell S, Bennett J, Wellman JA et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:849-860.

³⁷ Le test de mobilité MLMT et son interprétation sont décrits en détails en 9.1.1.1

Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Participation précédente à une étude évaluant un vecteur de thérapie génique ; ▪ Participation précédente à une étude clinique évaluant un traitement expérimental au cours des 6 derniers mois ; ▪ Utilisation de rétinoïdes ou de précurseurs de ces molécules qui pourraient interagir avec l'activité biochimique de l'enzyme RPE65. Les patients ayant arrêté ces traitements depuis au moins 18 mois pouvaient être éligibles ; ▪ Antécédent de chirurgie intraoculaire au cours des 6 derniers mois ; ▪ Affection oculaire préexistante ou maladie systémique susceptible d'empêcher l'intervention chirurgicale prévue ou d'interférer avec l'interprétation des résultats. Les pathologies systémiques concernées sont celles pour lesquelles la maladie elle-même ou son traitement peuvent altérer la fonction oculaire.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voretigene neparvovec à la dose de $1,5 \times 10^{12}$ vg par œil en injection sous-rétinienne, dans un volume total de 300 µl, lors de 2 interventions chirurgicales distinctes séparées au maximum de 18 jours. ▪ Aucun traitement (groupe témoin).
Traitements concomitants non autorisés	Traitement expérimental autre que le voretigene neparvovec, vitamine A à haute dose (>7 500 unités d'équivalent rétinol/j ou > 3 300 UI/j), crèmes cutanées contenant de la trétinoïne, isotrétinoïne, sildenafil (Viagra) ou médicament apparenté pour le traitement des dysfonctions érectiles ainsi qu'hydroxychloroquine, chlroloquine, mellaril ou autre médicament rétinotoxique.
Déroulement de l'étude	<p><u>Phase de traitement</u> :</p> <p>Au cours de cette phase, les patients ont été randomisés (2 :1) pour le groupe intervention et le groupe témoin. Les patients du groupe intervention ont reçu le voretigene neparvovec dans chaque œil (jour 0A et 0B) de façon séquentielle, les 2 injections étant espacées de 12 ± 6 jours.</p> <p><u>Phase de suivi court terme</u> :</p> <p>Les patients des 2 groupes passaient des tests visuels de suivi aux jours 30 ± 5, 90 ± 30 et 180 ± 30 et à 1 an après la 2^{ème} injection pour le groupe intervention et après la visite d'inclusion pour le groupe témoin.</p> <p>Les patients du groupe témoin pouvaient changer de groupe dans le cadre d'un <i>cross-over</i> pour recevoir le traitement par voretigene neparvovec à la fin de la première année de suivi.</p> <p><u>Phase de suivi long terme</u> :</p> <p>Il est prévu un suivi de 15 ans pour tous les patients ayant reçu le voretigene neparvovec, pour évaluer notamment la tolérance à long terme du traitement.</p>
Date et durée de l'étude	<p><u>Début du recrutement</u> (1^{er} patient inclus) : 15/11/2012.</p> <p><u>Date du cut-off</u> : 16/07/2015 (date de l'analyse finale).</p> <p><i>Au moment du cut-off, tous les patients avaient au moins 1 an de suivi disponible.</i></p> <p>Une analyse supplémentaire a été réalisée au <u>cut-off</u> du 5 mai 2017. Pour celle-ci la durée de suivi disponible était de 3 ans au minimum post-traitement pour les patients du groupe intervention et de 2 ans au minimum post-traitement pour ceux du groupe témoin ayant reçu le voretigene neparvovec dans le cadre du <i>cross-over</i>.</p>
Critère de jugement principal	<p>Variation du score du test de performance de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT, <i>Multi-Luminance Mobility Test</i>) en vision binoculaire à 1 an par rapport à l'inclusion.</p> <p>Ce test évalue la capacité des patients à se déplacer correctement dans l'espace à différents niveaux de luminosité et reflète la vision fonctionnelle du patient. Il a été mis en place dans cette étude car il est le plus à même d'évaluer l'impact du traitement sur la vie quotidienne des patients. Voir détail du test en annexe.</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evolution du seuil de sensibilité à la lumière plein champ à 1 an par rapport à l'inclusion (moyenne des 2 yeux)³⁸.

³⁸ **Mesure du seuil de sensibilité à la lumière plein champ** (ou *white light full-field light sensitivity threshold* – FST). Le test FST mesure le seuil ou les limites de la luminosité pouvant être observées ; un seuil bas correspond à une haute sensibilité. Les modifications de la sensibilité à la lumière reflètent la fonction des photorécepteurs et peuvent être suivies au fil du temps.

Les résultats sont mesurés en unités relatives (dB), qui sont converties en unités absolues (candela seconde par mètre carré [cd.s / m²]). La métrique d'analyse utilise le log₁₀ (cd.s/m²), où un résultat plus négatif équivaut à un seuil inférieur et ainsi à une plus grande sensibilité à la lumière et, par conséquent une fonction photoréceptrice améliorée.

En pratique, le test consiste à détecter le seuil de détection d'un stimulus lumineux achromatique (flash de lumière blanche) sans besoin de fixation de la part du patient. La mesure de ce seuil était réalisée à l'aide d'une coupole de Ganzfeld après que le patient ait été adapté à l'obscurité pendant 40 minutes. La coupole est éclairée par un flash lumineux d'intensité variable (intervalle de luminance d'environ 80 dB) et le patient, positionné devant la coupole, devait indiquer lorsque ce flash était visible pour lui. Le seuil de sensibilité à la lumière est défini par la luminance la plus faible vue lors du test.

hiérarchisés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation du score du test de performance de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT) <u>avec le 1^{er} œil opéré</u> à 1 an par rapport à l'inclusion (i.e. l'œil controlatéral était couvert pendant la durée du test). ▪ Evolution de l'acuité visuelle (moyenne des 2 yeux) mesurée à l'aide de tests adaptés à l'âge, tels que les optotypes ETDRS (<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>) ou HOTV (utilisant les lettres H, O, T et V). L'acuité visuelle était exprimée en LogMAR³⁹ après conversion par les méthodes de Holladay⁴⁰ (analyse principale) ou de Lange⁴¹ (analyse de sensibilité).
Taille de l'échantillon	<p>Il a été estimé qu'au moins 50 % des patients du groupe intervention obtiendraient une amélioration de leur capacité à se déplacer correctement dans l'espace (mesurée à l'aide du test MLMT) à 1 an après l'administration du traitement. Pour le groupe témoin, étant donné la nature dégénérative de la maladie, il a été fait l'hypothèse qu'aucun patient n'obtiendrait d'amélioration sur ce critère.</p> <p>Sur la base de ces hypothèses, la puissance de l'étude pour montrer une différence entre les groupes sur le critère de jugement principal, en utilisant un test de la somme des rangs de Wilcoxon, était de près de 100 % pour une population de 24 patients. En considérant que 20 % des patients du groupe témoin aient une amélioration du score du test de mobilité de 1 point, la puissance de l'étude a été estimée à 94 %.</p>
Analyse statistique	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <p>Les analyses principales des critères de jugement de l'efficacité étaient réalisées sur la population en intention de traiter (ITT), incluant l'ensemble des patients randomisés.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été menées sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la population en intention de traiter modifiée (mITT) incluant l'ensemble des patients randomisés n'ayant pas arrêté l'étude avant que l'une des personnes suivantes ne connaisse le traitement assigné : le patient, un parent, l'investigateur principal ou le surveillant médical. A noter que cette population a également été utilisée pour : <ul style="list-style-type: none"> - l'analyse de certains critères de jugement additionnel au <i>cut-off</i> du 16 juillet 2015 ; - l'analyse de tous les critères au <i>cut-off</i> du 5 mai 2017 (analyse supplémentaire), ▪ la population <i>per protocole</i> (PP) définie par l'ensemble des patients de la population ITT ayant répondu à tous les critères d'inclusion et à aucun des critères de non inclusion ET n'étant pas sorti de l'étude avant que le patient, un parent, l'investigateur principal ou le surveillant médical ne connaisse le traitement assigné. Pour le groupe intervention, les patients n'ayant pas reçu les 2 administrations du voretigene neparavec ont été également exclus de la population <i>per protocole</i>. <p><u>Méthode d'analyse statistique :</u></p> <p>Les critères de jugement principal et secondaires d'efficacité ont été analysés de façon hiérarchique dans le but de tenir compte de la multiplicité des tests selon la séquence suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mobilité MLMT en vision binoculaire à 1 an - seuil de sensibilité à la lumière plein champ à 1 an - test de mobilité MLMT avec le 1er œil opéré à 1 an - acuité visuelle à 1 an calculé selon la méthode de Holladay

