



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 JANVIER 2022

idébénone

RAXONE 150 mg, comprimés pelliculés

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

Le Service médical rendu est désormais modéré (auparavant il était insuffisant) dans cette indication.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

D'après le consensus international de 2017 composé d'experts d'Europe et d'Amérique du Nord, la prise en charge de la NOHL comprend le conseil génétique, l'information du patient sur les facteurs de risque liés au mode de vie potentiellement évitables (fumer, boire, facteurs environnementaux toxiques) et pour les cas subaigus et dynamiques, l'utilisation de l'idébénone à la dose actuellement approuvée de 900 mg par jour. Selon le consensus international, le traitement par idébénone doit être interrompu chez les patients non-répondeurs et n'est actuellement pas recommandé chez les patients en phase chronique de la maladie.

La Commission de la Transparence avait rendu un avis défavorable au remboursement de RAXONE (idébénone), dans la prise en charge de la NOHL, lors de l'examen initial de ce médicament en raison des résultats négatifs de l'étude de phase II RHODOS *versus* placebo. Il a été, toutefois, mis à disposition dans le cadre d'une ATU de cohorte qui a pris fin en juin 2021.

En pratique, des médicaments (glutathion, vitamine E ou co-enzyme Q10) sont utilisés en raison d'un mécanisme d'action (médicaments antioxydants) laissant supposer un intérêt dans cette maladie, toutefois, leur efficacité n'a pas été démontrée et ils ne sont pas recommandés.

Récemment, LUMEVOQ (lenadogene nolparvovec), médicament de thérapie génique, a été mis à disposition par le biais d'une ATU nominative en 2019 puis d'une ATU de cohorte en juillet 2021. Son utilisation est limitée aux patients ayant une perte de vision due à la NOHL du fait d'une mutation confirmée G11778A du gène mitochondrial ND4, principale mutation observée dans la NOHL.

En plus des mesures hygiéno-diététiques, la prise en charge comporte une rééducation de la basse vision.

Place du médicament

RAXONE (idébénone) est un traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

| | |
|--|--|
| Motif de l'examen | Réévaluation à la demande de la Commission de la transparence (dans son avis initial du 16 mars 2016 ayant conclu à un défavorable à l'inscription). |
| Indication concernée | « RAXONE est indiqué dans le traitement des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). » |
| SMR | MODERE |
| ASMR | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité de l'idébénone par rapport à l'absence de traitement, dans l'étude de phase IV LEROS comparative versus cohorte historique, en termes de bénéfice cliniquement pertinent (défini par une récupération cliniquement pertinente ou une stabilisation cliniquement pertinente) de l'acuité visuelle chez des patients adultes et adolescents atteints de NOHL ayant des symptômes depuis moins d'un an (critère de jugement principal : 42,3 % des yeux versus 20,7 %, p = 0,0020) ; - du besoin médical non couvert dans une maladie rare et invalidante évoluant vers la cécité, <p>Mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du caractère non optimal de cette démonstration du fait de la méthodologie (non randomisée, ouverte, versus cohorte historique) ; - de l'absence de donnée disponible sur le champ visuel, impacté également dans cette maladie ; - d'un profil de tolérance principalement marqué par une rhinopharyngite (fréquence $\geq 1/10$) et des troubles gastro-intestinaux (diarrhée : fréquence $\geq 1/10$) mais comportant un risque hépatique (augmentation des enzymes hépatiques et hépatite : risque important potentiel mentionné dans le PGR et de fréquence indéterminée selon le RCP) ; <p>la Commission considère que RAXONE 150 mg (idébénone), comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des troubles de la vision de l'adulte et de l'adolescent atteints de neuropathie optique de Leber (NOHL).</p> |
| ISP | RAXONE (idébénone) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | RAXONE (idébénone) est un traitement de première intention chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). |
| Population cible | 100 à 150 patients. |

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation de RAXONE (idébénone), comprimé pelliculé, dans le traitement des troubles de la vision chez les adultes atteints de neuropathie optique de Leber (NOHL) dans le cadre d'une demande d'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

L'idébénone est une benzoquinone à chaîne courte analogue de synthèse du coenzyme Q10, puissant antioxydant, qui atténue la dysfonction des cellules ganglionnaires de la rétine grâce à son activité de transporteur d'électrons sur le complexe III de la chaîne de transport mitochondriale, court-circuitant ainsi le complexe I déficient et permettant la production d'énergie cellulaire dans les cellules atteintes.

RAXONE (idébénone) est le seul médicament ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. RAXONE a le statut de médicament orphelin (octroyé le 15/01/2007).

La spécialité RAXONE (idébénone), comprimé, a fait l'objet en 2016 d'un premier examen par la Commission de la Transparence dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans la prise en charge des patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

Pour rappel, RAXONE avait fait l'objet d'une 1^{ère} demande d'AMM dans la NOHL sur la base des résultats de l'étude de phase II RHODOS versus placebo, qui a évalué l'efficacité de l'idébénone 900 mg/jour administré par voie orale durant 6 mois chez 85 patients. Le CHMP avait estimé que le bénéfice observé n'était pas significatif et avait rendu un avis négatif à l'octroi d'une AMM le 17 janvier 2013. Faisant suite à ce refus, le laboratoire avait retiré sa demande d'AMM afin de compléter les résultats, notamment par des données issues d'un programme de mise à disposition du médicament en Europe, Australie et Nouvelle-Zélande. Sur la base de ces nouvelles données, une **AMM sous circonstances exceptionnelles** a été octroyée le 8 septembre 2015. Celle-ci a été renouvelée le 6 août 2020.

Malgré un besoin thérapeutique important, compte tenu de l'absence de données cliniques méthodologiquement recevables et démonstratives, la Commission avait donné un avis défavorable au remboursement dans cette indication et avait souhaité réévaluer ce médicament dès que des résultats positifs seraient disponibles, notamment les résultats de l'étude interventionnelle demandée dans le cadre de l'AMM (étude LEROS) (avis du 16 mars 2016).

En réponse à la demande de la Commission, le laboratoire a soumis un dossier de réévaluation de RAXONE (idébénone) comportant des nouvelles données, parmi lesquelles les études demandées dans le cadre de l'AMM (étude LEROS, cohorte historique, étude PAROS, et les données finales issues d'un programme de mise à disposition de RAXONE (idébénone) par le laboratoire en Europe, Australie et Nouvelle-Zélande).

A noter que RAXONE (idébénone) a bénéficié en 2014 d'une ATU nominative et d'une ATU de cohorte dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : « RAXONE est indiqué dans le traitement des patients âgés de plus de 14 ans présentant un épisode de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) **dont les symptômes ont débuté depuis moins d'un an** ».

Le 1^{er} novembre 2015, une prise en charge dans le cadre du dispositif « post-ATU » a été mise en place pour pérenniser l'ATU de cohorte et l'ATU nominative. Ce dispositif a pris fin le 30 juin 2021.

03 INDICATION

« RAXONE est indiqué dans le traitement des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) ».

04 POSOLOGIE

« Le traitement par ce médicament doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la NOHL.

Posologie

La dose recommandée est de 900 mg/jour d'idébénone (300 mg, 3 fois par jour).

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant le traitement continu par l'idébénone au-delà de 6 mois.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique spécifique n'est nécessaire pour le traitement de la NOHL chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique ou rénale

Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale n'ont pas été étudiés. La prudence est recommandée pour le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de RAXONE chez les patients atteints de NOHL âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de RAXONE doivent être avalés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent être ni cassés ni mâchés. RAXONE doit être administré avec de la nourriture parce que les aliments augmentent la biodisponibilité de l'idébénone. »

05 BESOIN MEDICAL

La neuropathie optique de Leber (NOHL) est une maladie rare héréditaire qui est associée à un dysfonctionnement du nerf optique avec une baisse brutale ou rapidement progressive, habituellement unilatérale, mais rapidement bilatérale, de l'acuité visuelle. Les formes unilatérales strictes sont très rares.

Le délai médian de survenue de la perte d'acuité visuelle maximale semble être de 3 mois après les premiers symptômes¹. La baisse de la vision centrale est en lien avec un scotome centrocaecal alors que la périphérie du champ visuel est le plus souvent préservée². La vision des couleurs est perturbée. L'examen de fond d'œil peut être normal en phase aiguë, mais révèle souvent des télangiectasies autour du disque optique qui apparaît surélevé (pseudo-œdème du disque optique), une hyperhémie du disque optique et des tortuosités vasculaires. Une IRM cérébrale et des voies

¹ Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the G11778A mutation. Am J Ophthalmol. 1991;111:750-62

² Milea D. et Verry C. Neuropathies optiques héréditaires, Revue neurologique 2012 ; 168 : 706-9

optiques permet d'éliminer les autres causes de neuropathie optique aiguë et subaiguë, notamment les causes compressives et inflammatoires.

La première année de la maladie peut être subdivisée, selon le temps écoulé depuis l'apparition de la maladie et des examens cliniques, en une phase subaiguë de moins de 6 mois et une phase dynamique de 6 à 12 mois. La phase chronique apparaît après 12 mois³.

La baisse de l'acuité visuelle est en général définitive, mais des améliorations spontanées ont été rapportées, y compris plusieurs années après les symptômes et l'évolution vers la cécité reste rare⁴. Bien que la perte visuelle soit habituellement isolée, des troubles du rythme cardiaque et des anomalies neurologiques, incluant neuropathies périphériques, myopathies, ataxie, surdité ont été décrites².

La maladie est liée à des mutations de l'ADN mitochondrial, ce qui explique que la NOHL soit une maladie de transmission maternelle. Toutes les personnes porteuses d'une mutation de l'ADN mitochondrial ne développent pas la maladie². Certains facteurs, comme l'alcool ou le tabac pourrait contribuer à la déclencher⁴.

Trois mutations (G11778A, G3460A, T14484C) sont présentes chez plus de 90 % des patients symptomatiques. La mutation la plus fréquente est la mutation G11778A (entre 50 et 75 % des patients NOHL) suivie par la mutation T14484C (entre 10 et 30 % des patients) et la mutation G3460A (5 à 30 % des patients)^{5,6,7}. La mutation G11778A la plus fréquente est celle qui a le plus mauvais pronostic. La mutation T14484C s'accompagne d'une récupération spontanée d'une partie de la vision dans 30 % des cas⁸.

Bien qu'elle puisse toucher les 2 sexes, la NOHL touche principalement des hommes jeunes, entre 18 et 35 ans (Orphanet). La maladie peut néanmoins survenir plus tôt ou plus tard ; les extrêmes vont de 4 à 87 ans. La prévalence de la NOHL serait d'environ 1/50 000 à 1/39 000^{4,7,8,9}.

D'après le consensus international de 2017³ composé d'experts d'Europe et d'Amérique du Nord, la prise en charge de la NOHL comprend le conseil génétique, l'information du patient sur les facteurs de risque liés au mode de vie potentiellement évitables (fumer, boire, facteurs environnementaux toxiques) et, pour les cas subaigus et dynamiques, l'utilisation de l'idébénone à la dose actuellement approuvée de 900 mg par jour. Selon le consensus international, le traitement par idébénone doit être interrompu chez les patients non-répondeurs et n'est actuellement pas recommandé chez les patients en phase chronique de la maladie.

En pratique, des médicaments (glutathion, vitamine E ou co-enzyme Q1010) sont utilisés en raison d'un mécanisme d'action (médicaments antioxydants) laissant supposer un intérêt dans cette maladie, toutefois, leur efficacité n'a pas été démontrée et ils ne sont pas recommandés dans le consensus international³.

³ Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, Kawasaki A, Klopstock T, Lagrèze WA, La Morgia C, Newman NJ, Orssaud C, Pott JWR, Sadun AA, van Everdingen J, Vignal-Clermont C, Votruba M, Yu-Wai-Man P, Barboni P. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2017 Dec;37(4):371-381

⁴ La neuropathie optique héréditaire de Leber. Orphanet, octobre 2009, <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/NeuropathieOptiqueLeber-FRfrPub167v01.pdf>

⁵ Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, et al. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*. 1995;118:319-37

⁶ Riordan-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: the clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995;32:81-7

⁷ Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22:461-5

⁸ ANSM, Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, Compte-rendu de la réunion du 7 novembre 2013

⁹ Meyerson C, Van Stavern G et McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1165-76

Jusqu'à présent, RAXONE (idébénone) était le seul médicament recommandé par une société savante disposant d'une AMM dans la NOHL et pris en charge dans le cadre du dispositif post-ATU. Ce dispositif a pris fin le 30 juin 2021.

Récemment, LUMEVOQ (lenadogene nolparvec), médicament de thérapie génique, a été mis à disposition par le biais d'une ATU nominative en 2019 puis d'une ATU de cohorte en juillet 2021. Son utilisation est limitée aux patients ayant une perte de vision due à la NOHL du fait d'une mutation confirmée G11778A du gène mitochondrial ND4, principale mutation observée dans la NOHL.

En plus des mesures hygiéno-diététiques, la prise en charge comporte une rééducation de la basse vision.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par un seul médicament, disponible dans le cadre d'une ATU [LUMEVOQ, (lenadogene nolparvec), médicament de thérapie génique]. Par conséquent, il persiste un besoin à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge de la NOHL.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de RAXONE (idébénone) sont définis par les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les adolescents et les adultes dans le traitement de la NOHL.

06.1 Médicaments

Deux spécialités à base d'idébénone (MNESIS et AMIZAL) bénéficient d'ATU nominatives dans des indications différentes de RAXONE (idébénone). Elles ne peuvent donc pas être retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

LUMEVOQ (lenadogene nolparvec, laboratoire GENSIGHT) est un médicament de thérapie génique qui a été mis à disposition par le biais d'une ATU nominative en 2019 puis d'une ATU de cohorte en juillet 2021. Son utilisation est limitée aux patients ayant une perte de vision due à la NOHL du fait d'une mutation confirmée G11778A du gène mitochondrial ND4, principale mutation observée dans la NOHL. Par conséquent, il peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de RAXONE (idébénone). Il convient de noter que ce médicament est en cours d'évaluation à l'EMA et qu'à ce jour, il n'a fait l'objet d'aucune évaluation par la commission de la Transparence et on ne dispose d'aucune donnée dans le dossier fourni.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les mesures hygiéno-diététiques et la rééducation de la basse vision représentent la prise en charge habituelle de tous patients atteints de NOHL. Le traitement médicamenteux vient en complément de cette prise en charge.

► Conclusion

Il n'existe pas de CCP ayant l'AMM. A noter que LUMEVOQ (lenadogene nolparvec) actuellement en ATU peut être considéré comme comparateur cliniquement, toutefois, son utilisation ne recouvre pas entièrement l'indication de RAXONE (idébénone) et la Commission ne dispose, à ce jour, d'aucune donnée sur ce médicament.

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge en Europe

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|--------------------|---|---|
| | Oui / Non / En cours | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | En cours | - |
| Allemagne | Oui | - |
| Pays-Bas | Oui | - |
| Belgique | Oui | - |
| Espagne | En cours | - |
| Italie | Oui | - |
| Autriche | Oui (individuel) | - |
| Croatie | Oui | - |
| Danemark | Oui (pris en charge financièrement par les hôpitaux ou les régions) | - |
| Ecosse | Oui | - |
| Estonie | Oui | - |
| Finlande | Oui | - |
| Grèce | Oui | - |
| Hongrie | Programme spécifique pour l'ensemble des patients* | - |
| Irlande | Oui | - |
| Islande | Oui (individuel) | - |
| Lituanie | Oui | - |
| Luxembourg | Oui (individuel) | - |
| Norvège | Oui (individuel) | - |
| Portugal | Oui (individuel) | - |
| République Tchèque | En cours | - |
| Roumanie | Oui | - |
| Slovaquie | Programme spécifique pour l'ensemble des patients** | - |
| Slovénie | Oui | - |
| Suède | Oui | - |

* Conditions en République Tchèque :

Il y a deux conditions pour les patients de plus de 12 ans pour le traitement pour la première année :

- déficience visuelle avec NOHL et confirmation génétique du laboratoire – mutation NOHL
- fenêtre pour commencer le traitement - 1 an à partir de la déficience visuelle sur le deuxième œil (max 18 mois en situation et disposition inhabituelles de l'œil, âge ou déficience du patient).

** Conditions en Hongrie :

- déficience visuelle avec NOHL et confirmation génétique du laboratoire demandée – mutation NOHL
- ne peut être prescrit pour le NOHL que par les ophtalmologistes (pour la prescription la preuve du test génétique est nécessaire)
- le traitement est commencé juste après que le NOHL ait été prouvé par un test génétique
- la durée du traitement est de minimum 12 mois, maximum 24 mois.
- l'évaluation de la récupération cliniquement pertinente (CRR) est à 12 et 18 mois. Le CRR à « Nadir » (le pire état) est nécessaire à 12 mois, mais aucune autre amélioration n'est nécessaire à 18 mois. S'il n'y a pas d'aggravation cliniquement pertinente du SPC à 18 mois, le traitement peut être terminé jusqu'à 24 mois.

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité RAXONE (idébénone) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 16 mars 2016 (Inscription sécurité sociale et collectivités) |
| Indication | « RAXONE est indiqué dans le traitement des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) ». |
| SMR | Malgré un besoin thérapeutique important mais compte tenu de l'absence de donnée clinique méthodologiquement recevable démontrant l'efficacité de l'idébénone dans la prise en charge des patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), la Commission considère que le service médical rendu par RAXONE est INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale, dans l'attente des données d'efficacité de l'étude interventionnelle ouverte, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de RAXONE |
| Place dans la stratégie thérapeutique | L'étude RHODOS n'a pas permis de démontrer la supériorité de l'idébénone par rapport au placebo. En l'absence de démonstration de l'efficacité de RAXONE dans la prise en charge des patients adultes et adolescents ayant une neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), ce médicament n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. |
| Etudes demandées | La Commission souhaite réévaluer ce médicament dès que des résultats positifs seront disponibles, notamment les résultats de l'étude interventionnelle ouverte demandée dans le cadre de l'AMM. |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité RAXONE (idébénone) dans la NOHL avait principalement reposé sur une étude de phase II (RHODOS) *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'idébénone 900 mg/jour administré par voie orale pendant 6 mois chez 85 patients atteints de NOHL.

Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 16 mars 2016^{Erreur ! Signet non défini.} sont rappelés ci-après.

Les nouvelles études fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- l'étude interventionnelle ouverte (LEROS) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de RAXONE (idébénone) comparativement à une cohorte historique de patients atteints de NOHL et décrivant l'histoire naturelle de la maladie ;
- les données finales issues d'un programme compassionnel d'accès élargi¹⁰ (étude SNT-EAP-001) organisé par le laboratoire pour permettre la mise à disposition de RAXONE (idébénone) chez des patients ayant une NOHL en Europe, Australie et Nouvelle-Zélande ;
- l'étude post-autorisation non-interventionnelle (PASS ; étude PAROS) ayant pour but d'évaluer la tolérance de RAXONE (idébénone) dans le traitement des patients atteints de NOHL (rapport intermédiaire) ;
- 4 études rétrospectives issues d'une analyse de la littérature et rapportant l'utilisation de l'idébénone dans la prise en charge des NOHL [Orssaud C, et al.¹¹ (2019), Pemp B, et al.¹² (2019), Pemp B, et al.¹³ (2021), Tonagel F, et al.¹⁴ (2020)]

Il convient de noter qu'aucune étude de recherche de dose n'a été réalisée chez l'homme.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données d'efficacité déjà évaluées par la Commission (Avis du 16 mars 2016^{Erreur ! Signet non défini.})

Les données d'efficacité reposent sur l'étude RHODOS comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 85 patients ayant une NOHL depuis moins de 5 ans.

Les patients ont reçu soit l'idébénone 900 mg/j par voie orale, soit un placebo pendant une période de 24 semaines (6 mois). L'idébénone était administré en 3 doses quotidiennes de 300 mg au cours des repas.

Les patients inclus étaient âgés de 14 à 66 ans avec un âge médian de 30 ans et 85,9 % (n = 73) étaient des hommes. Ces données correspondent à la population française traitée dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Le temps médian depuis le diagnostic initial était de 18,2 mois avec une forte hétérogénéité (min-max : 2 - 62 mois). A l'inclusion, l'acuité visuelle des 2 yeux était particulièrement faible dans les 2 groupes : 1,75 logMar dans le groupe idébénone et de 1,68 dans le groupe placebo.

¹⁰ Catarino CB, et al. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2020;40:558-565

¹¹ Orssaud C, Bidot S, Lamirel C, Brémond Gignac D, Touitou V, Vignal C. RAXONE dans la neuropathie optique de Leber : retour d'expérience parisienne [Raxone in the Leber optical neuropathy : Parisian experience]. *J Fr Ophtalmol.* 2019;42 :269-275

¹² Pemp B, Kircher K, Reitner A. Visual function in chronic Leber's hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:2751-2757

¹³ Pemp B, Mitsch C, Kircher K, Reitner A. Changes in Visual Function and Correlations with Inner Retinal Structure in Acute and Chronic Leber's Hereditary Optic Neuropathy Patients after Treatment with Idebenone. *J Clin Med.* 2021;10:151

¹⁴ Tonagel F, Wilhelm H, Richter P, Kelbsch C. Leber's hereditary optic neuropathy: course of disease in consideration of idebenone treatment and type of mutation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Dec 18 <https://doi.org/10.1007/s00417-020-05045-4>

Un total de 46,7 % des patients (n = 38) avait deux yeux dans l'incapacité de lire au moins une lettre. La majorité (67,1 %, n = 57) des patients avait une mutation de type G11778A et 20 % (n = 17), une mutation T14484C qui peut s'accompagner d'une récupération partielle spontanée de l'acuité visuelle.

S'agissant de la meilleure récupération de l'acuité visuelle de l'un des 2 yeux (critère de jugement principal), la différence entre les groupes, après 24 semaines de traitement et par rapport à la valeur initiale, a été de -0,064 logMar (IC_{95%} = [-0,184 ; 0,055] ; NS), équivalent à + 3 lettres. Cette différence n'est ni statistiquement significative, ni cliniquement pertinente.

S'agissant de la variation de la meilleure acuité visuelle quel que soit l'œil (principal critère de jugement secondaire), la différence entre les groupes, après 24 semaines de traitement et par rapport à la valeur initiale, a été de 0,120 logMar (IC_{95%} [-0,25 ; 0,013] ; NS), équivalent à + 6 lettres. Cette différence n'est pas statistiquement significative (NS).

L'étude RHODOS a été prolongée par une étude observationnelle de suivi (étude RHODOS-OFU), qui comprenait une seule visite de contrôle à la fin de l'étude et aucun traitement administré entre la dernière semaine de RHODOS et la visite de suivi. L'objectif était d'évaluer le maintien de l'efficacité de l'idébénone plusieurs mois après la fin du traitement.

