

**INDICATION AMM**

- **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.**

<b>AMM européenne</b>	■ 28/11/2019
<b>Avis HAS/CT</b>	■ 03/04/2019 ; <a href="#">19/07/2023</a> (modification RCP) ; <a href="#">27/09/2024</a> (réévaluation)
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ <a href="#">06/08/2021</a>
<b>Liste en sus</b>	■ <a href="#">06/08/2021</a>

**SMR important, ASMR II (importante)**

Place dans la stratégie thérapeutique : 1<sup>ère</sup> 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.

**Pertinence scientifique**

► Etude [AAV2-hRPE65v2-301](#) ([Russel et al](#)) de phase III, randomisée (n=29), ouverte, multicentrique, comparant Luxturna (n=20) à « l'absence de traitement » (n=9) chez des enfants ≥ 3 ans et des adultes ayant une amaurose congénitale de Leber résultant de mutations du gène RPE65 (traitement des 2 yeux de façon séquentielle). Le critère de jugement principal était la variation du score du test de performance de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT, *Multi-Luminance Mobility Test*) en vision binoculaire à 1 an par rapport à l'inclusion (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). La variation moyenne du score de mobilité en ambiance lumineuse variable MLMT (score de -1 à +6) après au moins 1 an de suivi (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe Luxturna que dans le groupe non traité : +1,8 point versus +0,2 point soit différence moyenne +1,6 points, IC95% = [0,72 ; 2,41] ; p = 0,001.

► Etude 301 : étude de phase III 301, randomisée, ouverte, multicentrique, internationale ayant comparé LUXTURNA à l'absence de traitement chez des patients ayant une amaurose congénitale de Leber résultant de mutations du gène RPE65 (inclusion de 29 patients dont 20 traités par LUXTURNA dans les 2 yeux et 9 patients pris en charge de façon standard). Après la période randomisée d'un an ayant démontré une amélioration substantielle de la fonction visuelle à l'aide du test de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT), les patients sont entrés dans une phase de suivi annuelle supplémentaire de 10 ans. Les données fournies pour la réévaluation correspondent au cut-off du 27/10/2022, soit un suivi de 9 ans pour les patients randomisés dans le groupe LUXTURNA soit 8 ans pour les patients du groupe non traités qui ont reçu LUXTURNA après un an de suivi au moment de leur entrée dans la période de suivi à long terme. Les résultats ne sont exploitables que jusqu'à 6 ans de suivi, compte tenu du faible nombre de données disponibles pour les années suivantes. Chez les patients initialement traités par LUXTURNA, les réponses cliniques sur le test MLMT et la variation du seuil de sensibilité à la lumière plein champ (FST) sont restés stables au cours du temps. Chez les patients ayant reçu LUXTURNA après un an de suivi, les réponses cliniques ont rejoint celles des patients du groupe LUXTURNA initial. Il n'a pas été observé de modifications de paramètres anatomiques de la rétine observés à l'OCT.

► Etude PASS PERCEIVE (étude de sécurité CLTW888A12401) : multicentrique, observationnelle évaluant des données de suivi recueillies dans le cadre du registre européen. Les patients inclus (n = 37) sont suivis pendant 5 ans après l'administration de LUXTURNA. L'évaluation de l'efficacité est un objectif secondaire. Les centres français et internationaux n'étant pas équipés de plateformes de test de mobilité en ambiance lumineuse variable, aucune donnée n'est disponible pour ce test. L'analyse intermédiaire la plus récente (3<sup>e</sup> analyse) dans la population globale (population FAS), a été réalisée sur la base des données au cut-off du 31/08/2022 (1<sup>er</sup> patient inclus le 18/12/2019). A cette date, la majorité des patients traités ont bénéficié d'un suivi supérieur ou égal à un an (128 ; 64,6 %) et la durée maximale du suivi a été de 3,4 ans. Les résultats sur le seuil de sensibilité à la lumière blanche plein champ (FST) montrent un abaissement du seuil de sensibilité

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale  
**Voretigene neparvovec**  
Nom commercial  
**LUXTURNA®**

OMEDIT IDF 2024

Version : 2

Création : Août 2021  
Révision : Septembre 2024

avec un maintien de la réponse clinique au cours du temps avec toutefois, une diminution sur les années 2 et 3 (-19,653 dB à 6 mois, -18,405 dB à 1 an -13,37 dB à 2 ans et -14,73 dB à 3 ans. Une analyse supplémentaire a été réalisée sur la population française au cut-off du 31/08/2023 (soit une année de suivi supplémentaire). La moyenne d'âge des patients français traités était inférieure à celle de l'ensemble des patients du registre européens (13,5 ans versus 22,9 ans). Une augmentation de la sensibilité à la lumière blanche plein champ a été observée dès le premier mois avec un changement moyen de  $-2 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  par rapport à l'inclusion. Le gain de sensibilité le plus élevé, environ  $-4 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  par rapport à l'inclusion, a été observé au cours de l'année 1. L'augmentation de sensibilité est ensuite restée stable de la deuxième à la quatrième année. Parmi les 37 patients français, 13 patients (35 %) ont eu des événements rapportés comme étant une ACR dans au moins un œil traité. Les résultats suggèrent que cet événement indésirable n'a pas eu d'impact sur le seuil de sensibilité en lumière blanche plein champ.

### Références bibliographiques :

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.