Résultats :

► Effectifs

Un total de 31 patients a été randomisé dont 21 dans le groupe intervention et 10 dans le groupe témoin. Seuls 2 patients ont été exclus des populations mITT, PP et de tolérance car ils n'ont pas reçu le traitement :

- 1 patient du groupe intervention est sorti de l'étude sur décision de l'investigateur principal pendant la visite d'inclusion avant de recevoir le traitement,

³⁹ **LogMAR** : logarithme de l'angle minimal de résolution. Une valeur LogMAR plus petite indique une meilleure acuité visuelle. Exemples :

LogMAR 1.0 = 20/200 Snellen

LogMAR 0 = 20/20 Snellen

LogMAR 0.1 = 5 lettres ETDRS; équivalent à 1 ligne.

⁴⁰ Holladay JT. Visual Acuity Measurements. J Cataract Refract Surg. 2004;30:287-90.

⁴¹ Lange C, Feltgen N, Junker B, Schulze-Bonsel K, Bach M. Resolving the Clinical Acuity Categories "Hand Motion" and "Counting Fingers" using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009;247:137-42.

- 1 patient du groupe témoin a retiré son consentement avant la visite d'instauration du traitement.

De plus, un patient supplémentaire a été exclu de la population PP du fait d'une violation du protocole. Le patient avait été inclus bien qu'il eut passé le test de mobilité MLMT à 1 Lux avec les 2 yeux (critère de non-inclusion).

Dans le groupe intervention, 20/21 patients ont reçu le traitement dans les deux yeux et ont eu un suivi d'un an. Dans le groupe témoin, 9/10 patients ont eu un suivi d'un an.

► **Caractéristiques des patients**

Les patients étaient âgés en moyenne de 15,1 ans (min-max : 4-44 ans), majoritairement de sexe féminin (58 %).

Sur le plan ophtalmologique, tous les patients avaient au moins 1 antécédent d'affection oculaire, les plus fréquentes étant un nystagmus (100 % des patients), des anomalies de la rétine (100 %) et des strabismes (35 à 42 % selon les yeux).

A la visite d'inclusion, les yeux des patients n'avaient aucun trouble oculaire particulier (grade <1), à l'exception d'un nystagmus retrouvé pour la quasi-totalité des yeux (97 %).

Aucun patient n'a passé le test de mobilité MLMT pour une luminosité de 1 Lux, comme spécifié dans le protocole. Les pourcentages de réussite les plus élevés ont été retrouvés pour 50 Lux (39 %) et 10 Lux (23 %) et 3 patients (10 %) n'ont pas réussi le test à 400 Lux qui était la luminosité maximale testée.

► **Critère de jugement principal**

A la date du *cut-off* du 16 juillet 2015 (au moins 1 ans de suivi), la variation moyenne du score du test de mobilité MLMT (score de -1 à +6) a été significativement plus importante dans le groupe intervention (+1,8 point) que dans le groupe témoin (+0,2 point ; différence moyenne entre les groupes = +1,6 points, $IC_{95\%} = [0,72 ; 2,41]$; $p = 0,001$).

Dans le groupe intervention 13/21 patients (61,9 %) ont été capables de réussir le test avec une luminosité de 1 Lux (luminosité minimale testée dans l'étude) à 1 an, *versus* aucun patient dans le groupe témoin.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

- Variation du seuil de sensibilité à la lumière plein champ à au moins 1 an par rapport à l'inclusion (moyenne des 2 yeux) :

Pour l'analyse de ce critère, les résultats initiaux obtenus en dB (exprimant l'intensité lumineuse minimale perçue par le patient lors du test) ont été convertis en $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$. Cette conversion était nécessaire pour comparer les tests réalisés avec différents taux de conversion en dB.

Pour l'interprétation des résultats, il convient de noter que plus la valeur de $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ est négative, meilleure est la sensibilité à la lumière.

Il a été observé une amélioration du seuil de sensibilité à la lumière plein champ après au moins 1 an de suivi par rapport à l'inclusion dans le groupe intervention [$-2,08 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$], ce qui n'était pas le cas dans le groupe contrôle [$+0,04 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$]. La différence entre les groupes sur ce critère était significativement en faveur du groupe intervention [$-2,11 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$, $IC_{95\%} = [-3,19 ; -1,04]$; $p < 0,001$].

- Variation du score du test de performance de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT) avec le 1^{er} œil opéré, après un suivi d'au moins 1 an par rapport à l'inclusion :

Avec le 1^{er} œil traité, la variation du score MLMT après au moins 1 an de suivi a été plus importante dans le groupe intervention que dans le groupe témoin : +1,9 point *versus* +0,2 point soit une différence moyenne entre les groupes de +1,7 point, $IC_{95\%} = [0,89 ; 2,52]$; $p = 0,001$.

- Variation de l'acuité visuelle à au moins 1 an par rapport à l'inclusion (moyenne des 2 yeux) :

L'acuité visuelle a été tout d'abord mesurée à l'aide d'optotype (e.g. ETDRS⁴² ou HOTV⁴³). Puis, le logarithme de l'angle minimum de résolution (LogMAR) a été calculé dans l'analyse principale selon la méthode de Holladay et al.²³. Pour information, une variation de -0,1 LogMAR correspond à un gain de +5 lettres (ou équivalent à 1 ligne) sur l'optotype.

Une amélioration de l'acuité visuelle moyenne a été observée dans le groupe intervention, celle-ci passant de 1,18 LogMAR à l'inclusion à 1,03 LogMAR à au moins 1 an de suivi, soit une variation de -0,16 LogMAR correspondant à un gain de +8 lettres sur l'optotype. Dans le groupe témoin, l'acuité visuelle moyenne n'a pas évolué à 1 an par rapport à l'inclusion, passant de 1,29 LogMAR à 1,30 LogMAR, soit une variation de 0,01 LogMAR. La différence observée entre les groupes de -0,16 LogMAR (IC_{95%} = [-0,41 ; 0,08]) n'est pas statistiquement significative (p = 0,17).

► Résultats exploratoires au *cut-off* du 5 mai 2017

Ces résultats sont présentés pour la population mITT, soit une population de 29 patients (20 patients du groupe intervention et 9 patients du groupe témoin ayant reçu le vortigène neparvovec à la fin de la 1^{ère} année de suivi). L'ensemble des patients a été traité pour les 2 yeux.

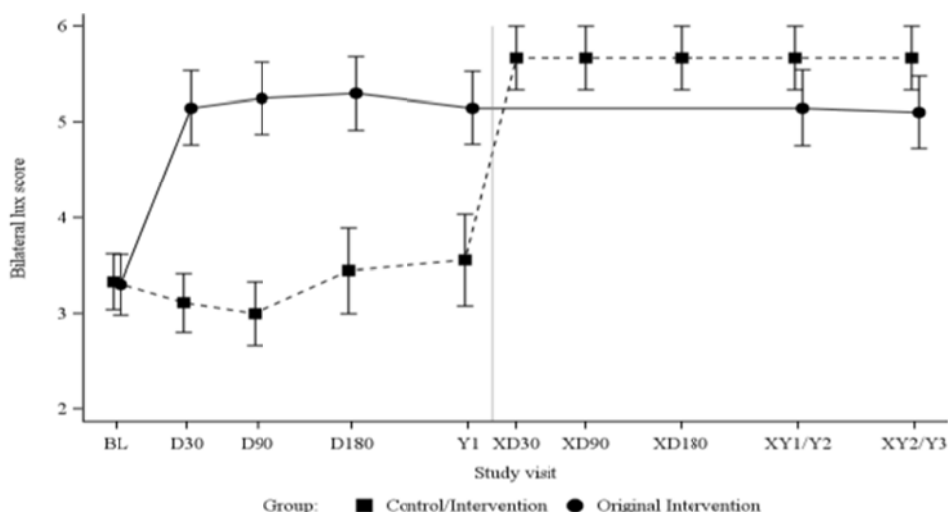
Au moment du *cut-off* du 5 mai 2017, tous les patients avaient un suivi d'au moins 2 ans, 22 patients avaient un suivi de 3 ans et 4 patients avaient un suivi de 4 ans.