La variation de la meilleure acuité visuelle, entre l'inclusion dans RHODOS et la visite de suivi de l'étude RHODOS-OFU soit 2,5 ans de suivi, n'a pas été statistiquement significative entre le groupe idébénone et placebo (NS).

Le laboratoire a également fourni des résultats additionnels, méthodologiquement non recevables, provenant soit de données issues de la mise à disposition du produit, soit de données issues d'études rétrospectives.

9.1.2 Nouvelles données d'efficacité

9.1.2.1 Etude LEROS

| Référence | Etude LEROS |
|---------------------------------|--|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02774005 |
| Objectif principal de l'étude | Évaluer l'efficacité de l'idébénone dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), par rapport à une cohorte historique témoin de l'histoire naturelle composée de patients naïfs d'idébénone. |
| Type de l'étude | Etude de phase IV(EU)/III(US), de supériorité de l'idébénone, non-randomisée, ouverte, multicentrique, comparative versus cohorte historique décrivant l'histoire naturelle de la maladie, stratifiée en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes (≥ 0 à ≤ 1 an, > 1 à ≤ 2 ans, > 2 à ≤ 3 ans, > 3 à ≤ 4 ans et 4 à ≤ 5 ans). C'est dans le cadre de l'octroi de l'AMM sous circonstances exceptionnelles par le CHMP qu'a été réalisée une enquête de cas historiques (étude SNT-CRS-002) dans le but de servir de contrôle externe à l'étude ouverte LEROS. |
| Date et durée de l'étude | Dates de recrutement du 1 ^{er} patient inclus : 17 juin 2016 Date de fin de l'étude pour le dernier patient : 29 mars 2021. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 juillet 2020 Etude réalisée dans 29 centres dans 10 pays (dont 0 centre en France) |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Altération de l'acuité visuelle dans les yeux affectés par la NOHL, - Aucune autre explication de la perte d'acuité visuelle que la NOHL, - Age supérieur ou égal à 12 ans, - Début des symptômes ≤ 5 ans à partir de la visite de base (1^{ère} visite), - Confirmation génétique d'une NOHL de type G11778A, T14484C ou G3460A (pour la population ITT, non requis pour l'inscription), - Femmes en âge de procréer dont le test de grossesse urinaire ou sérique est négatif lors de la visite de référence et qui sont prêtes à utiliser une mesure contraceptive hautement efficace et à la maintenir jusqu'à l'arrêt du traitement. |

| | |
|--|--|
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Données fournies sur l'histoire naturelle de la maladie dans le cadre de l'enquête issue de cas historiques (SNT-CRS-002), - Toute utilisation antérieure d'idébénone, - Antécédents connus d'élévation, au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale, de l'aspartate aminotransférase (AST), de l'alanine aminotransférase (ALT) ou de la créatinine, - Participation à une autre étude clinique de tout médicament expérimental dans les 3 mois précédant la visite de base, - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K25, stéarate de magnésium, silice colloïdale, macrogol 3350, poly(alcool vinylique), talc, dioxyde de titane, Sunset Yellow FCF (E110), - Femmes qui allaitent. |
| Critères d'inclusion dans la cohorte historique | <p>Données collectées à partir de 2 enquêtes (CRS-1 et CRS-2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRS-1 : recueil de l'acuité visuelle chez des patients ayant une NOHL génétiquement confirmée, sans critères de non-inclusion. ▪ CRS-2 : <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 12 ans - Début des symptômes après 1999, bien documenté - Au moins 2 évaluations de l'acuité visuelle - Diagnostic de NOHL avec les mutations suivantes : G11778A, G3460A, T14484C <p>Afin d'assurer la comparabilité avec les patients de l'étude LEROS, les patients des enquêtes CRS-1 et CRS-2 ont été sélectionnés en fonction des critères d'inclusion/non-inclusion des patients recrutés dans l'étude LEROS et des critères d'inclusion des patients de la population ITT de l'étude LEROS.</p> <p>Les patients de la cohorte historique ont été appariés avec ceux de la population ITT de LEROS en tenant compte du temps écoulé entre le début des symptômes et l'inclusion (\leq 1 an et $>$ 1 an) et en fonction de la durée du suivi (6, 12, 18 et 24 mois depuis l'inclusion).</p> |
| Schéma de l'étude | <p>Pendant la période de traitement de 24 mois, les visites ont eu lieu au 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème} et 24^{ème} mois.</p> <p>La première prise d'idébénone a eu lieu lors de la visite de base, au 1^{er} mois, tandis que l'arrêt du traitement a eu lieu lors de la visite 8 (24^{ème} mois). La visite 9 est un suivi, 28-35 jours après l'arrêt du médicament à l'étude.</p> <p>Des examens physiques, la mesure des signes vitaux et des évaluations de la tolérance, ont été effectués et l'acuité visuelle¹⁵ a été évaluée tout au long de l'étude pendant les visites.</p> |
| Traitement étudié | <p>Les patients ont reçu de l'idébénone (RAXONE) à la dose de 900 mg/jour (2 comprimés de 150 mg, 3 fois/jour) par voie orale pendant les repas pendant 24 mois.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> La prise concomitante de médicaments expérimentaux ou toute autre source d'idébénone n'était pas autorisée.</p> |
| Critère de jugement principal | <p>Le pourcentage d'yeux ayant un bénéfice cliniquement pertinent défini par une récupération cliniquement pertinente (RCP)¹⁶ ou une stabilisation cliniquement pertinente (SCP)¹⁷ de l'acuité visuelle (AV) par rapport à l'acuité visuelle de base chez les patients traités par idébénone \leq 1 an après l'apparition des symptômes par</p> |

¹⁵ L'acuité visuelle est mesurée sur l'échelle ETDRS, chaque œil est testé séparément. Le score est calculé en unité logMar, chaque lettre correctement lue valant 0,02 et chaque ligne 0,1 unité logMar avec un score logMar nul lorsque l'acuité visuelle est égale à 10/10. Une différence relative de logMar négative correspond à une amélioration de l'acuité visuelle et une différence relative de logMar positive correspond à une dégradation de l'acuité visuelle.

¹⁶ Une récupération cliniquement pertinente (RCP) de l'acuité visuelle est définie comme une amélioration d'au moins une ligne complète (5 lettres) entre une situation hors carte (*off-chart* ; c'est-à-dire l'incapacité de lire les lettres sur une échelle ETDRS à 1 m ; acuité visuelle \geq 1,68 logMAR) et une situation sur carte, ou une amélioration de l'acuité visuelle corrigée du meilleur des deux yeux sur carte d'au moins 2 lignes (10 lettres ; 0,2 logMar).

¹⁷ Une stabilisation cliniquement pertinente (SCP) de l'acuité visuelle est définie comme un patient ayant un logMar de $<$ 1,0 comme valeur de base (sous le seuil de perte de vision sévère, cécité légale aux Etats-Unis) dans au moins un œil et conservant un logMar de $<$ 1,0 dans cet œil lors de leur dernière évaluation de suivi. Un patient présente une SCP si au moins un œil présente une SCP.

| | |
|--|--|
| | <p>rapport à la cohorte historique. L'acuité visuelle étant évaluée par l'échelle ETDRS (« Early Treatment Diabetic Retinopathy Study »),¹⁸</p> <p>Remarque : le critère de jugement principal a été évalué dans le sous-groupe des patients ayant été traités moins d'un an après le début des symptômes. Aucune mesure de gestion de l'inflation du risque alpha n'a été prévue au protocole, toutefois, le calcul de l'effectif a tenu compte de ces patients. Un minimum de 80 patients avec des symptômes depuis moins d'un an devaient être inclus, ce qui a été respecté.</p> |
| <p>Critères de jugement secondaires</p> | <p><u>Critères de jugement secondaires</u> exploratoires (sans gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage d'yeux chez les patients traités par idébénone <u>> 1 an après l'apparition des symptômes</u> et ayant une RCP ou une SCP <u>après 12 mois de traitement</u>, par rapport à la cohorte historique, chez tous les patients et chez les patients classés par mutation. - Pourcentage d'yeux et de patients traités par idébénone <u>≤ 1 an après l'apparition des symptômes</u> avec une RCP ou une SCP <u>après 6, 18 et 24 mois de traitement</u> par idébénone par rapport à la cohorte historique, chez tous les patients et chez les patients classés par mutation. - Pourcentage d'yeux chez les patients traités par idébénone <u>> 1 an après le début des symptômes</u> ayant une RCP ou chez lesquels une acuité visuelle <u>> 1,0 logMAR</u> a été maintenue à 12 mois par rapport à la cohorte historique chez tous les patients et chez les patients classés par mutation. - Pourcentage d'yeux et de patients traités par idébénone <u>≤ 1 an après le début des symptômes</u> ayant une RCP à 6,18 et 24 mois par rapport à la cohorte historique chez tous les patients et chez les patients classés par mutation. - Pourcentage d'yeux et de patients traités par idébénone <u>≤ 1 an ou > 1 an après l'apparition des symptômes</u> avec une acuité visuelle "off-chart" au départ, chez qui l'AV s'améliore pour devenir meilleure que 1,60 logMAR aux mois 6, 12, 18 et 24. - Pourcentage d'yeux et de patients traités par idébénone <u>≤ 1 an ou > 1 an après l'apparition des symptômes</u> avec une VA dans les catégories meilleure que 1,0 logMAR, 1,0 à 1,68 logMAR et supérieure à 1,68 logMAR à chaque point d'évaluation jusqu'au mois 24. |
| <p>Taille de l'échantillon</p> | <p>Le calcul de l'effectif de l'étude a pris en compte l'hypothèse d'un pourcentage de répondeurs de 24 % dans le groupe témoin externe de l'histoire naturelle de la maladie (données combinées des études SNT-IR-006 and SNT-CRS-002). Après vérification, le pourcentage de répondeurs a été de 22 %. Un nouveau calcul de l'échantillon a été effectué en tenant compte de ce pourcentage de répondeurs.</p> <p>Un effectif d'au moins 80 patients ayant des symptômes depuis ≤ 1 an devaient être recruté pour s'assurer que 61 patients fourniraient des évaluations de l'acuité visuelle après 12 mois de traitement par RAXONE (idébénone).</p> |
| <p>Méthode d'analyse des résultats</p> | <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Population en intention de traiter (ITT)</u> : population des patients randomisés qui ont eu au moins l'évaluation de l'acuité visuelle à la visite d'inclusion. ▪ <u>Population en intention de traiter modifiée (ITTm)</u> : population des patients porteurs d'une des 3 mutations G11778A, G3460A ou T14484C, qui ont reçu au moins une dose de traitement et qui ont eu au moins l'évaluation de l'acuité visuelle à la visite d'inclusion. Cette population a été apparié à des patients de la cohorte historique ayant l'une au moins de ces mutations. L'appariement a été réalisé à l'aide d'un algorithme pour chacun des critères de jugement et a tenu compte de la durée du suivi. ▪ <u>Population de tolérance</u> : ensemble des patients randomisés. <p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> L'analyse des critères de jugement en comparaison à la cohorte historique a été effectuée sur la population ITTm. Les résultats de l'acuité visuelle pour les patients traités par idébénone E ≤ 1 an après le début des symptômes ont été comparés à un groupe témoin non traité correspondant (cas de cohorte historique étude SNT-CRS-002).</p> |

¹⁸ Dans cette étude, pour évaluer la SCP, l'acuité visuelle de base est comparée à celle du 12^{ème} mois.

Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle de régression logistique. La réponse binaire a été utilisée comme variable dépendante. Les variables indépendantes comprennent le groupe de traitement (patients traités par idébénone) par rapport au groupe témoin non traité) et la mutation (G11778A, G3460A, T14484C). Tous les patients qui ont au moins une évaluation post-initiale à 12 ± 3 mois après la valeur initiale ont été inclus dans l'analyse principale. Une analyse de sensibilité évaluant l'impact des données incomplètes a été réalisée avec un modèle mixte linéaire généralisé.

Les données de tolérance ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives.

Principaux amendements au protocole

Deux amendements ont été apportés au protocole dont l'amendement 2 (date : 06 mai 2019) au cours duquel un nombre final d'au moins 80 patients (égal à 160 yeux) avec un début de symptômes ≤1 an a été trouvé comme étant nécessaires pour être recrutés dans l'étude.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 199 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude, parmi lesquels 198 ont reçu le traitement. Deux patients ont été exclus de la population ITT et il s'était écoulé moins d'un 1 an entre le début des symptômes et l'inclusion pour 109 patients.

Dans la cohorte historique, à partir des 592 cas pour lesquels on disposait d'un recueil de données dans les 2 enquêtes, 372 cas (731 yeux) ont été sélectionnés pouvant être appariés aux patients de l'étude LEROS.

Chez les patients traités par idébénone (ITT), la durée de suivi a été ≥ 6 mois pour 90,4 % des patients, ≥ 12 mois pour 80,3 % des patients et ≥ 24 mois pour 74,2 % des patients.

Dans la cohorte historique, la durée de suivi a ≥ 6 mois pour 58,3 % des patients, ≥ 12 mois pour 46,2 % des patients et ≥ 24 mois pour 35,6 % des patients.

La population des patients inclus dans la population ITTm et qui portaient au moins une des trois mutations G11778A, T14484C ou G3460A était de 80 patients dans le groupe idébénone et de 106 patients dans la cohorte historique.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients inclus dans LEROS étaient des hommes (73,7 %), âgés en moyenne de 34,2 ans. Plus de la moitié (56,6 %) avaient la mutation G11778A, tandis que 17,2 % avaient la mutation T14484C et 17,7 % la mutation G3460A.

Il convient de noter que les patients pouvant être inclus avant le test génétique, certains patients n'étaient pas porteurs de ces mutations (5,1 %) ou pouvaient être porteurs d'autres mutations (2,6 %).

Les principales caractéristiques à l'inclusion des patients appariés pour l'analyse du critère de jugement principal sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : principales caractéristiques à l'inclusion des patients appariés pour l'évaluation du critère de jugement principal

| Caractéristiques des patients | Idébénone (ITTm) N = 80 | Cohorte historique N = 106 |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Sexe | | |
| Masculin, n (%) | 55 (68,8) | 88 (83,0) |
| Féminin, n (%) | 25 (31,3) | 18 (17,0) |
| Age | | |
| Moyenne, années (EC) | 32,8 (1,6) | 32,1 (1,4) |
| Médiane, années | 31,5 | 28,0 |

| Mutations | | |
|--|-----------|-----------|
| G11778A, n (%) | 40 (50,0) | 77 (72,6) |
| G3460A, n (%) | 18 (22,5) | 17 (16,0) |
| T14484C, n (%) | 22 (27,5) | 12 (11,3) |
| Nombre d'yeux symptomatiques par patient | | |
| Un, n (%) | 7 (8,8) | 17 (16,0) |
| Deux, n (%) | 73 (91,3) | 89 (84,0) |

► Critère de jugement principal (ITTm)

Après 12 mois, le **pourcentage d'yeux** ayant un bénéfice clinique pertinent (BCP) défini par une récupération cliniquement pertinente (RCP) ou une stabilisation cliniquement pertinente (SCP) de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité visuelle initiale a été plus importante chez les patients traités par idébénone depuis moins d'1 an après l'apparition des symptômes, que dans la cohorte historique : **42,3 % (60/142) versus 20,7 % (40/193) respectivement (OR = 2,286, IC_{95%} = [1,352 ; 3,884], p = 0,0020).**

► Critères de jugement secondaires (ITTm)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont purement exploratoires. Seuls les résultats sur les composantes du critère principal et sur le pourcentage de patients ayant une récupération cliniquement pertinente ou une stabilisation cliniquement pertinente chez les patients traités plus d'un an après le début des symptômes (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires (ITTm – étude LEROS)

| Critères de jugement secondaires : Pourcentage d'yeux obtenant : | Idébénone N = 142 | Cohorte historique N = 193 |
|---|----------------------|-------------------------------|
| RCP ^a à 12 mois chez les patients traités par idébénone ≤ 1 an après l'apparition des symptômes, % | 33,1 | 18,1 |
| SCP ^b à 12 mois chez les patients traités par idébénone ≤ 1 an après l'apparition des symptômes, % | 64,5 | 22,5 |
| CRP ou SCP à 12 mois chez patients traités par idébénone > 1 an après l'apparition les symptômes, % | 50,3 | 38,6 |

^a : récupération cliniquement pertinente

^b : stabilisation cliniquement pertinente

09.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études, dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

09.3 Tolérance

9.3.1 Rappel des données de tolérance déjà évaluées par la Commission (Avis du 16 mars 2016^{Erreur ! Signet non défini.})

Les données de tolérance de l'idébénone dans la NOHL sont limitées puisque seulement 55 patients ont été traités par idébénone 900 mg/j avec une durée médiane d'exposition de 192 jours (6 mois). Les principaux événements indésirables ont été d'intensité faible ou modérée et seuls 2 patients, un dans chaque groupe, ont eu un événement indésirable grave.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 15 %) ont été dans le groupe idébénone versus placebo : les rhinopharyngites (25,5 % versus 16,7 %), les maux de tête (23,6 % versus 20 %) et l'augmentation des gamma GT (0 % versus 16,7 %).

Une hypertrophie ventriculaire gauche a été rapportée chez 4 patients du groupe idébénone versus aucun patient dans le groupe placebo.

La Commission souligne l'incertitude sur la tolérance hépatique en raison d'un cas d'hépatite fulminante et d'un cas d'hépatite cytolytique survenus chez 2 patients traités par idébénone (MNESIS 45 mg) dans le cadre d'une surveillance post-commercialisation. Bien qu'aucun lien de causalité entre les événements hépatiques et l'idébénone n'ait pu être formellement établi, la surveillance de la fonction hépatique et des hépatites a été ajoutée comme risque potentiel dans le PGR.

9.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

9.3.2.1 Etude LEROS

Au total, 198 patients ont reçu un traitement par idébénone et ont été inclus dans la population de tolérance. La durée moyenne du traitement dans la population de tolérance a été de 589,17 jours (intervalle : 1 – 806 jours), ce qui équivaut à une exposition totale de 319,39 personnes-années. Parmi ces patients, 154 (77,8 %) ont reçu le traitement pendant plus de 12 mois, 149 (75,3 %) pendant plus de 18 mois et 106 (53,5 %) pendant plus de 24 mois.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 77,8 % (n = 154). Les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 49 (24,7 %) patients.

Les EI les plus fréquents ont été une céphalée (18,7 %), une rhinopharyngite (16,7 %), une diarrhée (9,6 %) une augmentation de l'aminotransférase (8,6 %), de la créatinine phosphokinase sanguine (7,6 %), une nausée (7,6 %), une augmentation de l'aspartate aminotransférase (7,1 %), une douleur oropharyngée (7,1 %), une toux (6,1 %) et une augmentation de la gamma-glutamyl transférase (5,1 %).

Les EI ont été majoritairement de gravité légère ou modérée et 13 (6,6 %) patients ont eu des EI sévères.

Un EI grave a été rapporté chez vingt-sept (13,6 %) patients, principalement des infections chez 8 patients (4,0 %), une perturbation des paramètres biologiques chez 3 patients (augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la créatine phosphokinase, de la gamma-glutamyl transférase ou de l'urobilinogène urinaire), des troubles neurologiques chez 5 patients (aucun chez plus d'un patient), des troubles psychiatriques chez 5 patients dont 3 cas de tentative de suicide).

Il y a eu un décès au cours de l'étude (dû à une insuffisance hépatique alcoolique) considéré comme non lié à l'idébénone.

9.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Dans le PGR de RAXONE (idébénone) (v1.10 du 28 octobre 2019) les risques importants identifiés et potentiels ainsi que les informations manquantes sont les suivants :

| | |
|--------------------------------------|---|
| Risques importants identifiés | Aucun |
| Risques importants potentiels | Anomalie du test de la fonction hépatique et hépatite Anomalies de la numération sanguine |
| Informations manquantes | Utilisation chez les enfants de moins de 14 ans atteints de LHON Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale Utilisation chez les patients âgés Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement Sécurité de l'utilisation à long terme Potentiel d'inhibition de la P-gp |

9.3.5 Données issues des PSUR

Le laboratoire a soumis les données issues du PSUR couvrant la période du 9 septembre 2019 au 8 septembre 2020. Durant cette période aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

9.3.6 Données issues du RCP

D'après le RCP, en rubrique « 4.8 Effets indésirables », il est indiqué :

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'idébénone sont : diarrhées légères à modérées (ne nécessitant habituellement pas l'interruption du traitement), rhinopharyngite, toux et douleurs dorsales.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables émergeant des essais cliniques chez les patients atteints de NOHL ou signalés après la mise sur le marché dans d'autres indications sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classe de systèmes d'organes | Terme privilégié | Fréquence |
|--|--|------------------------|
| Infections et infestations | Rhinopharyngite | Très fréquents |
| | Bronchite | Fréquence indéterminée |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Agranulocytose, anémie, leucopénie, thrombopénie, neutropénie | Fréquence indéterminée |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Augmentation du taux de cholestérol, augmentation du taux de triglycérides | Fréquence indéterminée |
| Affections du système nerveux | Convulsions, délire, hallucinations, agitation, dyskinésie, hyperkinésie, poriomanie, vertiges, maux de tête, impatience, stupeur | Fréquence indéterminée |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux | Très fréquents |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée | Fréquents |
| | Nausées, vomissements, anorexie, dyspepsie | Fréquence indéterminée |
| Affections hépatobiliaires | Augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, augmentation du taux sanguin de bilirubine, hépatite | Fréquence indéterminée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Éruption cutanée, prurit | Fréquence indéterminée |
| Affections musculosquelettiques et systémiques | Douleurs dorsales | Fréquents |
| | Douleurs aux extrémités | Fréquence indéterminée |
| Affections du rein et des voies urinaires | Azotémie, chromaturie | Fréquence indéterminée |

| | | |
|---|---------|--------------------------|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Malaise | Fréquence indéterminée » |
|---|---------|--------------------------|

09.4 Données d'utilisation

9.4.1 Etudes Post-AMM sollicitées par l'EMA

9.4.1.1 Etude de tolérance non interventionnelle post-autorisation (PASS) – rapport intermédiaire

L'étude PAROS est une étude multicentrique, prospective, non interventionnelle, réalisée en France, en Grèce et aux Pays-Bas dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de tolérance à long terme de RAXONE (idébénone) chez des patients atteints de NOHL lorsqu'il est utilisé dans des conditions réelles d'utilisation.

Les principaux objectifs de l'étude sont :

- Tolérance à long terme
- Fréquence des anomalies des tests de la fonction hépatique et hépatite
- Fréquence des anomalies de la formule sanguine
- Cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)
- Tout événement indésirable (EI) survenant chez des patients utilisant de manière concomitante des médicaments modulateurs cardiaques à activation rapide des canaux potassiques retardés
- Cas de fibrillation auriculaire
- Utilisation chez les enfants de moins de 14 ans (mais moins de 12 ans en France)
- Utilisation chez les patients âgés
- Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale
- Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes
- Efficacité à long terme.