Dans le groupe intervention, l'augmentation du score du test de mobilité MLMT observée dès le jour 30 était maintenue jusqu'à 3 ans de suivi post-traitement avec une variation moyenne de +1,9, +1,9 et +1,8 point respectivement à 1 an, 2 ans et 3 ans par rapport à l'inclusion (voir Figure 1).

Chez les 4 patients du groupe intervention pour lesquels un suivi de 4 ans était disponible, la variation moyenne du score par rapport à l'inclusion était toujours de +2,3 points.

Dans le groupe témoin-intervention, les résultats obtenus après le *cross-over* ont été comparables à ce qui a été observé dans le groupe intervention. Une augmentation du score du test de mobilité (MLMT) a été atteinte au jour 30 puis maintenue jusqu'à 2 ans de suivi post-traitement avec une variation moyenne = +2,1 points à 1 an et 2 ans par rapport à l'inclusion (voir Figure 1).

Figure 1 : Variation du score MLMT au cours des 3 années de suivi (population mITT)



⁴² **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)** : échelle d'acuité visuelle qui permet de tester de l'acuité visuelle de loin. L'échelle ETDRS est caractérisée par une progression géométrique (logarithmique) de la taille des lettres, de ligne en ligne. Le patient doit lire toutes les lettres en commençant par la ligne du haut. L'examineur cote ensuite l'acuité visuelle lettre par lettre plutôt que ligne par ligne. Cette échelle comporte cinq lettres sur chaque ligne. Une progression de trois lignes dans les tables de l'ETDRS correspond à un doublement de l'angle visuel.

⁴³ **HOTV** : échelle d'acuité visuelle adaptée à l'enfant à partir de 36 mois, basée sur la reconnaissance de la forme de 4 lettres H, O, T et V.

08.2 Qualité de vie

L'efficacité du voretigene neparvovec a été évaluée en termes d'évolution de la qualité de vie liée à la vision, mesurée par un questionnaire de vision fonctionnelle développé spécifiquement dans le cadre de l'étude 301. Il s'agit d'un questionnaire de 25 items, évaluant les activités de vie quotidienne dépendantes de la vision ou ayant une composante visuelle. Chaque item était coté de 0 à 10, les valeurs les plus élevées indiquant un impact moindre sur la qualité de vie. Le score total est la moyenne des scores obtenus pour chacun des items.

A l'inclusion, le score de qualité de vie moyen apprécié par le patient était de $4,4 \pm 1,4$ points dans le groupe intervention et de $4,9 \pm 1,5$ points dans le groupe témoin.

Après 1 an de suivi le score moyen apprécié par le patient a varié de $+2,6 \pm 1,8$ dans le groupe intervention et de $+0,1 \pm 1,4$ points dans le groupe témoin, soit une différence entre les groupes de $+2,4$ points ($IC_{95\%} = [1,0 ; 3,8]$, $p < 0,001$).

A l'inclusion, le score de qualité de vie moyen apprécié par les parents était de $3,6 \pm 1,3$ points dans le groupe intervention et de $3,3 \pm 1,7$ points dans le groupe témoin.

Après 1 an de suivi le score moyen apprécié par les parents a varié de $+3,9 \pm 1,9$ dans le groupe intervention et de $-0,2 \pm 1,3$ points dans le groupe témoin, soit une différence entre les groupes de $+4,0$ points ($IC_{95\%} = [2,1 ; 6,0]$, $p < 0,001$).

Ces résultats suggèrent que la variation du score de qualité de vie moyen a été plus importante dans le groupe intervention que dans le groupe témoin, qu'elle soit appréciée par les patients ou par les parents. Toutefois, il ne peut être tenu compte de ces résultats dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie était un critère de jugement secondaire non intégré à la procédure d'analyse hiérarchique des tests.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude 301

► Exposition au voretigene neparvovec

Au *cut-off* du 16 juillet 2015, tous les patients du groupe intervention ont reçu le voretigene neparvovec dans les 2 yeux à l'exception d'un patient qui n'a reçu aucune injection (sortie d'étude avant l'administration du traitement). Le délai moyen entre la randomisation et la 1^{ère} injection était de 34,3 jours et il était de 8,8 jours entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection.

Le nombre moyen de sites d'injection avec rétinotomie⁴⁴ était de 1,3 et le nombre moyen de sites d'injection avec injection réussie était de 1,2.

Le volume total moyen sous-rétinien administré lors des injections a été estimé à 296,3 µl (300 µl prévus au protocole).

Au *cut-off* du 5 mai 2017, pour les 9 patients du groupe témoin qui ont reçu le voretigene neparvovec après la 1^{ère} année de suivi, le délai moyen entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection a été de 7,7 jours. Le nombre moyen de sites d'injection avec rétinotomie a été de 1,2 et le nombre moyen de sites avec injection réussie a été de 1,1.

Le volume total moyen sous-rétinien administré lors des injections a été estimé à 297,2 µl.

► Données de tolérance

Au *cut-off* du 16 juillet 2015, tous les patients des groupes intervention et témoin ont eu au moins un événement indésirable (EI). Aucun EI n'a été jugé lié au traitement, en revanche 13 ont été liés à la procédure d'injection.

⁴⁴ Rétinotomie créée pour permettre l'injection sous-rétinienne.

Les principaux EI liés à la procédure d'injection ont été : cataracte : n = 3/20 ; pression intraoculaire augmentée : n = 3/20 ; inflammation de l'œil : n = 2/20 ; déchirure de la rétine : n = 2/20. Les autres EI liés à la procédure d'injection ont été : kyste de la conjonctive, irritation oculaire, gonflement de l'œil, sensation de corps étranger dans les yeux, dégénérescence maculaire, perforation maculaire, maculopathie (membrane épirétinienne), hémorragie rétinienne, onde T inversée à l'électrocardiogramme, douleur labiale (liée à l'intubation), nausée, vomissement, rash, gonflement du visage et céphalée.

Dans le groupe intervention, après la 1^{ère} année de suivi et jusqu'au *cut-off* du 5 mai 2017, 4 patients du groupe intervention ont eu un EI lié à la procédure d'injection d'intensité légère (3 cataractes et 1 ptosis de la paupière). Tous ces événements étaient d'intensité légère et ont été résolus sans séquelles à l'exception :

- d'un EI « déchirure de la rétine » d'intensité modérée qui a été résolu sans séquelle,
- d'un EI « perforation maculaire » d'intensité modérée qui a été résolu avec séquelles,
- de 3 EI « maculopathie » (1 cas) et « cataracte » (2 cas) d'intensité légère qui n'étaient pas résolus au moment du *cut-off*.

Dans le groupe témoin-intervention, après la 1^{ère} année de traitement, 3 patients ont eu un EI lié au traitement (3 cas légers et résolus de dépôts rétinien) et 6 patients ont eu au moins un EI lié à la procédure. Le seul EI rapporté chez 2 patients a été la nausée. Tous les autres EI ont concerné 1 seul patient (cataracte, hémorragie choroïdienne, hyperhémie conjonctivale, douleur oculaire, perforation maculaire, affection de la rétine, déchirure de la rétine, douleur abdominale haute, vomissement, lâchage de suture, pression intraoculaire augmentée, sensation vertigineuse, céphalée et anxiété). Tous les événements étaient d'intensité légère et ont été résolus sans séquelle à l'exception :

- de 3 EI : « perforation maculaire » (1 cas), « anxiété » (1 cas) et « douleur oculaire » (1 cas) qui étaient d'intensité modérée et ont été résolus sans séquelle,
- de l'EI « affection de la rétine » qui était d'intensité modérée et a été résolu avec séquelles,
- de 2 EI : « céphalée » (1 cas) et « cataracte » (1 cas) qui étaient d'intensité légère et n'étaient pas résolus au moment du *cut-off*.