Les résultats présentés ci-après correspondent aux résultats de tolérance issus d'une analyse intermédiaire du 5^{ème} rapport annuel disponible (gel de la base au 31 juillet 2020). Le rapport final sera disponible en décembre 2021.

Au total, 229 patients ont été inclus dans l'étude. A l'inclusion, l'âge médian était de 33 ans et 76,9 % (n = 176/229) étaient des hommes.

Les mutations mises en évidence ont été : une mutation T14484C (53,7 % ; n = 123/229), une mutation G3460A (18,3 % (n = 42/229) et une mutation G11778A (14,4 % ; n = 33/229).

A la date du gel de la base de l'analyse intermédiaire du 31 juillet 2020, la durée médiane d'exposition (excluant les périodes d'arrêt de traitement) était de 602 jours.

Sur la période totale de l'étude, 66 cas cumulatifs ont été rapportés chez 50 patients. La gravité des rapports de cas cumulatifs a été classée comme légère (n = 52), modérée (n = 6), grave (n = 7) et non précisée (n = 1)

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été :

- des anomalies des paramètres biologiques (n = 35), notamment des augmentations de la gamma glutamyl-transférase (gamma-GT ; n=12), de l'alanine aminotransférase (ALAT ; n = 12), de l'aspartate aminotransférase (ASAT ; n = 8),
- des troubles gastro-intestinaux (n = 29), notamment des diarrhées (n = 15).

Concernant les EI graves, 18 cas ont été rapportés chez 13 patients. Aucun n'est survenu chez plus d'un patient. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Deux cas de leucopénie ont été rapportés.

Un cas de fibrillation auriculaire a été rapporté.

Aucun cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) n'a été rapporté.
Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

9.4.1.2 Données issues du programme compassionnel d'accès élargi (« expanded access program »)

L'étude SNT-EAP-001 est une étude rétrospective, multicentrique, non-comparative, réalisée chez des patients atteints de NOHL génétiquement confirmée, traités par RAXONE (idébénone) dans le cadre d'un accès compassionnel élargi en Europe¹⁹, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

Cette étude avait pour objectif de récolter des données en termes d'efficacité et de tolérance chez ces patients. Ce programme d'accès n'a pas été considéré comme une étude clinique au sens de la directive 2001/20/EC, et compte tenu du caractère non-comparatif de l'étude, les données récoltées sont de nature exploratoire. L'étude a débuté le 27 novembre 2011 et les résultats présentés correspondent à l'analyse finale après gel de la base au 8 septembre 2018.

Le traitement devait être instauré dans l'année qui suivait le début des symptômes de NOHL dans l'œil étudié. Chez les patients ayant le second œil atteint, les symptômes sur le second œil devaient avoir été observés dans l'année précédant l'inclusion.

Le critère de jugement principal était **le pourcentage de patients avec une récupération cliniquement pertinente (RCP) de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion (analyse recommandée par le CHMP).**

La récupération cliniquement pertinente de l'acuité visuelle était définie, soit comme le passage de l'impossibilité de lire les lettres sur l'échelle ETDRS (hors échelle à partir de 1 mètre ; 1,68 logMAR) à la possibilité de lire les lettres sur une ligne complète (5 lettres de la carte ETDRS), soit par l'amélioration de la lecture de lettres d'au moins 2 lignes (10 lettres ; 0,2 logMAR) pour les patients qui pouvaient lire les lettres à l'inclusion.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- **Pourcentage de patients avec une stabilisation cliniquement pertinente (SCP) de l'acuité visuelle** par rapport à l'inclusion. La stabilisation cliniquement pertinente était définie comme un patient ayant un logMAR de < 1,0 à l'inclusion (soit au-dessus du seuil légal de perte de vision sévère / cécité aux États-Unis États ; 20/200 sur l'échelle de Snellen) dans au moins un œil et dont cette acuité a été maintenue dans cet œil lors de leur dernière visite d'observation.
- **Pourcentage de patients avec un bénéfice cliniquement pertinent (BCP) de l'acuité visuelle** par rapport à l'inclusion, correspondant soit à une **stabilisation cliniquement pertinente (SCP) ou une récupération cliniquement (RCP)** (ou les deux, auquel cas une seule est prise en compte), défini comme les yeux avec une RCP pour ceux avec une acuité visuelle $\geq 1,0$ logMAR à l'inclusion, et ceux ayant une SCP de l'acuité visuelle < 1,0 logMAR s'ils avaient une acuité visuelle < 1,0 logMAR à l'inclusion.

Par ailleurs, les résultats en termes de RCP et de BCP ont été exprimés par rapport au nadir de l'acuité visuelle plutôt que par rapport à l'inclusion. En effet, au cours de la première année, la fonction visuelle peut continuer à se dégrader jusqu'à atteindre un plateau, ou nadir. Celui-ci ne survient pas nécessairement simultanément au niveau des deux yeux. Le traitement par idébénone n'empêche pas cette dégradation initiale de la fonction visuelle jusqu'au nadir.

Les données ont été collectées à intervalles plus ou moins réguliers, environ tous les 3 mois.

La population de l'analyse de l'efficacité, correspond aux patients inclus ayant reçu au moins une dose de RAXONE (idébénone), ayant une des 3 principales mutations de l'ADN mitochondrial pour la NOHL, un délai de moins de 12 mois depuis le début des symptômes dans l'œil le plus récemment affecté et pour lesquels au moins une donnée d'acuité visuelle post-inclusion était disponible.

¹⁹ Hors France du fait de l'ATU.

Résultats exploratoires (données cumulées) :

Au 8 septembre 2018, 111 patients avaient reçu au moins une dose d'idébénone 900 mg/jour. Chez 2 patients, le diagnostic de neuropathie optique de Leber n'a pas été confirmé et le traitement a été arrêté chez ces patients avant toute évaluation de l'acuité visuelle post-inclusion.

La durée moyenne de traitement a été de 25,8 mois et la durée médiane de 23,2 mois.

Dans la population d'efficacité (n = 87), l'âge moyen des patients était de 31,4 ans, les patients étaient majoritairement de sexe masculin (81,6 %), 62,1 % (54/87) des patients avaient une mutation G11778A, 19,5 % (17/87) une mutation G3460A et 18,4 % (16/87) une mutation T14484C.

► Efficacité

- Résultats par rapport à l'inclusion :

Réponse cliniquement pertinente (RCP) :

Le pourcentage de patients ayant obtenu une RCP par rapport à l'inclusion a été de 35,6 % (31/87), correspondant à 29,5 % (51/173) des yeux traités.

Sur ces 31 patients, 20 (64,5 %) ont eu une réponse dans les deux yeux.

La RCP est survenue dans les 5,7 mois en médiane suivant l'inclusion pour la population des patients et 5,8 mois en médiane suivant l'inclusion pour la population des yeux.

Stabilisation cliniquement pertinente (SCP) :

Chez les patients ayant une acuité visuelle au-dessus du seuil légal de perte de vision sévère (< 1,0 logMAR ou 20/200 sur l'échelle de Snellen), le pourcentage de patients ayant obtenu une SCP par rapport à l'inclusion a été de 50 % (12/24), correspondant à 56,3 % (18/32) des yeux traités.

Bénéfice cliniquement pertinent (BCP : RCP chez les patients avec AV ≥ 1,0 logMAR ou SCP chez les patients avec AV (< 1,0 logMAR) :

Le pourcentage de patients ayant obtenu un BCP par rapport à l'inclusion a été de 40,2 % (35/87), correspondant à 35,8 % (62/173) des yeux.

- Résultats par rapport au nadir :

Réponse cliniquement pertinente (RCP) :

Le pourcentage de patients ayant obtenu une RCP par rapport au nadir a été de 46,0 % (40/87), correspondant à 38,7 % (67/173) des yeux traités.

Sur ces 31 patients, 20 (64,5 %) ont eu une réponse dans les deux yeux.

La RCP est survenue dans les 6,6 mois en médiane suivant l'inclusion pour la population des patients et 8,5 mois en médiane suivant l'inclusion pour la population des yeux.

Bénéfice cliniquement pertinent (BCP : RCP chez les patients avec AV ≥ 1,0 logMAR ou SCP chez les patients avec AV (< 1,0 logMAR) :

Le pourcentage de patients ayant obtenu un BCP par rapport au nadir a été de 47,1 % (41/87), correspondant à 42,8 % (74/173) des yeux.

► Tolérance

Les 111 patients inclus et ayant reçu au moins une dose d'idébénone, ont eu une exposition moyenne de 25,8 mois (médiane : 23,2 mois).

Sur la durée totale de l'étude (1976 patients-années), 27,0 % (30/111) des patients ont rapporté 57 événements indésirables (EI). Les EI ont été considérés comme liés au traitement pour 10,8 % (12/111) des patients.

Au moins 1 EI grave a été rapporté chez 5,4 % (6/111) des patients.

Les EI ont été le plus souvent :

- des troubles gastro-intestinaux (n = 17), notamment des diarrhées (n = 5) et des nausées (n = 4),
- des anomalies des paramètres biologiques (n = 10), notamment une augmentation de l'ALAT (n = 2), de ASAT (n = 3) et de la gamma-GT (n = 2),

- des troubles psychiatriques (n = 6 dont 2 graves : 1 cas de suicide inattendu, selon les mentions du RCP, sans cause apparente mais non considéré comme lié au traitement par l'investigateur et 1 cas de troubles bipolaires de causalité douteuse) et
- des infections (n = 4).

Trois décès ont été rapportés et 7 patients ont eu 9 EI graves. Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement par idébénone.

9.4.2 Etudes observationnelles issues de la littérature

9.4.2.1 Orssaud C, et al. (2019)¹¹ (étude française)

| Référence | Orssaud C, et al. (2019) ¹¹ |
|---|--|
| Objectif principal de l'étude | Observer si l'administration de RAXONE (idébénone) entraîne une amélioration de la vision chez des patients atteints de NOHL. |
| Type de l'étude | Étude rétrospective multicentrique Les patients ont été stratifiés en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes ≤12 mois et >12 mois |
| Date et durée de l'étude | Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : janvier 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : juillet 2015 Etude réalisée dans 4 centres en France ayant inclus 17 patients |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patients avec un diagnostic de NOHL confirmé par un bilan neuro-ophtalmologique comportant une mesure de l'acuité visuelle avant traitement (acuité visuelle de base), et des examens complémentaires (champ visuel, OCT, étude du sens chromatique) - Naïf de traitement par idébénone - Recherche systématique de la mutation causale de l'ADN mitochondrial (la présence d'une mutation de l'ADN mitochondrial chez le patient ou dans sa fratrie était requise pour l'inclusion des patients dans le cadre de l'ATU nominative de RAXONE) - Bilan neuroradiologique ainsi que des examens biologiques. Ceux-ci, devaient être répétés tous les 3 mois puis tous les 6 mois afin d'évaluer la tolérance dans le cadre de l'ATU |
| Schéma de l'étude | Des visites de contrôle ont été effectuées au moins tous les 6 mois jusqu'à l'arrêt du traitement. Ces visites comportaient au moins une mesure de l'acuité visuelle et des tests paracliniques ophtalmologiques laissés au choix du prescripteur. L'appréciation de la tolérance clinique et biologique était également effectuée |
| Traitements étudiés | Les patients ont reçu de l'idébénone (RAXONE) par voie orale. Le choix des doses et des durées de traitement a été laissé à l'appréciation de chaque équipe dans le cadre de l'ATU nominative. |
| Critère de jugement principal | L'amélioration²⁰ la plus importante (ou la moins dégradante) de l'acuité visuelle LogMar évaluée par l'échelle ETDRS. |
| Critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - L'évolution²¹ de l'acuité visuelle LogMar du meilleur œil en début de traitement - L'évolution de l'acuité visuelle LogMar de chaque œil considéré séparément |
| Taille de l'échantillon | La taille de l'échantillon correspond au nombre de patients pris en charges dans les 4 centres hospitaliers concernés dans le cadre de l'ATU nominative. Les statistiques sont descriptives et ne requièrent pas un calcul du nombre de sujets nécessaires. |
| Méthode d'analyse des résultats | L'analyse est descriptive |

²⁰Une « amélioration de l'acuité visuelle » toute augmentation de l'acuité LogMar de plus de 0,2 (soit 10 lettres de l'échelle ETDRS) entre l'acuité visuelle de base et celle mesurée en fin de traitement.

²¹ Une amélioration, une stabilisation ou une dégradation.

Une « stabilité de l'acuité visuelle » est définie comme une absence de dégradation ou une variation de l'acuité LogMar inférieure ou égale à 0,2 entre l'acuité visuelle de base et celle mesurée en fin de traitement.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 17 patients a été inclus dans l'étude. Aucun patient n'a arrêté son traitement à la survenue d'un effet indésirable. Aucune autre donnée n'est renseignée sur le nombre de sortie d'étude ou de déviation majeure au protocole.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 34,2 ans (min-max : 16-62 ans) et 82,4 % (n = 14/17) étaient des hommes. La NOHL a débuté depuis moins de 12 mois pour tous les patients. La dose prescrite était de 900 mg/jour pour 16 patients. Une dose plus faible a été prise par une jeune fille pesant moins de 40 kg.

La majorité (70,5 % ; n = 12/17) des patients avait une mutation de type G11778A, 17,6 % (n = 3/17) une mutation de type G3460A et 11,8 % (n = 2/17) une mutation T14484C qui peut s'accompagner d'une récupération partielle spontanée de l'acuité visuelle.

► Critère de jugement principal

Après une médiane de 9 mois (min-max : 3-27 mois) de traitement une amélioration de l'acuité visuelle a été observée chez 4/17 patients (23,5 %) par rapport à la valeur initiale.

Par ailleurs, il a été observé :

- une stabilité chez 5/17 patients (29,4 %) et
- une aggravation chez 8/17 patients (47,1 %) par rapport à la valeur initiale.

Chez les patients pouvant initialement lire sur la charte ETDRS (logMar initial < 1,68), une amélioration de l'acuité visuelle a été observée chez 21,1 % des patients dont la NOHL avait débuté ≤ 12 mois avant la mise sous traitement et chez 37 % des patients chez lesquels la NOHL avait été débuté > 12 mois avant la mise sous traitement.

► Critères de jugement secondaires

L'évolution de l'acuité visuelle LogMar du meilleur œil en début de traitement

Après une médiane de 9 mois (min-max : 3-27 mois) de traitement, une amélioration de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion a été observée pour 2/17 yeux (11,8 %) ayant la meilleure acuité visuelle à l'inclusion, alors qu'une stabilisation et une aggravation ont été retrouvées chez 4/17 yeux (36,3 %) et 11/17 yeux (64,7 %) respectivement.

L'évolution de l'acuité visuelle LogMar de chaque œil considéré séparément

Après une médiane de 9 mois (min-max : 3-27 mois) de traitement et lorsque chaque œil est considéré séparément, indépendamment de son acuité visuelle à l'inclusion, une amélioration de l'AV a été observée chez 6/34 yeux (23,5 %) alors qu'une stabilisation et une aggravation ont été retrouvées chez 7/34 yeux (20,6 %) et 21/34 yeux (61,8 %) respectivement.

Toutefois, compte tenu de la méthodologie de l'étude (étude observationnelle, non comparative) et du très faible effectif de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et considérés à titre exploratoire.

9.4.2.2 Pemp B, et al. (2019)¹²

L'étude de Pemp (2019)¹² est une étude observationnelle réalisée en Autriche dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet du traitement par idébénone chez des patients atteints de NOHL. Les données ont été collectées tous les 3 mois pendant la période de traitement. Les patients avaient une mutation confirmée de l'ADN mitochondrial et la maladie a débuté plus de 5 ans avant l'instauration du traitement par RAXONE (idébénone).

Le critère de jugement principal était l'amélioration de l'acuité visuelle exprimée en logMAR (un changement de -0,2 logMAR correspond à une amélioration de 10 lettres ETDRS).

Résultats :

L'étude a inclus 7 patients (14 yeux) qui ont tous reçu de l'idébénone 900 mg/jour. L'âge moyen était de 42 ans et le temps moyen depuis le début de la maladie était de 21 ans. Tous les patients étaient des hommes, 4/7 patients avaient une mutation T14484C, 2/7 patients avaient une mutation G11778A et un autre patient avait une mutation G13051A.

L'acuité visuelle moyenne à l'inclusion était de $0,78 \pm 0,38$ logMAR (0,24 à 1,5 logMAR).

Une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle a été mise en évidence sur l'ensemble de la période de 12 mois ($p = 0,0009$, selon un modèle général linéaire pour mesures répétées avec pour co-variables, l'âge du patient, le temps depuis le début des symptômes et l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses dans la partie périphérique de la rétine).

L'amélioration de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion a été statistiquement significative :

- au 6^{ème} mois de traitement : $-0,17 \pm 0,10$ logMAR ou $8,5 \pm 5$ lettres ETDRS ($p = 0,002$).
- au 12^{ème} mois de traitement : $(-0,60 \pm 0,36)$ logMAR ou 30 ± 18 lettres ETDRS ($p < 0,012$).

Sept des quatorze yeux (50 %) ont eu une amélioration de 2 lignes ou plus.

Toutefois, compte tenu de la méthodologie de l'étude (étude observationnelle, non comparative) et du très faible effectif de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et considérés à titre exploratoire.

9.4.2.3 Pemp B, et al. (2021)¹³

L'étude de Pemp (2021)¹³ est une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, réalisée en Autriche, dont l'objectif principal était d'étudier les changements de la fonction visuelle et les corrélations avec la structure rétinienne chez les patients atteints de NOHL aigus et chroniques après un traitement d'un an par idébénone.

Les patients inclus devaient avoir une NOHL génétiquement confirmée et des symptômes visuels dans les deux yeux.

Les données ont été collectées tous les 3 mois pendant la période de traitement, puis à intervalles plus espacés après arrêt du traitement.

Le traitement devait être arrêté si l'acuité visuelle et le champ visuel étaient stables pendant 12 mois sans amélioration.

Le critère de jugement principal était la meilleure acuité visuelle corrigée en utilisant la lecture des graphiques de lecture logarithmique éclairés (ETDRS) exprimée en logMar. Un changement d'au moins $-0,2$ logMAR, correspondant à une amélioration de 10 lettres sur le graphique ETDRS, ou un changement de hors-graphique à sur-graphique a été défini comme une amélioration cliniquement pertinente de l'acuité visuelle.

Résultats :

L'étude a inclus 23 patients répartis en 3 groupes en fonction du temps écoulé entre l'apparition de la maladie et le début du traitement : patients aigus ($n = 8$; < 1 an), patients chroniques précoces ($n = 7$; 1 à 5 ans) et 8 patients chroniques tardifs ($n = 8$; > 5 ans). Tous les patients ont reçu de l'idébénone 900 mg/jour.

Le gain d'acuité visuelle maximum a été statistiquement significatif par rapport à l'inclusion :

- après un temps moyen de 29 mois pour le groupe de patients aigus ($-0,52 \pm 0,46$ logMAR ou $+26 \pm 23$ lettres ETDRS par rapport au nadir ; $p = 0,0004$),
- de 27 mois pour le groupe de patients chroniques précoces ($-0,39 \pm 0,27$ logMAR ou $+19 \pm 13$ lettres ETDRS par rapport à l'inclusion ; $p = 0,0001$) et
- 22 mois pour le groupe de patients chroniques tardifs ($-0,33 \pm 0,28$ logMAR ou $+16 \pm 14$ lettres ETDRS ; $p = 0,0003$) (temps médian non disponible)

L'amélioration était statistiquement significative dans le groupe de patients aigus au 12^{ème} mois, et dans les deux groupes de patients chroniques au 3^{ème} mois.

Une amélioration cliniquement pertinente a été observée chez 56 %, 71 % et 69 % des patients respectivement dans les groupes de patients aigus, chroniques précoces et chroniques tardifs.

Toutefois, compte tenu de la méthodologie de l'étude (observationnelle, non-comparative, monocentrique) et du faible effectif de patients ces résultats doivent être interprétés avec prudence et considérés à titre exploratoire.

9.4.2.4 Tonagel F, et al. (2020)¹⁴

L'étude de Tonagel (2020)¹⁴ est une étude de cohorte, rétrospective, observationnelle, réalisée en Allemagne, dont l'objectif principal était d'observer si l'administration de RAXONE (idébénone), entraînait une amélioration de la vision chez des patients atteints de NOHL.

L'étude a inclus 12 patients nouvellement diagnostiqués répartis en deux cohortes :

- cohorte 1 : patients non traités par idébénone (n = 5) et
- cohorte 2 : patients traités par idébénone à la dose de 900 mg/jour (n = 7).

On ne dispose pas des données sur la durée des symptômes avant la mise sous traitement.

Les valeurs de l'acuité visuelle ont été représentées en notation décimale. L'acuité visuelle « compter les doigts » a été convertie en 0,010, « mouvement de la main » en 0,0052 et « perception de la lumière » en 0.

Résultats :

Après une médiane d'exposition de 23 mois dans le groupe traité par idébénone, 3/7 patients ont eu une amélioration de l'acuité visuelle dans 1 ou les 2 yeux avec une acuité visuelle initiale comprise entre 0,03 à 0,16 allant jusqu'à une acuité visuelle finale comprise entre 0,8 à 1,0. Ces 3 patients sont porteurs de la mutation G11778A.

Dans le groupe non traité, aucune amélioration n'a été observée.

Toutefois, compte tenu de la méthodologie (étude observationnelle) sur un très faible effectif de patients, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires.

09.5 Résumé & discussion

RAXONE (idébénone) a obtenu une AMM sous circonstances exceptionnelles le 8 septembre 2015 dans le traitement des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). Lors du précédent examen par la Commission de la transparence (avis du 16 mars 2016), le laboratoire avait fourni les résultats de l'étude RHODOS *versus* placebo, randomisée en double aveugle ayant inclus 85 patients ayant une NOHL depuis moins de 5 ans. Aucune différence significative n'avait été mise en évidence par rapport au placebo en termes de meilleure récupération de l'acuité visuelle de l'un des deux yeux (critère de jugement principal).

Pour la réévaluation de RAXONE (idébénone), le laboratoire a soumis un dossier principalement basé sur les études demandées dans le cadre de l'AMM conditionnelle :

- l'étude LEROS interventionnelle ouverte de phase IV visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de RAXONE (idébénone) comparativement à une cohorte historique de patients atteints de NOHL et décrivant l'histoire naturelle de la maladie ;
- les données finales issues d'un programme compassionnel d'accès élargi²² organisé par le laboratoire pour permettre la mise à disposition de RAXONE (idébénone) chez des patients ayant une NOHL en Europe, Australie et Nouvelle-Zélande ;
- l'étude PAROS post-autorisation non-interventionnelle (PASS) ayant pour but d'évaluer la tolérance de RAXONE (idébénone) dans le traitement des patients atteints de NOHL ;

²² Catarino CB, et al. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol. 2020;40:558-565

- 4 études observationnelles rétrospectives issues d'une analyse de la littérature et rapportant l'utilisation de l'idébénone dans la prise en charge des NOHL [Orssaud C, et al.²³ (2019), Pemp B, et al.²⁴ (2019), Pemp B, et al.²⁵ (2021), Tonagel F, et al.²⁶ (2020)].