Les EI graves (EIG) ont concerné 4 patients (14 %) au cours des 3 ans de suivis. Dans le groupe intervention (3 patients), ces EIG n'ont pas été liés au traitement ou à la procédure d'administration.

Dans le groupe contrôle/intervention, un patient a présenté un EIG jugé relié à la procédure d'administration. Il s'agissait d'un cas d'affection de la rétine et plus précisément de perte de la fonction fovéale dans l'œil droit. Cet EIG était d'intensité modérée et a été résolu avec séquelles.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Autres données de tolérance

Concernant les anomalies biologiques, le seul EI ayant été rapporté avec une fréquence relativement importante ont été des leucocytoses (11/29 patients). Celles-ci sont survenues aux alentours de l'intervention, probablement liées à la corticothérapie reçue durant cette période.

Les analyses d'immunogénicité ont mis en évidence quelques réactions immunitaires à la capsid du vecteur viral et à la protéine RPE65. Ces réactions étaient globalement très faibles, transitoires et n'ont eu aucun impact clinique significatif.

Les analyses sur la présence du vecteur viral dans les larmes et le sang n'ont montré aucune persistance prolongée. En effet, 9 des 20 patients traités ont eu au moins un test positif. Il s'agissait :

- de 8 patients avec un test lacrymal positif. La présence du vecteur n'a été détecté qu'au jour 1 pour 6 de ces 8 patients et jusqu'au jour 10 pour les 2 autres,
- de 2 patients avec un test sanguin positif (1 patient avait eu à la fois un test lacrymal et sanguin positif). Les taux sanguins étaient faibles et détectables uniquement jusqu'au jour 3.

Les analyses de tolérance sur l'examen de tomographie en cohérence optique n'ont rapporté aucun signal particulier avec :

- une légère baisse de l'épaisseur fovéolaire après l'administration du voretigene neparovec avec en moyenne -21,0 µm dans le groupe intervention et -19,4 µm dans le groupe témoin/intervention à 90 jours par rapport à l'inclusion. Ces résultats étaient variables pour le reste du suivi avec à 2 ans par rapport à l'inclusion : -3,2 µm et -9,1 µm en moyenne respectivement dans les 2 groupes ;
- aucune variation du volume maculaire moyen dans les 2 groupes (+0,1 mm³ dans le groupe intervention et +0,3 mm³ dans le groupe témoin/intervention à 1 an par rapport à l'inclusion).

8.3.2 Données issues du RCP

► Effets indésirables

« Trois effets indésirables non graves de type dépôts rétiens ont été observés chez trois sujets sur 41 (7 %) et ont été considérés comme liés au voretigene neparovec. Ces trois effets consistaient en une apparition transitoire de précipités sous-rétiens asymptomatiques sous le site d'injection rétinienne, 1 à 6 jours après l'injection et qui se sont résorbés sans séquelle.

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'administration ont été signalés chez trois sujets durant le programme clinique. Un sujet sur 41 (2 %) a présenté comme événement grave une augmentation de la pression intraoculaire (à la suite de l'administration d'un stéroïde à libération contrôlée) associée au traitement d'une endophtalmie liée à la procédure d'administration et ayant conduit à une atrophie optique, et un sujet sur 41 (2 %) a présenté comme événement grave un trouble rétinien (perte de la fonction fovéale), évalué comme étant lié à la procédure d'administration. Un sujet sur 41 (2 %) a présenté comme événement grave un décollement de la rétine évalué comme étant lié à la procédure d'administration.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) liés à la procédure d'administration étaient une hyperémie conjonctivale, une cataracte, une augmentation de la pression intraoculaire, une déchirure rétinienne, un dellen, une perforation maculaire, des dépôts sous-rétiens, une inflammation oculaire, une irritation oculaire, une douleur oculaire et une maculopathie (plis à la surface de la macula). »

► Grossesse, allaitement et fertilité

« Sur la base des études non cliniques et des données cliniques issues des essais sur les vecteurs AAV2, et du fait de la voie d'administration sous-rétinienne de Luxturna, la transmission accidentelle de vecteurs AAV dans la lignée germinale est très improbable.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de voretigene neparovec chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3⁴⁵).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de voretigene neparovec pendant la grossesse.

Allaitement

Voretigene neparovec n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. L'excrétion du voretigene neparovec dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. La décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par voretigene neparovec en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

⁴⁵ Du RCP.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur l'effet du médicament sur la fertilité n'est disponible. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans les études animales. »

8.3.3 Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques a été établi. Les risques importants à surveiller et les informations manquantes sont les suivants :

Risques identifiés importants :

- augmentation de la pression intraoculaire
- déchirure de la rétine
- troubles maculaires
- cataracte
- inflammation intraoculaire et/ou infection liées à la procédure
- décollement de la rétine

Risques potentiels importants :

- tumeur
- réponse immune de l'hôte
- transmission à un tiers

Données manquantes :

- efficacité à long terme (> 4 ans)
- utilisation en cours de grossesse et d'allaitement
- utilisation chez l'enfant < 3 ans
- tolérance à long terme (> 9 ans)

08.4 Résumé & discussion

► Résumé

L'efficacité et la tolérance du voretigène neparvovec dans le traitement des patients adultes et des enfants (≥ 3 ans) ayant 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, ont été évaluées dans une étude de phase III ayant comparé le voretigène neparvovec $1,5 \times 10^{12}$ vg à « l'absence de traitement » uniquement chez des patients ayant une amaurose congénitale de Leber résultant de mutations du gène RPE65. Les patients ont été évalués après un suivi d'au moins 1 an (*cut-off* du 16 juillet 2015) puis après un suivi d'au moins 2 ans (*cut-off* du 5 mai 2017). Les patients ont été traités pour les deux yeux de façon séquentielle.

Cette étude randomisée, ouverte, multicentrique a inclus 29 patients, dont 20 étaient traités par voretigène neparvovec et 9 étaient sans traitement, âgés de 15,1 ans en moyenne. A l'inclusion, pratiquement tous les patients avaient un nystagmus (97 %). Aucun patient n'a passé le test de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT) pour une luminosité de 1 Lux (luminosité minimale testée dans l'étude, la luminosité maximale testée étant de 400 Lux). Les pourcentages de réussite les plus élevés ont été obtenus pour 50 Lux (39 %) et 10 Lux (23 %) et 3 patients (10 %) n'ont pas réussi le test à 400 Lux.

La variation moyenne du score MLMT (score de -1 à +6) après au moins 1 an de suivi (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe voretigène neparvovec que dans le groupe non traité : +1,8 point versus +0,2 point soit différence moyenne +1,6 points, $IC_{95\%} = [0,72 ; 2,41]$; $p = 0,001$.

Dans le groupe traité, 13/21 patients (61,9 %) ont été capables de réussir le test avec une luminosité de 1 Lux à 1 an, *versus* aucun patient dans le groupe non traité.

Après un suivi d'au moins 1 an, le voretigène neparvovec a été supérieur à l'absence de traitement sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, c'est-à-dire la variation du

seuil de sensibilité à la lumière plein champ par rapport à l'inclusion et la variation du score MLMT avec le 1^{er} œil opéré par rapport à l'inclusion (+1,9 point versus +0,2 point, soit une différence moyenne de +1,7 point, IC_{95%} = [0,89 ; 2,52] ; p = 0,001). En revanche, aucune différence significative entre les groupes n'a été observée en termes de variation de l'acuité visuelle.

Après un suivi d'au moins 2 ans (max : 4 ans), l'effet observé sur la variation du score MLMT initialement obtenu a été conservé dans le groupe traité. Dans le groupe témoin traité après 1 an de suivi, la variation du score MLMT observée après le 2^{ème} cut-off (suivi d'au moins 2 ans) a été similaire à celle observée dans le groupe traité par vortigene neparavec dès le début de l'étude (+ 2,1 points). Ces analyses non comparatives, non incluses dans la procédure hiérarchisée des tests, doivent être considérées à titre exploratoires.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) au cours du développement clinique ont été principalement liés à la procédure d'administration avec une hyperémie conjonctivale, une cataracte, une augmentation de la pression intra-oculaire, une déchirure rétinienne, un dellen, une perforation maculaire, des dépôts sous-rétiens, une inflammation oculaire, une irritation oculaire, une douleur oculaire et une maculopathie (plis à la surface de la macula).

Les effets indésirables graves ont été liés à la procédure (1 augmentation de la pression intraoculaire suite au traitement d'une endophtalmie liée à la procédure ayant conduit à une atrophie optique, 1 perte de la fonction fovéale, 1 décollement de la rétine).

Les analyses d'immunogénicité ont montré quelques réactions immunitaires à la capside du vecteur viral et à la protéine RPE65. Ces réactions étaient globalement très faibles, transitoires et n'ont eu aucun impact clinique significatif, toutefois, ce risque fait l'objet d'une surveillance dans le plan de gestion des risques.

L'administration du vortigene neparavec doit être évitée en cas de grossesse et doit être évaluée au cas par cas en cas d'allaitement.

► Discussion

LUXTURNA a obtenu une AMM dans tous types de dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65, or seuls les patients diagnostiqués comme ayant une amaurose congénitale de Leber avec mutations bi-alléliques du gène RPE65 ont été inclus.

Chez ces patients, la différence entre les groupes traités par vortigene neparavec et non traités a été de +1,6 point pour le score de mobilité MLMT allant de -1 à +6 points, -1 point correspondant à un succès pour effectuer le parcours avec une luminosité de 400 Lux et + 6 point correspondant à un succès pour effectuer le parcours avec une luminosité de 1 Lux. Près de 2/3 des patients ont réussi le parcours avec une luminosité de 1 Lux alors que tous les patients du groupe sans traitement ont été en échec. Par conséquent, la quantité d'effet observée peut être qualifiée d'importante.

L'intérêt du score MLMT est d'évaluer l'acuité visuelle fonctionnelle des patients sur un parcours comportant des tours et différents types d'obstacles (cf Annexe). Ce test a été élaboré spécifiquement pour l'évaluation de LUXTURNA, en accord avec la FDA, car mieux adapté à des patients dont la perte visuelle est d'abord périphérique puis centrale.

L'amélioration du score a été obtenue dès le 30^{ème} jour et s'est maintenu après au moins 1 an de suivi (temps d'évaluation du critère de jugement principal) et les données de suivi de 2 à 4 ans suggèrent le maintien de l'efficacité jusqu'à ce terme. Toutefois, des données d'efficacité et de tolérance à plus long terme sont nécessaires, notamment pour évaluer le besoin et la possibilité d'un retraitement.

On ne dispose pas de données robustes permettant de conclure sur l'impact de ce médicament sur la qualité de vie des patients.

Les dystrophies rétiennes héréditaires résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65 sont un groupe de maladies avec différents types de mutations (au moins 250 types ont été mis en évidence), les mutations pouvant être homozygotes ou hétérozygotes composites, se traduisant par différents phénotypes avec début précoce à la naissance et rapidement évolutif comme l'amaurose congénitale de Leber ou un début plus tardif chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune

adulte et évoluant de façon progressive (rétinite pigmentaires). Le diagnostic clinique différentiel de ces différentes formes est difficile à réaliser en l'absence de critères précis pour les distinguer. Il est actuellement admis que ces maladies forment un continuum phénotypique de la même maladie et, selon les experts, il semble raisonnable d'extrapoler les résultats de l'étude de phase III à l'ensemble des Drh avec mutations bi-alléliques du gène RPE65.

Les événements indésirables ont été principalement liés à la procédure d'administration avec notamment des risques potentiellement graves d'augmentation de la pression intraoculaire, de déchirure rétinienne, de perforation maculaire, de maculopathie et d'inflammation oculaire, d'endophtalmie (1 cas rapporté au cours de l'étude). Un risque immunogène contre la capside virale et la protéine RPE65 doit être considéré à moyen et long terme bien que les données à court terme soient rassurantes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré les limites en termes de transposabilité des résultats du fait de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme), il est attendu un impact favorable de LUXTURNA sur la vision fonctionnelle des patients atteints de dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65 ayant suffisamment de cellules rétiniennes viables. L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour.

En conséquence, LUXTURNA apporte une réponse au besoin médical identifié.

LUXTURNA est susceptible d'avoir un l'impact sur l'organisation des soins du fait d'une administration à l'hôpital au bloc opératoire dans des conditions d'asepsie contrôlée, du nombre limité de centres autorisés à pratiquer l'injection sous-rétinienne limité (un seul centre actuellement autorisé), de la nécessité de réaliser un test diagnostique génétique (aucun test spécifique n'est disponible à ce jour). Toutefois, cet impact devrait être très faible au vu de la rareté de la maladie.

08.5 Données d'utilisation

Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM à LUXTURNA le 19 octobre 2018 dans le « traitement des patients d'âge ≤ 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 rétiniennes viables et ayant été diagnostiqués dans l'enfance comme atteints d'amaurose congénitale de Leber. »

En date du 15 décembre 2018, un seul centre d'administration (Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts) est habilité à réaliser des administrations de LUXTURNA dans le cadre de son ATU de cohorte. A ce jour, un seul patient a pu être traité et a reçu une injection dans chaque œil.

Le patient traité et exposé était une fille de 10 ans ayant reçu une injection par œil. Ses antécédents médicaux comprenaient une anomalie de la rétine avec rétrécissement vasculaire et un nystagmus pour les deux yeux. L'acuité visuelle à 1 m (échelle ETDRS) a été mesurée avec une valeur de 20/250 pour les deux yeux et un Logmar égal à 1,10 pour l'œil gauche et 1,12 pour l'œil droit. Le test du périmètre cinétique de Goldman⁴⁶ était fiable, la patiente étant capable de voir le stimulus avec un score > 0 ; la somme totale des degrés pour l'œil gauche était de 1560° et de 1305° pour l'œil droit.

Un traitement immunomodulateur a été instauré 3 jours avant l'administration de LUXTURNA et en post-opératoire suite au traitement des 2 yeux.

L'acuité visuelle (ETDRS) s'est améliorée dès le 5^{ème} jour après l'injection de LUXTURNA et a gardé cette évolution favorable jusqu'à 1 mois. Pour le premier œil injecté, le Logmar a été stable

⁴⁶ **Test de périmétrie cinétique Goldmann** : ce test utilise un écran blanc en forme de dôme placé à une distance définie du patient. Chaque œil est testé individuellement par le patient qui indique dès que la lumière provenant de la périphérie vers le centre est détectée dans le champ visuel lorsque le technicien déplace la lumière. Le test peut être effectué en utilisant différentes tailles et différentes intensités de stimuli lumineux. Des degrés totaux plus élevés signifient un champ de vision plus large.

au cours du suivi (autour de 1,10 puis 1,04 à M1) ; il a diminué pour le deuxième œil injecté (1,12 puis 0,80 à M1).

Le test du périmètre cinétique de Goldman est resté fiable au cours du suivi, la patiente étant toujours capable de voir le stimulus avec un score > 0°. Un rééquilibrage pour les 2 yeux a été observé, avec une diminution des sommes totales des degrés pour l'œil gauche passant à 1260°, et à 1209° pour l'œil droit, à M1.

Le test de périmétrie statique de Humphrey⁴⁷ a montré une capacité à voir le stimulus avec un score > 0° après 1 mois de suivi, ce qui n'était pas le cas avant l'injection.

Au cours du suivi, les tests de seuil de sensibilité à la lumière ont varié de -34,28 à -35,79 dB pour le 1^{er} œil traité et de -38,17 à -40,99 dB pour le 2^{ème} œil traité.

La patiente a suivi son traitement immunomodulateur au cours du suivi.

Sur les 6 événements indésirables rapportés pour ce cas, 5 ont été évalués par l'investigateur comme liés à la procédure d'injection sous-rétinienne tandis que pour le dernier, la relation de causalité n'a pas été précisée.

Quatre des événements indésirables étaient inattendus, il s'agit d'une hémorragie conjonctivale (rapportée comme non grave par l'investigateur mais considérée comme grave par le sponsor selon la EMA IME-list), 2 interfaces vitréomaculaires anormales non graves et 1 fatigue non grave.

08.6 Programme d'études

Le programme d'études à venir comporte deux études ayant pour objectif le suivi de la tolérance à long terme :

- Registre prospectif européen, observationnel, multicentrique destiné à collecter des données à long terme sur l'innocuité chez les patients ayant une Drh résultant de mutations du gène *RPE65* ayant été traités avec le voretigène neparvovec.

L'objectif principal de ce registre sera de collecter les EI liés à des risques potentiels importants et à des EI survenus tardivement, notamment :

- le développement ou exacerbation de maladies oncologiques, hématologiques, neurologiques et auto-immunes ;
- les EI évalués comme au moins possiblement liés au voretigène neparvovec et/ou à la procédure d'administration, y compris l'inflammation et l'infection oculaires, l'augmentation de la pression intraoculaire, la déchirure rétinienne, le trouble rétinien, le trou maculaire, la maculopathie et la progression ou la formation de la cataracte ;
- les résultats de la grossesse chez les patients (et les partenaires féminines des patients) qui ont reçu le voretigène neparvovec.

- Etude de suivi à long terme des patients inclus dans les études cliniques évaluant le voretigène neparvovec

Cette étude a été mise en place afin de suivre pendant 15 ans les patients ayant reçu le voretigène neparvovec dans le cadre d'une étude clinique (fin de l'étude prévue en 2030).

Les principaux objectifs de cette étude sont de :

- recueillir des données sur les EI survenus tardivement chez les participants ayant été exposés au voretigène neparvovec dans le cadre du programme clinique ;
- déterminer si ces EI sont liés à la thérapie génique ;
- évaluer les conséquences à long terme de l'administration sous-rétinienne du voretigène neparvovec ;
- déterminer la durée d'expression du transgène administré (*RPE65*) ;
- évaluer la fonction rétinienne / visuelle des patients ayant reçu le voretigène neparvovec.

⁴⁷ **Champ visuel Humphrey** : il est mesuré de la même manière que le test de Goldmann mais utilise un analyseur automatisé.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pouvant prévenir ou restaurer la vision fonctionnelle chez les patients atteints de dystrophie rétinienne héréditaire due à des mutations bi-alléliques du gène RPE65. Aussi, seuls quelques soins de support sont utilisés^{13,48}.

Ainsi, la prise en charge actuelle s'articule autour de mesures hygiéno-diététiques (évitement de toxiques, supplémentation en vitamines anti oxydantes et oméga 3, port de verres filtrants, ...) dans l'espoir de ralentir le processus dégénératif, du suivi et du traitement des complications oculaires (cataracte, œdème maculaire) et du soutien psychologique des patients.

Le palmitate de vitamine A et la lutéine-DHA sont utilisés comme protecteurs anti-oxydants. Leur effet bénéfique est très discuté par la communauté médicale et scientifique et leur prescription chez les femmes en âge de procréer doit être plus particulièrement surveillée¹⁴.

L'acétazolamide par voie orale ou le dorzolamide topique sont utilisés pour réduire l'œdème maculaire cystoïde^{49,50}.

A des stades plus avancés de la maladie, des aides à la basse-vision sont utiles pour maximiser l'acuité visuelle résiduelle. Au-delà des méthodes palliatives disponibles (cane blanche, utilisation de chiens guides), trois dispositifs médicaux (les prothèses épitréiniennes ARGUS II57 et IRIS II58 et l'implant sous rétinien RETINA IMPLANT ALPHA AMS59) font l'objet d'une prise en charge dérogatoire en France pour les patients ayant une dégénérescence rétinienne à un stade évolué. Le mécanisme d'action de ces dispositifs s'appuie sur la mémoire visuelle des patients. Or, les patients atteints de Drh résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65 n'ayant souvent jamais eu de vision correcte, ils ne disposent pas de mémoire visuelle, ce qui rend ces dispositifs très peu efficaces chez ces patients. En outre, ils ne peuvent être utilisés en cas de nystagmus, symptôme caractéristique des dystrophies rétiniennes héréditaires. Ces dispositifs n'ont pas d'évaluations positives par la CNEDiMTS à l'heure actuelle, pour ceux évalués.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

LUXTURNA est un traitement de 1^{ère} intention chez les adultes et les enfants ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques (homozygotes et hétérozygotes composites) confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables.

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

⁴⁸ Société Française d'Ophtalmologie. Rapport 2018. Partie II – Rétine et vitrée. Chapitre 12 - Dystrophies rétiniennes et choroïdiennes héréditaires et Chapitre 13 - Dégénérescences rétiniennes associées à des pathologies systémiques. 2018.

⁴⁹ Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1989;107:1445-52.

⁵⁰ Fishman GA, Apushkin MA. Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 2007;91:743-5.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les dystrophies rétiniennes héréditaires résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65 sont des maladies rares, fortement invalidantes, débutant précocement chez l'enfant ou le jeune adulte et qui conduisent à la cécité légale. On distingue des formes sévères (telle que l'amaurose congénitale de Leber) débutant très précocement dès la naissance avec une perte d'acuité visuelle comprise entre 1/10 et l'absence totale de perception lumineuse associée à un nystagmus et une errance du regard et des formes lentement progressives débutant souvent à l'adolescence ou plus tôt, évoluant vers une perte du champ visuel, d'abord périphérique puis centrale, et enfin une cécité.

► LUXTURNA est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention chez les adultes et les enfants ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques (homozygotes et hétérozygotes composites) confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie évoluant systématiquement vers la cécité, son début étant soit précoce après la naissance (formes sévères évoluant rapidement), soit plus tardif dans l'enfance et l'adolescence avec une progression plus lente de la maladie,
- de sa grande rareté,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse au besoin identifié en termes d'amélioration de l'acuité visuelle fonctionnelle évaluée à l'aide d'un test de mobilité en ambiance variable (MLMT) par rapport à l'absence de traitement mais des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme,
- de l'absence de démonstration robuste de l'efficacité du voretigène néparvovec sur la qualité de vie,
- de l'impact sur l'organisation des soins du fait de son administration à l'hôpital au bloc opératoire en conditions d'asepsie contrôlée, d'une hospitalisation de 24 h, d'un suivi régulier des patients à court et long terme, du nombre limité de centres habilités à pratiquer les injections sous-rétiniennes (un seul centre à ce jour), de la nécessité d'effectuer un diagnostic par test génétique, quoique cet impact soit globalement très faible en raison de la rareté de la maladie,

LUXTURNA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LUXTURNA 5×10^{12} génomes de vecteur/ml, solution à diluer, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « 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 rétiniennes viables » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la qualité de la démonstration de l'efficacité de LUXTURNA dans une étude de phase III versus l'absence de traitement, randomisée, multicentrique, et malgré le caractère ouvert de l'étude,
 - la pertinence du critère de jugement principal évaluant la vision fonctionnelle des patients par un test de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT) et la pertinence clinique de l'effet observé après 1 an de suivi par rapport à l'absence de traitement,
 - le besoin médical non couvert dans une maladie invalidante et évoluant vers la cécité,
 - l'absence de démonstration robuste d'un effet de LUXTURNA sur la qualité de vie,
- la Commission considère que LUXTURNA 5×10^{12} génomes de vecteur/ml, solution à diluer injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (**ASMR II**) dans la prise en charge des patients adultes et pédiatriques ayant 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.

010.3 Population cible

La population cible de LUXTURNA correspond au nombre de patients adultes et 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 rétiennes viables.

Il s'agit de dystrophies rétiennes non-syndromiques, récessives, qui étaient auparavant diagnostiquées comme étant des rétinites pigmentaires ou une maladie congénitale de Leber à mutations bi-alléliques du gène RPE65. C'est sous ces termes qu'on les retrouve dans la littérature.

► Rétinites pigmentaires

D'après l'Encyclopédie d'Orphanet publiée en 2016, la prévalence des rétinites pigmentaires serait de 1/5000 à 1/3000¹⁴, ce qui, rapporté à la population française (INSEE janvier 2019), représenterait une population de 13 400 à 22 330 patients.

Dans l'étude rétrospective de Hamel (2014)²² sur une période de 21 ans dans le centre de référence des maladies sensorielles génétiques du CHU de Montpellier et portant sur 1957 cas de Drh avérées par test génétique (107 gènes recherchés), les formes non-syndromiques représentent 80 % des rétinoopathies pigmentaires. En appliquant ce pourcentage à la population des rétinites pigmentaires, on obtient une population de 10 720 à 17 864 patients ayant une rétinite pigmentaire non-syndromique.

D'après la revue de la littérature de Tsang *et al.* publiée en 2018, les formes récessives de rétinites pigmentaires sont estimées entre 15 et 20 % soit une population de 1 608 à 3 577 patients atteinte de rétinite pigmentaire non syndromique récessive⁵¹.

Parmi les patients ayant une rétinite pigmentaire récessive, il est estimé que la maladie résulterait d'une mutation bi-allélique du gène *RPE65* dans 2 à 5 % des cas²², soit environ 32 à 179 patients.

► Amaurose congénitale de Leber

La prévalence de l'ACL a été estimée à 1,8/100 000 habitants^{12,13}, ce qui, rapporté à la population française (INSEE janvier 2019), représenterait une population de 1 200 patients.

D'après les données de la littérature, il est estimé que la maladie résulterait d'une mutation bi-allélique du gène RPE65 dans environ 2,5 à 11 % des cas^{15,16,17,18,19,20,21}, soit 30 à 132 patients.

⁵¹ Tsang SH, Sharma T. Retinitis Pigmentosa (Non-syndromic). Adv Exp Med Biol. 2018;1085:125-130.

► Conclusion

La population cible de LUXTURNA dans la prise en charge des patients adultes et pédiatriques ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 peut être estimée entre 62 et 311 patients. Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la proportion des patients ayant un nombre de cellules viables suffisant. Selon avis d'experts, elle serait d'environ 55 %, soit une population cible de **34 à 171 patients**.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

► Demande de données

La Commission souhaite la mise en place d'un suivi des patients traités par LUXTURNA permettant le recueil des données suivantes :

- caractéristiques des patients inclus (âge, symptômes cliniques, comorbidités, antécédents de traitements) ;
- conditions de mise sous traitement notamment la détermination du nombre de cellules rétinienne viables suffisant : test génétique, examens d'imagerie, électrorétinogramme et examens psychophysiques (acuité visuelle, champ visuel, sensibilité à la lumière, pupillométrie, test de mobilité...) ;
- conditions d'utilisation : nombre d'injections, délai entre le traitement des deux yeux, co-traitements ;
- impact du traitement à court et long terme sur la fonction visuelle évaluée par le test de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT) ;
- tolérance à court et long terme, notamment les événements indésirables liés à la procédure d'injection, au risque immunogène et les effets systémiques.

Dans le cas où les études prévues (registre européen et suivi à long terme des patients traités par LUXTURNA au cours des études cliniques) ne permettraient pas de répondre à ces questions, une étude spécifique devra être mise en place.

► Autres demandes

La Commission souhaite réévaluer LUXTURNA dans 5 ans sur la base des données qui seront disponibles comprenant les données du registre européen, les données de suivi à long terme des patients traités par LUXTURNA au cours des études cliniques, les données de l'étude demandée par la Commission si les études déjà programmées ne sont pas susceptibles de répondre à l'ensemble des questions de la Commission et les données des patients traités dans le cadre du remboursement dérogatoire.

Test de mobilité MLMT (« Multi-Luminance Mobility Test »)

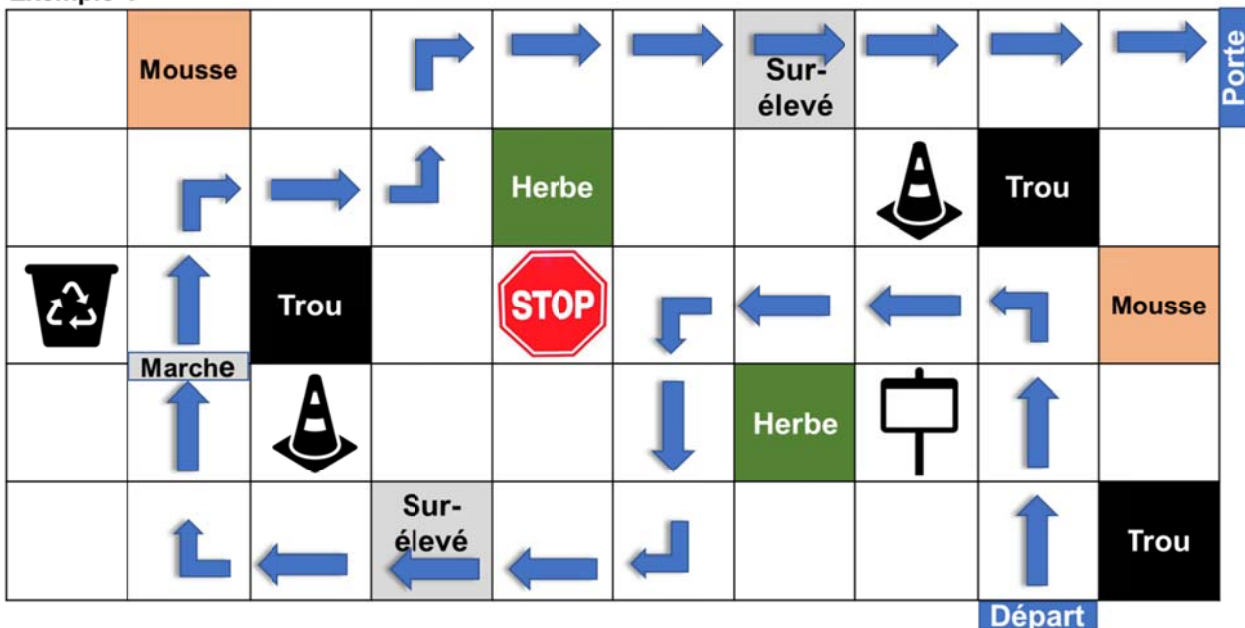
Le critère d'évaluation principal de l'étude de phase III 301 mesurait la variation moyenne à 1 an par rapport à l'inclusion du score du test de mobilité (MLMT) en vision binoculaire.

Ce test de mobilité a été développé en coopération avec la FDA spécifiquement pour évaluer l'efficacité du voretigène néparvovec, les mesures de mobilité traditionnelles ne traitant pas les effets de l'éclairage sur la vitesse et la précision de la navigation de manière standardisée et quantitative. Le MLMT a ainsi été conçu pour mesurer les variations de la vision fonctionnelle, et plus spécifiquement la capacité d'un sujet à s'orienter précisément dans l'espace et à un rythme raisonnable à différents niveaux d'ambiance lumineuse. Cette capacité dépend de l'acuité visuelle du sujet, de son champ visuel et de sa sensibilité à la lumière, toutes étant des composantes de la fonction visuelle affectées par la maladie rétinienne associée aux mutations bi-alléliques du gène RPE65.

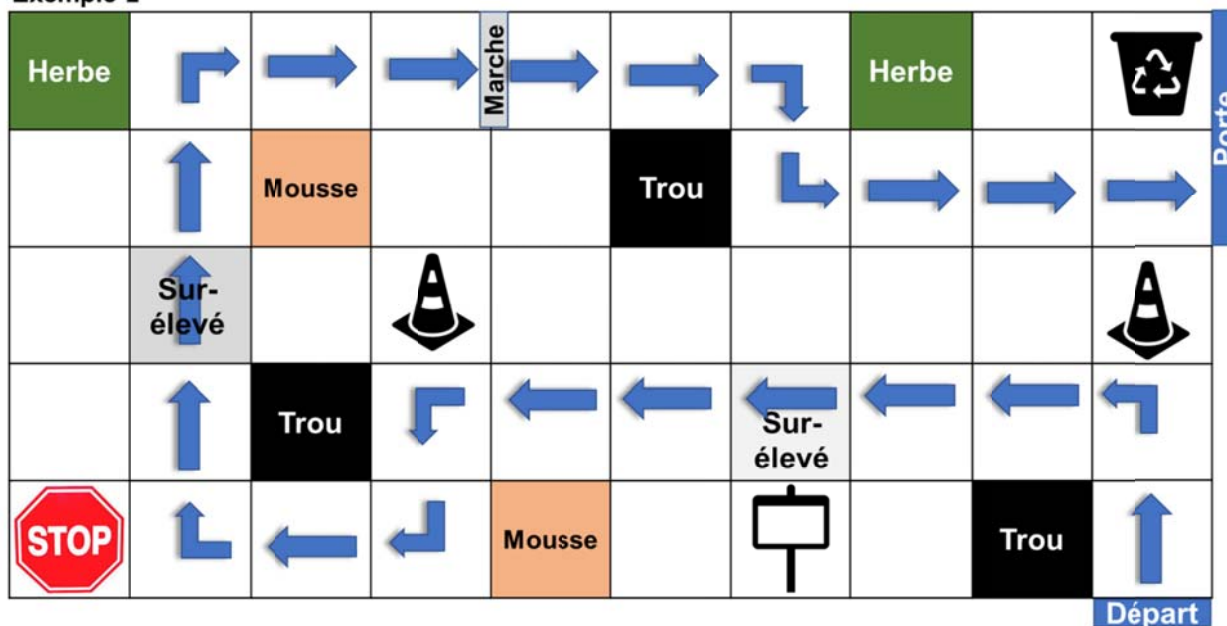
Le MLMT se compose de 12 parcours différents de 2 m x 3,7 m, chacun entouré d'une bordure de 30 cm de haut (Voir exemples en Figure 1). Le chemin à parcourir est indiqué par des flèches noires aux dimensions conformes à une acuité visuelle de 20/200 à deux mètres selon le lettrage de Snellen. Chaque parcours est standardisé en nombre de tours, nombre et type d'obstacles (2 marches de 5 cm de haut avec une flèche, 2 carrés d'herbe, 2 carreaux de carrelage noir représentant un trou, 2 carrés de mousse de 11,5 cm de haut, 2 cônes en polystyrène, un panneau « Stop » de 1 à 1,8 mètres de haut, un obstacle de 23 cm de haut à enjamber, un obstacle élevé de 69 cm de haut et une corbeille de 33 cm de haut).

Figure 1 : Exemples de parcours parmi les 12 proposés pour le MLMT

Exemple 1



Exemple 2



Dans l'étude de phase III 301, le MLMT utilisait sept ambiances lumineuses variables allant de 400 à 1 Lux (par exemple, d'un bureau très éclairé à une nuit d'été sans lune), vérifiées avec des posemètres étalonnés à cinq positions différentes du parcours.

Dans un premier temps, le niveau de lumière le plus bas auquel le sujet pouvait terminer le parcours a été estimé par un testeur, sur un parcours à la disposition différente de celle des 12 parcours utilisés pour les tests réels. Puis au moins un niveau de luminosité inférieur à celui-ci était testé, ainsi qu'un ou deux niveaux de luminosité plus élevés, donnant jusqu'à quatre niveaux de lumière testés et permettant de déterminer un niveau de « réussite » et un niveau d'« échec » pour chaque œil. A chaque visite à laquelle a été réalisé le MLMT, le test a été réalisé par un même sujet un maximum de 12 fois, avec un parcours différent pour chacun des quatre niveaux de lumière définis précédemment avec un œil caché, puis l'autre (de façon randomisée) puis en utilisant les deux yeux.

Tous les sujets étaient adaptés à l'obscurité pendant 40 minutes avant le test. Les parcours ont été réalisés en allant des niveaux de lumière les plus bas aux plus élevés après l'adaptation à l'obscurité. Une fois le 1er parcours terminé, une nouvelle configuration de parcours était introduite et le sujet tentait à nouveau le parcours avec l'œil opposé caché.

Si le sujet sortait du trajet et ne se corrigeait pas après deux pas ou si le sujet risquait de se blesser, le testeur ramenait celui-ci sur le parcours. Les testeurs ne fournissaient aucun autre indice verbal ou physique.

Le test réalisé par chaque sujet était enregistré (sous forme de vidéos) et examiné par des évaluateurs indépendants formés afin de « noter » les sujets en termes de « réussite » ou d'« échec » sur la base de la précision et du temps de réalisation du parcours. L'insu était maintenu pour les évaluateurs qui ne connaissaient pas le groupe de traitement des patients. De plus, l'ordre de passage des vidéos était randomisé de façon à ce que la chronologie des tests ne puisse pas être reconstituée.

Deux évaluateurs examinaient chaque vidéo de manière indépendante et déterminaient le nombre de collisions et le temps nécessaire pour réaliser le parcours, le nombre de fois où le sujet est sorti du parcours, le nombre de carreaux avec une flèche ignorés et le nombre de fois où le sujet a été redirigé. Le nombre de collisions avec des obstacles et d'autres erreurs ont été utilisés pour attribuer des pénalités à la fois pour la vitesse et la précision. Le score de précision a été calculé en divisant le nombre de pénalités de précision par le nombre total d'obstacles. Les sujets devaient atteindre un score de précision $\leq 0,25$ pour réussir, correspondant à un maximum de trois erreurs. Le score de temps a été déterminé en combinant le temps en secondes nécessaire pour

terminer le parcours avec les pénalités de temps attribuées comme suit : 15 secondes pour chaque sortie de parcours, 15 secondes pour chaque carreau avec une flèche contournée et 30 secondes à chaque fois que le sujet a été redirigé. Les sujets devaient atteindre un score de temps < 180 secondes pour réussir. Afin qu'un parcours soit considéré comme « réussi », les sujets devaient avoir atteint l'objectif à la fois sur les critères de précision et de temps.

Afin de quantifier la performance d'un même sujet au cours du temps, un algorithme de conversion de score du MLMT a été développé, dans lequel chaque niveau de lumière évalué au cours de l'étude s'est vu attribuer un score (Tableau). La variation de score du MLMT a été déterminée comme la différence entre le score pour le niveau de lumière le plus bas réussi à la visite de référence 1 ou 2 et celui pour le niveau le plus bas réussi à la visite évaluée. Un score de variation positif reflète une amélioration de la réussite du MLMT et un score de 6 reflète la note maximale possible du MLMT, soit une réussite du test à 1 Lux.

Tableau 1 : Scores pour le MLMT

Lux	1	4	10	50	100 et 150	200 et 250	400	> 400*
Score	6	5	4	3	2	1	0	-1

* N'a pas réussi le test à 400 Lux

Le test a été évalué au cours d'une étude prospective (Étude MTVS, « Mobility Testing Validation Study »)⁵² réalisée chez 60 personnes âgés de 4 à 39 ans (dont 29 avec une vision normale et 31 avec une déficience visuelle liée à une Drh) afin d'évaluer le contenu et la validité conceptuelle du MLMT comme critère principal d'efficacité de l'étude pivot 301.

Au cours de cette étude, le MLMT a permis de distinguer les sujets ayant une vision normale des sujets ayant une déficience visuelle liée à une Drh en fonction du temps et de la précision avec laquelle ils ont terminé le test. Pour les sujets ayant une déficience visuelle, le MLMT distinguait les moins performants des plus performants.

⁵² Chung DC, McCague S, Yu ZF et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. Clin Exp Ophthalmol 2018;46:247-259.