► Efficacité

L'étude LEROS, étude interventionnelle ouverte, a inclus des adultes et des adolescents (≥ 12 ans) ayant NOHL depuis moins de 5 ans, qui ont été traités par une dose d'idébénone de 300 mg 3 fois/jour par voie orale pendant 24 mois. La NOHL devait être génétiquement confirmée de type G11778A, T14484C ou G3460A.

Les 198 patients inclus dans l'étude (population ITT) ont été appariés à 372 patients d'une cohorte historique externe décrivant l'histoire naturelle de la maladie. La durée de suivi a été ≥ 24 mois pour 74,2 % des patients de l'étude LEROS et pour 35,6 % des patients de la cohorte historique. Les patients ayant pu être inclus avant la réalisation du test génétique, seuls ont été analysés 80 patients dans l'étude LEROS et 106 patients dans la cohorte historique porteurs des mutations G11778A, T14484C ou G3460A (population ITT modifiée : ITTm). La mutation G11778A était la plus représentée, mise en évidence chez 50 % des patients de l'étude LEROS et 72,6 % des patients de la cohorte historique. La majorité des patients avaient deux yeux symptomatiques, 91,3 % dans l'étude LEROS et 84,0 % dans la cohorte historique pour la population ITTm.

Après 12 mois de suivi, le pourcentage d'yeux ayant eu un bénéfice cliniquement pertinent (BCP) défini par une récupération cliniquement pertinente (RCP) ou une stabilisation cliniquement pertinente (SCP) de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité visuelle initiale (critère de jugement principal) a été plus important chez les patients traités par idébénone ≤ 1 an après l'apparition des symptômes que dans la cohorte historique : **42,3 % (60/142) versus 20,7 % (40/193) respectivement (p = 0,0020).**

Bien qu'exploratoires, les résultats en termes de récupération cliniquement pertinente et en termes de stabilisation cliniquement pertinente chez les patients traités par idébénone depuis moins d'un an et les résultats en termes de bénéfice cliniquement pertinent chez les patients traités depuis plus d'un an (critères secondaires) sont cohérents avec ceux obtenus sur le critère de jugement principal.

Le programme compassionnel d'accès élargi (SNT-EAP-001) est une étude rétrospective, non comparative, réalisée en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande, chez des patients ayant une NOHL génétiquement confirmée, traités par idébénone. Le traitement devait être instauré dans l'année qui suivait le début des symptômes de NOHL dans l'œil étudié. Chez les patients ayant le second œil atteint, les symptômes sur le second œil devaient avoir été observés dans l'année précédant l'inclusion. Les patients ont tous reçu de l'idébénone selon le dosage prescrit par leur médecin (généralement 900 mg/j par voie orale en 3 doses quotidiennes de 300 mg).

La population de l'analyse de l'efficacité, correspond aux patients inclus ayant reçu au moins une dose de RAXONE (idébénone), ayant une des 3 principales mutations de l'ADN mitochondrial pour la NOHL, dans un délai de moins de 12 mois depuis le début des symptômes dans l'œil le plus récemment affecté et pour lesquels au moins une donnée d'acuité visuelle post-inclusion était disponible. Parmi les 111 patients inclus initialement, 87 ont été inclus dans la population d'analyse. Etant donné le caractère rétrospectif et non comparatif de l'étude, les résultats présentés sont purement exploratoires.

²³ Orssaud C, Bidot S, Lamirel C, Brémond Gignac D, Touitou V, Vignal C. RAXONE dans la neuropathie optique de Leber : retour d'expérience parisienne [Raxone in the Leber optical neuropathy : Parisian experience]. *J Fr Ophtalmol*. 2019;42:269-275

²⁴ Pemp B, Kircher K, Reitner A. Visual function in chronic Leber's hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:2751-2757

²⁵ Pemp B, Mitsch C, Kircher K, Reitner A. Changes in Visual Function and Correlations with Inner Retinal Structure in Acute and Chronic Leber's Hereditary Optic Neuropathy Patients after Treatment with Idebenone. *J Clin Med*. 2021;10:151

²⁶ Tonagel F, Wilhelm H, Richter P, Kelbsch C. Leber's hereditary optic neuropathy: course of disease in consideration of idebenone treatment and type of mutation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;18 dec 2020. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-05045-4>

L'âge médian était de 31,4 ans, 62,1 % (54/87) des patients avaient une mutation G11778A, 19,5 % (17/87) une mutation G3460A et 18,4 % (16/87) une mutation T14484C. La durée médiane de traitement a été de 23,2 mois.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une récupération cliniquement pertinente (RCP²⁷) a été de **35,6 % (31/87) par rapport à l'inclusion** et de 46 % (40/87) par rapport au nadir.

Chez les patients ayant une acuité visuelle au-dessus du seuil légal de perte de vision sévère (< 1,0 logMAR ou 20/200 sur l'échelle de Snellen), le pourcentage de patients ayant obtenu une stabilisation cliniquement pertinente (SCP²⁸) par rapport à l'inclusion a été de **50 % (12/24)**.

Le pourcentage de patients ayant obtenu un bénéfice cliniquement pertinent (BCP = RCP ou SCP) a été de **40,2 % (35/87)** par rapport à l'inclusion et de 47,1 % (41/87) par rapport au nadir.

Une autre étude observationnelle rétrospective française publiée dans la littérature [Orssaud et al (2019)¹¹], a inclus 17 patients traités par idébénone dans le cadre d'une ATU nominative. Les patients étaient tous atteints d'une NOHL génétiquement confirmée et diagnostiquée depuis moins d'un mois. Il a été observé une amélioration de l'acuité visuelle > 10 lettres ETDRS chez 4/17 (23,5 %) patients, une stabilité de l'acuité visuelle (absence de dégradation ou dégradation ≤ 10 lettres) chez 5/17 (29,4 %) patients et une aggravation chez 8/17 (47,1 %) patients.

Les résultats des études observationnelles autrichiennes de Pemp et al (2019)¹² et 2021¹³) et allemande de Tonagel et al (2020)¹⁴, malgré leurs faiblesses autrichiennes, de méthodologiques sont cohérents avec ceux de l'étude observationnelle française Orssaud et al (2019), suggérant une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients atteints de NOHL, principalement chez les patients ayant des symptômes depuis moins d'un an. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où la prise en charge des patients en France peut différer de la prise en charge à l'étranger.

► Tolérance

Dans l'étude LEROS (n = 198), la durée moyenne de suivi a été de 589 jours. Les EI les plus fréquents ont été une céphalée (18,7 %), une rhinopharyngite (16,7 %), une diarrhée (9,6 %) une augmentation de l'aminotransférase (8,6 %), une augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine (7,6 %), une nausée (7,6 %), une augmentation de l'aspartate aminotransférase (7,1 %) et une douleur oropharyngée (7,1 %), une toux (6,1 %) et une augmentation de la gamma-glutamyl transférase (5,1 %). Les EI ont été majoritairement de gravité légère ou modérée. Les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 49 (24,7 %) patients.

Un EI grave a été rapporté chez 27 (13,6 %) patients, principalement des infections chez 8 patients (4,0 %), une perturbation des paramètres biologiques chez 3 patients (augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la créatine phosphokinase, de la gamma-glutamyl transférase ou de l'urobilinogène urinaire), des troubles neurologiques chez 5 patients (aucun chez plus d'un patient), des troubles psychiatriques chez 5 patients dont 3 cas de tentative de suicide).

Les données de tolérance du programme compassionnel d'accès élargi sont issues de l'observation de 111 patients traités par idébénone (pour un total de 1976 patients-années), parmi lesquels 30 patients ont eu 57 événements indésirables.

Les événements indésirables ont été le plus souvent des troubles gastro-intestinaux (n = 17), notamment des diarrhées (n = 5) et des nausées (n = 4), des anomalies des paramètres biologiques (n = 10), notamment une augmentation des enzymes hépatiques, des troubles psychiatriques (n = 6) et des infections (n = 4).

²⁷ La récupération cliniquement pertinente de l'acuité visuelle était définie, soit comme le passage de l'impossibilité de lire les lettres sur l'échelle ETDRS (hors échelle à partir de 1 mètre ; 1,68 logMAR) à la possibilité de lire les lettres sur une ligne complète (5 lettres de la carte ETDRS), soit par l'amélioration de la lecture de lettres d'au moins 2 lignes (10 lettres ; 0,2 logMAR) pour les patients qui pouvaient lire les lettres à l'inclusion.

²⁸ La stabilisation cliniquement pertinente était définie comme un patient ayant un logMAR de < 1,0 à l'inclusion (soit au-dessus du seuil légal de perte de vision sévère / cécité aux États-Unis États ; 20/200 sur l'échelle de Snellen) dans au moins un œil et dont cette acuité a été maintenue dans cet œil lors de leur dernière visite d'observation.

Les données (résultats intermédiaires) de tolérance de l'étude non-interventionnelle post-autorisation (PASS) portent sur 229 patients traités par idébénone 900 mg/j avec une durée médiane d'exposition de 602 jours (1 an et 8 mois).

Les principaux événements indésirables ont été majoritairement d'intensité faible (n = 52) et seuls 7 patients ont eu un événement indésirable grave.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été :

- des anomalies des paramètres biologiques (n = 35), notamment des augmentations de la gamma glutamyl-transférase (n = 12), de l'alanine aminotransférase (n = 12), de l'aspartate aminotransférase (n = 8),
- des troubles gastro-intestinaux (n = 29), notamment des diarrhées (n = 15).

Chez 4 (7,3 %) patients il a été rapporté une hypertrophie ventriculaire gauche dans le groupe idébénone *versus* aucun patient dans le groupe placebo et un cas de fibrillation auriculaire.

Par ailleurs, deux cas de leucopénie ont été rapportés.

► Discussion

Dans le dossier initial, aucune différence significative n'avait été mise en évidence dans l'étude de phase II RHODOS (comparative, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 85 patients) entre l'idébénone et le placebo en termes de meilleure récupération de l'acuité visuelle de l'un des deux yeux (critère de jugement principal).

Dans le dossier de réévaluation, une nouvelle étude clinique a été fournie avec toutefois une méthode moins robuste dans la mesure où les patients inclus dans l'étude LEROS ont été comparés à une cohorte historique avec appariement des patients en fonction des critères d'inclusion et de non-inclusion. Ce type d'étude aurait pu permettre d'inclure plus de patients, cependant sur les 198 patients inclus au départ, seuls 80 patients ayant l'une des trois mutations G11778A, T14484C ou G3460A ont été retenus pour l'analyse de l'efficacité. Malgré le nombre important de patients exclus de l'analyse d'efficacité, l'analyse a été faite dans les conditions prévues au protocole puisqu'il avait été estimé qu'un effectif minimum de 80 patients était nécessaire pour mettre en évidence une différence par rapport à la cohorte historique.

Pour cette étude, le critère de jugement principal (bénéfice cliniquement pertinent cumulant les patients avec réponse cliniquement pertinente ou stabilisation cliniquement pertinente) est différent de celui de l'étude RHODOS (meilleure récupération de l'acuité visuelle), ce qui ne permet pas de confirmer ou d'infirmer les résultats précédemment obtenus sur une même base d'évaluation. Selon ce nouveau critère de jugement, l'idébénone a été supérieure à l'absence de traitement dans la cohorte historique avec une différence qui peut être considérée comme cliniquement pertinente (42,3 % d'yeux répondeurs dans le groupe idébénone *versus* 20,7 % dans la cohorte historique, p = 0,0020). Dans la mesure où dans la NOHL, non seulement l'acuité visuelle mais aussi le champ visuel est atteint, parfois indépendamment de la baisse d'acuité visuelle, il aurait été également pertinent d'évaluer le champ visuel.

Bien qu'exploratoires, les résultats observés sur les autres critères de jugement, à savoir le pourcentage d'yeux ayant une récupération cliniquement pertinente et le pourcentage d'yeux ayant une stabilisation cliniquement pertinente chez les patients traités moins d'un an après le début des symptômes, composantes du critère de jugement principal, ainsi que le pourcentage d'yeux ayant un bénéfice cliniquement pertinent chez les patients ayant des symptômes depuis plus d'un an, sont cohérents avec ceux du critère de jugement principal.

Il convient de noter que l'ATU octroyée pour RAXONE (idébénone) portait uniquement sur les patients qui avaient des symptômes depuis moins d'un an lors de la mise sous traitement.

Les résultats de l'étude observationnelle rétrospective issue du programme d'accès compassionnel international sont du même ordre que ceux observés chez les patients de l'étude LEROS avec, chez les patients traités depuis moins d'un an après le début des symptômes, un bénéfice cliniquement pertinent (amélioration ou stabilisation de l'acuité visuelle) chez 40 % des patients par rapport à leur inclusion. Il convient de noter que ce pourcentage passe à 47 % si on considère le nadir au lieu du moment de l'inclusion (les symptômes continuent à s'aggraver pendant un an après le début des symptômes et ce malgré la mise sous traitement).

Ils sont également cohérents avec ceux de l'étude observationnelle française rétrospective [Orssaud et al (2019)¹¹], dans laquelle il a été observé une amélioration de l'acuité visuelle > 10 lettres ETDRS par rapport à l'inclusion ou une stabilité de l'acuité visuelle (absence de dégradation ou dégradation ≤ 10 lettres) chez 9/17 (52,9 %) patients traités dans le cadre d'une ATU nominative.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé l'idébénone au traitement de thérapie génique par LUMEVOQ (lenadogene nolparvovec), celui-ci ayant été mis à disposition par le biais d'une ATU nominative en 2019 puis d'une ATU de cohorte en juillet 2021. Son utilisation est limitée aux patients atteints de NOHL ayant la mutation G11778A du gène mitochondrial ND4. Ce médicament n'a pas fait l'objet, à ce jour, d'une évaluation par la Commission de la Transparence.

Le profil de tolérance est marqué principalement par une rhinopharyngite, des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées), une céphalée et une augmentation des enzymes hépatiques. La surveillance de la fonction hépatique et des hépatites a été maintenue comme risque potentiel dans la dernière version du PGR.

Il convient de noter également un cas d'hypertrophie ventriculaire gauche chez 4 patients de l'étude de tolérance PASS *versus* aucun dans le groupe placebo et 6 cas de troubles psychiatriques dont 2 graves (un suicide et un cas de troubles bipolaires) dans le programme d'accès compassionnel élargi. Ces cas de troubles psychiatriques s'ajoutent aux 5 cas, dont 3 cas de tentative de suicide, rapportés dans l'étude RHODOS). Ces risques cardiaques et psychiatriques ne sont pas spécifiés dans le RCP ou le PGR.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré les limites en termes de transposabilité des résultats (faiblesse méthodologique des études, absence d'évaluation du champ visuel), il est attendu un impact modéré de RAXONE (idébénone) sur la morbidité. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré faute de données.

En conséquence, RAXONE (idébénone) apporte une réponse partielle au besoin médical non-couvert identifié.

L'intérêt potentiel de ce médicament en termes d'organisation des soins dans une maladie invalidante et actuellement sans traitement validé n'a pas été évalué.

09.6 Programme d'études

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|-------------------------------|--|--------------------------------------|
| PASS (SNT-IV-003) PAROS | Registre d'une durée de 5 ans. Cette étude non interventionnelle est conçue pour collecter des informations supplémentaires sur l'utilisation de RAXONE (idébénone) dans le traitement de la NOHL, notamment sur la sécurité à long terme dans des conditions réelles d'utilisation | Rapport final prévu en décembre 2021 |

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

D'après le consensus international de 2017³ composé d'experts d'Europe et d'Amérique du Nord, la prise en charge de la NOHL comprend le conseil génétique, l'information du patient sur les facteurs de risque liés au mode de vie potentiellement évitables (fumer, boire, facteurs environnementaux toxiques) et, pour les cas subaigus et dynamiques, l'utilisation de l'idébénone à la dose actuellement approuvée de 900 mg par jour. Selon le consensus international, le traitement par idébénone doit être interrompu chez les patients non-répondeurs et n'est actuellement pas recommandé chez les patients en phase chronique de la maladie.

Depuis juin 2021, l'idébénone n'est plus disponible en France en raison de la fin de l'ATU de cohorte.

En pratique, des médicaments (glutathion, vitamine E ou co-enzyme Q1010) sont utilisés en raison d'un mécanisme d'action (médicaments antioxydants) laissant supposer un intérêt dans cette maladie, toutefois, leur efficacité n'a pas été démontrée et ils ne sont pas recommandés dans le consensus international³.

Récemment, LUMEVOQ (lenadogene nolparvovec), médicament de thérapie génique, a été mis à disposition par le biais d'une ATU nominative en 2019 puis d'une ATU de cohorte en juillet 2021. Son utilisation est limitée aux patients ayant une perte de vision due à la NOHL du fait d'une mutation confirmée G11778A du gène mitochondrial ND4, principale mutation observée dans la NOHL.

En plus des mesures hygiéno-diététiques, la prise en charge comporte une rééducation de la basse vision.

Place de RAXONE (idébénone) dans la stratégie thérapeutique :

RAXONE (idébénone) est un traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

011.1 Service Médical Rendu

► La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) associée à troubles de la vision est une maladie grave débutant le plus souvent chez jeune l'adulte et touchant plus particulièrement les hommes. Elle altère la qualité de vie, notamment du fait de son caractère invalidant, lié à la perte visuelle qui évolue vers à la cécité.

► RAXONE 150 mg (idébénone), comprimé pelliculé entre dans le cadre du traitement à visée curative.

► Compte tenu :

- de la démonstration de l'efficacité de l'idébénone en termes de bénéfice cliniquement pertinent (défini par la récupération cliniquement pertinente ou la stabilisation cliniquement pertinente de l'acuité visuelle) chez des patients adultes et adolescents atteints de NOHL mais d'une démonstration qui n'est pas optimale (étude ouverte, non randomisée, versus cohorte historique),
- de l'absence d'efficacité démontrée sur le champ visuel,
- d'un profil de tolérance principalement marqué par une rhinopharyngite et des troubles gastro-intestinaux mais comportant un risque hépatique (augmentation des enzymes hépatiques et hépatite : risque important potentiel mentionné dans le PGR et de fréquence indéterminée selon le RCP),

son rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

► Il n'existe pas d'autre médicament ayant l'AMM dans cette indication. A noter que la spécialité LUMEVOQ (lenadogene nolparvovec) est disponible en ATU dans l'indication du : traitement de thérapie génique chez les patients atteints de NOHL ayant la mutation G11778A du gène mitochondrial ND4.

► Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie conduisant à un handicap visuel pouvant aller jusqu'à la cécité,
- du besoin médical non couvert dans cette maladie rare,
- de la réponse partielle besoin non couvert identifié du fait :
 - o d'un impact attendu sur la morbidité en termes de récupération ou de stabilisation de l'acuité visuelle chez les patients ayant des symptômes depuis moins d'un an ou plus d'un an, bien que la démonstration soit de faible qualité, et en notant toutefois l'absence de données sur le champ visuel, également altéré dans cette maladie,
 - o de l'absence d'impact en termes de qualité de vie faute de données,
- de l'absence d'impact sur le parcours de soins et/ou de vie, en l'absence de données notamment sur l'organisation des soins ;

RAXONE (idébénone) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RAXONE 150 mg (idébénone), comprimé pelliculé est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'idébénone par rapport à l'absence de traitement, dans l'étude de phase IV LEROS comparative versus cohorte historique, en termes de bénéfice cliniquement pertinent (défini par une récupération cliniquement pertinente ou une stabilisation cliniquement pertinente) de l'acuité visuelle chez des patients adultes et adolescents atteints de NOHL ayant des symptômes depuis moins d'un an (critère de jugement principal : 42,3 % des yeux versus 20,7 %, $p = 0,0020$) ;
- du besoin médical non couvert dans une maladie rare et invalidante évoluant vers la cécité,

Mais au regard :

- du caractère non optimal de cette démonstration du fait de la méthodologie (non randomisée, ouverte, versus cohorte historique) ;
- de l'absence de donnée disponible sur le champ visuel, impacté également dans cette maladie ;
- d'un profil de tolérance principalement marqué par une rhinopharyngite (fréquence $\geq 1/10$) et des troubles gastro-intestinaux (diarrhée : fréquence $\geq 1/10$) mais comportant un risque hépatique (augmentation des enzymes hépatiques et hépatite : risque important potentiel mentionné dans le PGR et de fréquence indéterminée selon le RCP) ;

la Commission considère que RAXONE 150 mg (idébénone), comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des troubles de la vision de l'adulte et de l'adolescent atteints de neuropathie optique de Leber (NOHL).

011.3 Population cible

La population cible de RAXONE (idébénone) est définie par les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) développant des troubles de la vision.

La prévalence de la NOHL serait d'environ 1/50 000 à 1/39 000^{4,7,8,29}. En extrapolant aux données de la population française des adultes et des adolescents à partir de 12 ans (données INED 2021), la population cible estimée pour RAXONE se situerait entre 1124 et 11442 patients.

En France, au cours de la période ATU et post-ATU, de 2014 à aujourd'hui, 150-160 patients au maximum ont été traités en même temps (données du laboratoires).

Par conséquent, la population cible de RAXONE (idébénone) peut être estimée à environ 150-160 patients.

012 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

²⁹ Meyerson C, Van Stavern G et McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. Clin Ophthalmol 2015;9:1165-76

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 8 avril 2021 Date d'examen : 17 novembre 2021 Date d'adoption : 1 ^{er} décembre 2021 Date d'audition du laboratoire : 19 janvier 2022 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Oui (association « Ouvrir les yeux ») |
| Expertise externe | Oui |
| Présentations concernées | <u>RAXONE 150 mg, comprimés pelliculés B/180 (34009 300 245 6 0)</u> |
| Demandeur | SANTHERA PHARMACEUTICALS |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale : 08/09/2015 (procédure centralisée) AMM sous circonstances exceptionnelles renouvelée le 06/0/2020 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en ophtalmologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament orphelin : date d'octroi du statut le 15/01/2007. ATU de cohorte du 09/01/2014 au 30/06/2021 dans une indication plus restreinte que le libellé d'AMM : « RAXONE est indiqué dans le traitement des patients âgés de plus de 14 ans présentant un épisode de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) dont les symptômes ont débuté depuis moins d'un an. » |
| Code ATC | N06BX13 |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire