

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 29 juin 2016

***cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées
ex vivo contenant des cellules souches***

HOLOCLAR 79 000 à 316 000 cellules/cm², substitut de tissu vivant
Boîte de 1 implant (CIP : 34009 550 056 1 2)

Laboratoire CHIESI S.A.

Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des patients adultes souffrant d'une déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère (définie par la présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée, avec atteinte de la cornée centrale et acuité visuelle sévèrement altérée), unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques. Un minimum de 1 à 2 mm² de limbe non endommagé est nécessaire pour la biopsie. »

SMR	<p>SMR <u>important</u> dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux et - atteinte de la cornée centrale et - acuité visuelle sévèrement altérée. <p>SMR <u>insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les formes ne répondant pas à ces critères.</p>
ASMR	<p>HOLOCLAR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux et - atteinte de la cornée centrale et - acuité visuelle sévèrement altérée.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>HOLOCLAR est un traitement de première intention dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux et - atteinte de la cornée centrale et - acuité visuelle sévèrement altérée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	17/02/2015 (procédure centralisée) AMM conditionnelle
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament orphelin
Classification ATC	S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01X Autres médicaments ophtalmologiques S01XA Autres médicaments ophtalmologiques S01XA19 Cellules souches limbiques pour transplantation autologue

02 CONTEXTE

HOLOCLAR est un médicament orphelin ayant une AMM pour le traitement des patients adultes souffrant d'une déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques.

Il s'agit d'un substitut de tissu vivant se présentant sous la forme d'un feuillet transparent circulaire de 300 000 à 1 200 000 cellules épithéliales cornéennes humaines autologues viables (79000 – 316 000 cellules /cm²). Ce médicament est issu d'un processus industriel consistant à amplifier les cellules souches *ex vivo* afin d'obtenir un feuillet de cellules épithéliales vivantes. L'amplification des cellules est réalisée à partir d'un prélèvement biopsique de 1 à 2 mm² de limbe non endommagé réalisé chez le patient qui recevra le feuillet cellulaire.

L'objectif thérapeutique visé avec HOLOCLAR est le remplacement de l'épithélium cornéen et des cellules souches limbiques perdues chez les patients dont le limbe a été détruit par une brûlure oculaire physique ou chimique. Au cours du processus de réparation de la cornée, les cellules souches implantées sont destinées d'une part à se multiplier, se différencier et migrer pour régénérer l'épithélium de la cornée, et d'autre part à maintenir un réservoir de cellules souches pouvant régénérer de manière continue l'épithélium de la cornée.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des patients adultes souffrant d'une déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère (définie par la présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée, avec atteinte de la cornée centrale et acuité visuelle sévèrement altérée), unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques. Un minimum de 1 à 2 mm² de limbe non endommagé est nécessaire pour la biopsie. »

04 POSOLOGIE

« Ce médicament est réservé à un usage autologue. HOLOCLAR ne doit être administré que par un chirurgien formé et qualifié et son usage est réservé au milieu hospitalier.

Posologie

La quantité de cellules à utiliser dépend de la taille (surface en cm²) de la surface de la cornée. Chaque préparation d'HOLOCLAR contient une dose individuelle de traitement avec un nombre suffisant de cellules pour couvrir la surface entière de la cornée. La dose recommandée d'HOLOCLAR est de 79 000 à 316 000 cellules/cm², correspondant à 1 cm² de produit/cm² de lésion. Chaque préparation d'HOLOCLAR est destinée à un traitement unique. Le traitement peut être renouvelé si le médecin traitant l'estime nécessaire. »

Procédure

L'ensemble des procédures associées à l'implantation d'HOLOCLAR est disponible en annexe¹.

Prélèvement biopsique

Un prélèvement biopsique de 1 à 2 mm² de limbe non endommagé est nécessaire à la fabrication d'HOLOCLAR. La biopsie est réalisée sous anesthésie locale. L'œil fait l'objet d'un lavage de la surface oculaire avec une solution saline équilibrée stérile pour irrigation oculaire et est suivi du détachement de la conjonctive du limbe pour exposer le site cornéen de prélèvement du prélèvement biopsique. Une incision de 2 x 2 mm est effectuée pour la biopsie. La biopsie est placée dans un tube à essai stérile fourni par le fabricant contenant le milieu de transport. La biopsie doit être réceptionnée par le fabricant dans les 24 heures qui suivent le prélèvement.

Traitement post-prélèvement biopsique

Une prophylaxie appropriée avec un traitement antibiotique topique doit être administrée après le prélèvement biopsique.

Implantation

HOLOCLAR est exclusivement destiné à la régénération des cellules souches limbiques autologues, en conformité avec l'indication thérapeutique approuvée, et doit être implanté en conditions aseptiques conjointement à une péritomie limbique, une incision de la conjonctive et une excision du tissu fibro-vasculaire cornéen de la zone défectueuse. Ensuite, l'insert est mis en place sous la conjonctive incisée. L'insert en excès est découpé et les bords sont recouverts par la conjonctive et cousus à l'aide de 2 ou 3 points de sutures en vicryl ou en soie de 8/0 afin de former un scellement physique de la lésion et de sécuriser l'implant. Les paupières sont maintenues fermées sur l'insert à l'aide d'une bande steri-strip.

L'implantation d'HOLOCLAR est généralement réalisée sous anesthésie locale rétrobulbaire ou parabolbaire. Les autres techniques anesthésiques peuvent être réalisées à la discrétion du chirurgien.

Traitement postopératoire

Un protocole approprié de traitement prophylactique antibiotique et anti-inflammatoire topique et systémique doit être administré après l'implantation.

Le protocole suivant est suggéré : la doxycycline 100 mg en comprimés deux fois par jour (ou amoxicilline 500 mg deux fois par jour) et la prednisone par voie orale à la dose quotidienne de 0,5 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 25 mg) par jour doivent être administrées pendant 2 semaines à compter du jour de l'intervention chirurgicale. L'administration de l'antibiotique systémique doit être arrêtée après 2 semaines et la dose quotidienne de prednisone réduite à 0,25 mg/kg

¹ Du RCP

(maximum 12,5 mg) par jour pendant 1 semaine, jusqu'à 0,125 mg/kg (maximum 5,0 mg) par jour pendant la semaine suivante puis arrêtée.

Deux semaines après l'intervention chirurgicale, un traitement topique par corticoïde doit être instauré avec un collyre de dexaméthasone 0,1 % sans conservateur, à raison de 1 goutte trois fois par jour pendant 2 semaines, puis réduit à 1 goutte deux fois par jour pendant 1 semaine et 1 goutte par jour pendant une semaine supplémentaire. Le traitement par corticoïde topique peut être poursuivi en cas d'inflammation oculaire persistante. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La surface antérieure de l'œil est couverte par 2 épithéliums différents hautement spécialisés, la cornée et la conjonctive. En cas d'atteinte de la cornée ou après mort cellulaire naturelle, les cellules épithéliales cornéennes se régénèrent à partir d'une population spécifique de cellules souches (les cellules souches limbiques), situées dans une étroite zone transitionnelle de la surface oculaire, entre la cornée et le bulbe conjonctif, région appelée limbus.

Ces cellules souches sont progénitrices des kératocytes de l'épithélium cornéen, mais non des kératocytes conjonctivaux.

Le déficit en cellules souches limbiques (DCSL) est l'expression d'un double processus :

- une régénération qualitativement et/ou quantitativement insuffisante de l'épithélium cornéen,
- l'invasion cornéenne par une prolifération fibrovasculaire d'origine conjonctivale.

Le terme « déficit » traduit l'incapacité des cellules souches limbiques à assurer le renouvellement normal de l'épithélium cornéen.

Le DCSL peut être primitif ou secondaire à une maladie systémique ou à un traumatisme local.

Parmi les DCSL secondaires, ceux liés à une brûlure oculaire sont rares (prévalence en Europe < 0,33/10 000), mais parmi les plus graves en termes de qualité de vie, atteinte de la vision, perte de la capacité à travailler et coûts sociaux.

En cas de déficience limbique, les principaux symptômes sont en relation avec un déficit épithélial cornéen : douleur, photophobie, inflammation chronique, larmoiement, et progressivement, diminution de l'acuité visuelle par perte de la régularité et de la transparence de l'épithélium. En l'absence de traitement, la douleur devient chronique et l'atteinte épithéliale persistante entraîne un risque élevé de kératite bactérienne, de perforation de la cornée et, à terme, de cécité.

Actuellement, plusieurs techniques de reconstruction sont disponibles :

- La cicatrisation dirigée : pour les déficits intéressant au maximum 2 quadrants, dans ce cas la zone de conjonctivalisation est réséquée et une greffe de membrane amniotique est associée pour favoriser la cicatrisation à partir du limbe sain.
- La greffe autologue de limbe sans amplification^{2,3,4} : Celle-ci n'est possible que lorsqu'il reste suffisamment de limbe, c'est-à-dire en cas de déficience unilatérale ne dépassant pas 2 quadrants. Le limbe résiduel doit être préservé sur l'œil valide pour ne pas entraîner de déficit secondaire au prélèvement. Deux prélèvements de limbe de 2 mm sur 4 mm sont réalisés et transposés de l'œil sain à l'œil malade. L'autogreffe de limbe permet, outre la régénération d'un épithélium cornéen de phénotype normal, d'enrayer l'évolution d'une ulcération cornéenne aseptique, très fréquente en cas de nécrose limbique extensive.

² Gatinel D & Hoang-Xuan T. Le déficit en cellules souches limbiques. J F Ophtalmol 2000;23:718-28

³ Burillon C. Cultures de cellules souches épithéliales : un espoir. Réflexions Ophtalmol 2011;16:8-10

⁴ Wylegala E et al. Limbal stem cells transplantation in the reconstruction of the ocular surface: 6 year-experience. Eur J Ophthalmol 2008;18:886-90

D'autres techniques ont été proposées ou sont en cours d'évaluation :

- La greffe de cellules issues de cultures de cellules de la muqueuse buccale a été proposée dans le déficit total bilatéral en cellules souches limbiques. Elle se présente sous la forme d'un feuillet transparent, résistant, viable et rapidement bioadhésif de cellules cultivées par technologie UpCell-insert, permettant la greffe sur le stroma de la cornée sans suture⁵.
- La greffe de limbe allogénique de donneur décédé peut également être proposée en cas de DCSL.
- Le « SLET » (« Simple Limbal Epithelium Transplantation ») : technique nouvellement publiée visant à la réalisation d'autogreffes à partir d'un prélèvement unique de 2 mm sur 2. Ce prélèvement est ensuite partagé en de multiples fragments qui sont ensuite collés à l'aide de fibrine sur la cornée pathologique dont le pannus conjonctival aura été débridé. Il s'agit donc ici d'une expansion « in vivo » d'explants limbiques.

Par conséquent, le besoin thérapeutique n'est pas couvert dans les formes les plus sévères touchant au moins 2 quadrants et bilatérales.

La greffe autologue de cellules souches limbiques après amplification va permettre de traiter des patients qui étaient en impasse thérapeutique.

⁵ Burillon C et al. Cultured autologous oral mucosal epithelial cell sheet (CAOMECS) transplantation for the treatment of corneal limbal epithelial stem cell deficiency. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:1325-1331

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

HOLOCLAR est le seul médicament ayant une AMM dans le traitement des patients adultes souffrant d'une DCSL modéré à sévère (définie par la présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée, avec atteinte de la cornée centrale et acuité visuelle sévèrement altérée), unilatéral ou bilatéral, causé par des brûlures oculaires chimiques ou physiques.

06.2 Autres technologies de santé

La greffe de limbe autologue peut être utilisée dans les formes de DCSL unilatérale non sévères (moins de 2 quadrants atteints).

► Conclusion

Dans la stratégie thérapeutique, HOLOCLAR s'adresse à des formes de DCSL bilatérales touchant au moins 2 quadrants causées par une brûlure physique ou chimique. Par conséquent, HOLOCLAR n'a pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Italie	En cours	Indication de l'AMM
Espagne	En cours	Indication de l'AMM
Danemark	En cours	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose sur :

- 3 études rétrospectives non comparatives multicentriques portant sur des patients traités pendant la période 1998-2007 et suivis jusqu'en 2010 (HLSTM01 ayant inclus 106 patients, HTLSM02, 29 patients, et HTLSM04, 15 patients) ;
- 2 publications, Rama en 2001 et Marchini en 2012, soumises comme données complémentaires pour l'enregistrement européen, ayant inclus respectivement 18 et 16 patients qui n'ont pas été inclus dans les deux études rétrospectives ;
- 2 publications rapportant des analyses complémentaires chez des patients inclus dans les études ci-dessus (Rama, 2010 et Pellegrini, 2013).

L'étude HTLSM02 a inclus 29 patients traités par 7 centres italiens avec des protocoles non similaires (pas de standardisation des évaluations, ni des critères d'inclusion des patients). Les données de cette étude seront donc présentées uniquement pour l'évaluation de la tolérance.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes rétrospectives non comparatives HTLSM01 et HTLSM04

► Etude HTLSM01

	Etude HTLSM01
Objectif principal de l'étude	Evaluer le succès de la transplantation de cellules souches limbiques autologues en culture, 12 mois après l'intervention.
Méthode	Etude rétrospective non comparative, multicentrique (2 centres italiens).
Critères d'inclusion	Déficit en cellules souches limbiques modéré à sévère (échelle de gravité en 4 points : absent, léger, modéré, sévère), secondaire à une brûlure oculaire, uni ou bilatéral, avec un minimum de 1-2 mm ² de limbe non endommagé afin de permettre le prélèvement nécessaire à l'amplification des cellules souches en culture.
Traitement	Transplantation de cellules souches limbiques autologues amplifiées <i>ex vivo</i> . Le traitement renouvelable.
Déroulement de l'étude	Inclusion de 1998 à 2008 des patients issus des 2 centres. Evaluation 12 mois après la transplantation puis suivi jusqu'à 10 ans.
Critère de jugement principal	Pourcentage de succès défini comme la présence d'un épithélium cornéen stable (présence de défauts épithéliaux (ulcérations de l'épithélium) ⁶ « absente » ou « traces »), sans récurrence significative de néovascularisation ⁷ (néovascularisation « absente » ou « légère ») 12 mois après l'intervention.

⁶ Evaluation de la présence de défauts épithéliaux (test de coloration à la fluorescéine) :

- Absence : pas de coloration
- Traces : coloration superficielle minime, avec confluence à la lumière
- Légère : coalescence dense de la coloration \leq 2 mm de diamètre
- Sévère : coalescence dense de la coloration $>$ 2 mm de diamètre

⁷ Evaluation de la néovascularisation

- Absence : pas de pénétration de vaisseaux
- Légère : pénétration de vaisseaux \leq 1 quadrant, sans atteinte centrale de la cornée
- Modérée : pénétration de vaisseaux dans 2-3 quadrants, avec/sans atteinte centrale de la cornée
- Sévère : pénétration de vaisseaux dans 4 quadrants, avec/sans atteinte centrale de la cornée

Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sévérité des symptômes oculaires⁸ ▪ Sévérité de l'inflammation⁹ ▪ Acuité visuelle¹⁰ ▪ Présence de néovascularisation <p>Note : les résultats concernant l'évaluation des symptômes, de l'inflammation et de l'acuité visuelle ne seront pas présentés dans la mesure où ces données étaient manquantes à la visite de pré-inclusion pour plus de la moitié des patients.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Tous les patients ayant eu une transplantation entre 1998 et 2007 dans les 2 centres ont été inclus dans l'étude.
Analyse statistique	<p>Analyse de la population en intention de traiter (ITT) définie par tous les patients qui ont eu une transplantation et une visite de contrôle au moins 6 mois après la transplantation. Pour les patients ayant eu au moins deux implantations, seule la dernière a été prise en compte.</p> <p>Gestion des données manquantes : les données manquantes étaient considérées comme des échecs.</p> <p>Une analyse de sensibilité était prévue excluant de l'analyse les patients avec données manquantes.</p> <p>Evaluation des symptômes et de l'inflammation : comparaison des valeurs à 12 mois par rapport à l'inclusion.</p>

Résultats :

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

Au total, 106 patients ont bénéficié d'au moins une transplantation, et 104 patients ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (2 patients exclus du fait de données manquantes).

La population de tolérance était composée de ces 106 patients. Les analyses ont porté sur les 113 transplantations avec données disponibles chez ces 106 patients. Il s'agissait dans 101 cas d'une première transplantation unique, dans 11 cas d'une deuxième transplantation, et dans 1 cas d'une troisième transplantation.

Il y a eu 11 arrêts prématurés de l'étude (10 %) : 6 perdus de vue (5 %), 3 décès (3 %), 2 pour événement indésirable (2 %), 2 sans cause rapportée (2 %) (plusieurs motifs possibles).

La durée moyenne de suivi était de 37 ± 23 mois (extrêmes : 1 - 118 mois).

Les patients étaient le plus souvent (77 %) des hommes ; l'âge moyen était de 47 ans et le motif de l'intervention était une brûlure physique ou chimique dans 97 % des cas. L'atteinte était en moyenne de 18 ans, et pour 85 % des patients, un antécédent de chirurgie oculaire était rapporté, le plus souvent kératoplastie. Une opacification de la cornée était présente chez tous les patients. L'acuité visuelle était le plus souvent évaluée par le décompte des doigts (42 %) et les mouvements de la main (36 %). L'altération de la vision était sévère pour 89 % des patients.

Tous les patients avaient une néovascularisation superficielle, modérée dans 56 % des cas et sévères dans 43 % des cas, l'information était manquante pour un cas.

Les défauts étaient absents chez 35 % des patients, leur présence était à l'état de trace chez 55 %, légère chez 6 % et sévère chez 5 % des patients.

⁸ Les **symptômes oculaires** (douleur, brûlure, photophobie) étaient mesurés par une échelle en 4 points : 0 = absente, 1 = légère ; 2 = modérée ; 3 = sévère

⁹ La **mesure de l'inflammation** comportait la mesure de l'hyperémie limbique et de l'hyperémie bulbaire selon un score en 4 points : 0 = absente, 1 = légère ; 2 = modérée ; 3 = sévère

¹⁰ L'**acuité visuelle** était évaluée selon le tableau de Snellen (échelle en 1/10). Lorsque cela était impossible, la meilleure performance était définie par score de 1/20, compte de doigts, perception des mouvements la main ou perception de la lumière.

Critère de jugement principal (voir tableau 1) :

L'implantation a été considérée comme un succès 12 mois après l'intervention chez 72,1 %, IC_{95%} = [62,5 ; 80,5] des patients (population ITT avec données manquantes considérées comme des échecs).

Dans l'analyse de sensibilité réalisée avec les patients ayant une évaluation disponible à 12 mois, le pourcentage de succès a été de 75,8 %, IC_{95%} = [66,1 ; 83,8].

Tableau 1 : Résultats sur la proportion d'implantations avec succès, évaluation des néovascularisations et de la présence de défauts (étude HLSTM01)

		Population ITT N = 104
Succès	n (%)	75 (72,1)
	IC _{95%}	[62,5 ; 80,5]
Echec	n (%)	29 (27,9)
Néovascularisation superficielle de la cornée – n (%)	absente	26 (29)
	légère	23 (25)
	modérée	15 (16)
	sévère	8 (9)
	<i>donnée manquante</i>	19 (21)
Présence de défauts épithéliaux – n (%)	absente	70 (67)
	trace	23 (22)
	légère	3 (3)
	sévère	3 (3)
	<i>donnée manquante</i>	5 (5)

Critères de jugement secondaires (voir tableau 1) :

Le pourcentage de patients avec présence de défauts épithéliaux a diminué de 66 % avant implantation d'HOLOCLAR à 28 %, 12 mois après implantation.

Le pourcentage de patients avec présence d'une néovascularisation modérée à sévère a diminué de 99 % avant implantation à 25 %, 12 mois après implantation.

► **Etude HTLSM04**

Cette étude rétrospective non comparative, multicentrique (3 centres italiens) avait pour objectif de confirmer la tolérance et l'efficacité de la transplantation de cellules souches limbiques autologues pour restaurer l'épithélium de la cornée chez des patients souffrant de déficience en cellules souches limbiques secondaire à une brûlure oculaire.

Les patients inclus devaient avoir débuté une procédure (biopsie réalisée) de transplantation de cellules souches limbiques autologues.

Les critères de jugement d'efficacité, évalués 3 mois après l'implantation, étaient les suivants :

- présence de néovascularisation : nombre de quadrants atteints, présence d'une atteinte centrale ou non de la cornée et degré de néovascularisation¹¹.
- présence de défauts

¹¹ **Evaluation de la néovascularisation**

- Absence : pas de pénétration de vaisseaux
- Légère : pénétration de vaisseaux ≤ 1 quadrant, sans atteinte centrale de la cornée
- Modérée : pénétration de vaisseaux dans 2-3 quadrants, avec/sans atteinte centrale de la cornée
- Sévère : pénétration de vaisseaux dans 4 quadrants, avec/sans atteinte centrale de la cornée

- pourcentage de succès¹²
- sévérité des symptômes oculaires¹³ (ces résultats ne seront pas présentés dans la mesure où plus de la moitié des patients avaient des données manquantes pour l'évaluation des symptômes à la visite de pré-inclusion)
- sévérité de l'inflammation¹⁴
- acuité visuelle mesurée par le logMAR¹⁵

Résultats :

Au total, 15 patients ont bénéficié d'une implantation de cellules souches limbiques autologues. La durée médiane de suivi était de 217 jours (extrêmes : 85 - 777 jours).

La grande majorité des patients était des hommes (14/15), et l'âge moyen des patients était de 46,5 ans. Au total, 11 patients avaient déjà bénéficié d'une chirurgie, dont 6 d'une kératoplastie et 6 d'une greffe de membrane amniotique.

La néovascularisation de la cornée était sévère chez 12 patients, avec la présence de défauts à l'état de traces ou légère chez 9 patients. L'inflammation était le plus souvent absente. L'évaluation de l'acuité visuelle n'était pas possible par l'échelle de Snellen et a été réduite aux décomptes de doigts, aux mouvements de la main et à la perception de la lumière.

Succès :

Un succès a été observé chez 9/15 trois mois après implantation d'HOLOCLAR comme lors de la dernière visite de suivi.

Néovascularisation :

Trois mois après l'implantation d'HOLOCLAR, le nombre de quadrants atteints a diminué et cette diminution s'est maintenue jusqu'à la dernière visite de suivi. En particulier, 6 patients n'avaient plus de néovascularisation, 4 avaient une néovascularisation légère dans 1 quadrant à toutes les visites de suivi. Les 5 patients restant avaient 3 ou 4 quadrants atteints aux deux visites post-implantation.

Parmi les patients ayant 4 quadrants atteints et une atteinte centrale de la cornée à la visite pré-implantation (11 patients), 6 avaient 0 ou 1 quadrant atteint 3 mois après implantation avec aucune atteinte centrale de la cornée.

¹² L'implantation d'HOLOCLAR était considérée comme un échec en présence des critères suivants : à toute visite entre la transplantation et J90 :

- Néovascularisation superficielle : modérée ou sévère OU
- Intégrité de l'épithélium cornéen : présence de défauts légers à sévères.

¹³ Les **symptômes oculaires** (douleur, brûlure, photophobie) étaient mesurés par une échelle en 4 points : 0 = absente, 1 = légère ; 2 = modérée ; 3 = sévère

¹⁴ La **mesure de l'inflammation** comportait la mesure de l'hyperémie limbique et de l'hyperémie bulbaire selon un score en 4 points : 0 = absente, 1 = légère ; 2 = modérée ; 3 = sévère

¹⁵ **Logarithme de l'angle minimum de résolution :**

Le **MAR** (« minimum angle of resolution ») est l'unité qui définit le pouvoir séparateur (de résolution) de l'œil. Il correspond à l'angle minimum que peuvent occuper deux sources ponctuelles lumineuses vis à vis de l'œil en étant « juste » séparées. Sa progression est géométrique, et inversement proportionnelle à celle de l'acuité visuelle (quand l'angle MAR double, l'acuité est divisée par 2). En effet, l'acuité visuelle décimale (exprimée en dixièmes) est en fait égale à l'inverse du MAR. Par exemple, pour un MAR de 1 mn, l'acuité visuelle est de 1 soit 10/10. Pour un MAR de 4 mn, l'acuité visuelle est de 1/4 ce qui fait en dixièmes : 2,5/10.

L'unité logMAR est définie comme le logarithme en base 10 de l'acuité visuelle décimale.

- $10/10 = 1 = 10^0$; $-\log \text{MAR} = 0$
- $5/10 = 0,5 = 10^{-0,3}$; $-\log \text{MAR} = 0,3$
- $1/10 = 0,1 = 10^{-1}$; $-\log \text{MAR} = 1$

Le nombre de patients ayant une néovascularisation superficielle modérée à sévère de la cornée est passé de 15 patients avant implantation d'HOLOCLAR à 5 patients (dont 1 patient avec une néovascularisation sévère), 3 mois après implantation comme lors de la dernière visite de suivi.

Présence de défauts :

Le nombre de patients ayant une atteinte de l'épithélium cornéen est passé de 9 avant implantation d'HOLOCLAR à 6, 3 mois après implantation d'HOLOCLAR, et à 4 lors de la dernière visite de suivi.

Acuité visuelle :

En termes d'acuité visuelle chez les patients avec cicatrice du stroma (les données sont manquantes pour le patient sans cicatrice du stroma), on observe une diminution du logMAR (correspondant à une amélioration de l'acuité visuelle) entre la visite pré-implantation et les visites à 3 mois et en fin de suivi. Cette différence est statistiquement significative pour l'acuité visuelle naturelle (voir tableau 2). Une amélioration de l'acuité visuelle naturelle (non corrigée) a été mise en évidence chez 6 patients 3 mois après l'implantation d'HOLOCLAR ainsi que lors de la visite de fin de suivi.

Une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée a été observée chez 5 patients.

Tableau 2 : Evolution de l'acuité visuelle (logMAR) - étude HLSTM04

	Population totale N = 15		
	Avant implantation N = 15	J90 N = 13	Dernière Visite N = 14
Acuité visuelle naturelle Moyenne ± écart-type Evolution par rapport à « avant transplantation »	2,11 ± 0,39	1,86 ± 0,52 -0,32 ± 0,45*	1,81 ± 0,60 -0,38 ± 0,57*
Meilleure acuité visuelle corrigée Moyenne ± écart-type Evolution par rapport à « avant transplantation »	1,96 ± 0,54	1,85 ± 0,56 -0,25 ± 0,63	1,69 ± 0,72 -0,35 ± 0,75

* $p < 0,05$

8.1.2 Etudes publiées

► **Rama (2001)¹⁶**

Cette étude prospective, non comparative, multicentrique, avait pour objectif de mesurer le succès d'une implantation de cellules souches limbiques autologues (CSLA) 12 mois après l'intervention. Les patients devaient être atteints d'un déficit en cellules souches limbiques sévère à total. Le succès était défini comme une amélioration des symptômes cliniques associée à une régénération stable de l'épithélium cornéen (transparence de la cornée et cytologie).

Résultats :

Au total, 18 patients ont eu au moins une implantation de CSLA. La durée de suivi a été de 12 à 27 mois.

Les patients étaient le plus souvent des hommes ; l'âge moyen était de 48 ans et le motif de l'intervention était une brûlure chimique chez les 18 patients. L'atteinte avait eu lieu 1 à 50 ans auparavant, un antécédent de chirurgie oculaire était rapporté chez 10 patients, le plus souvent une kératoplastie. L'altération de l'acuité visuelle était sévère pour 14 patients.

¹⁶ Rama P et al. Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency. Transplantation 2001;72:1478-85

Après un suivi de 12-27 mois, l'implantation de CSLA a été évaluée comme un succès chez 14/18 des patients et le score des symptômes moyen a diminué de $2,5 \pm 0,5$ à $0,7 \pm 0,2$.

Il n'y a pas eu d'évolution significative de l'acuité visuelle après 1 an de suivi, surtout du fait de l'atteinte du stroma cornéen. Une amélioration a été observée chez 3 patients.

► **Marchini (2012)**¹⁷

Cette étude prospective, non comparative, multicentrique, avait pour objectif d'évaluer le succès d'une implantation de CSLA, sur la base d'un épithélium cornéen stable et clair. Les patients devaient être atteints d'un déficit en cellules souches limbiques unilatéral dû à une brûlure chimique.

L'efficacité du traitement était jugée 12 mois après l'intervention en :

- succès global : épithélium cornéen stable, transparence, sans néovascularisation sur la surface centrale de la cornée (8 mm) associé à une disparition/amélioration des symptômes (douleur, brûlure, photophobie)
- succès partiel : réapparition de la prolifération conjonctivale dans certains secteurs de la cornée centrale et irrégularité de la surface cornéenne.
- échec : aspect post-intervention similaire à l'aspect pré-intervention

Résultats :

Au total, 16 patients ont eu au moins une implantation de CSLA. La durée moyenne de suivi a été de 12 à 50 mois.

Les patients étaient le plus souvent des hommes ($n = 12$) ; l'âge médian était de 47 ans et le motif de l'intervention était une brûlure chimique dans tous les cas. La médiane de l'atteinte était en moyenne de 25 ans, et pour 12 patients, un antécédent de chirurgie oculaire était rapporté, le plus souvent une kératoplastie. L'acuité visuelle était le plus souvent évaluée par le décompte des doigts.

Douze mois après l'intervention, l'implantation a été évaluée comme :

- un succès global chez 10 patients,
- un succès partiel chez 3 patients,
- un échec chez 3 patients.

Les symptômes oculaires tels que douleur oculaire et photophobie ont disparu chez les patients chez lesquels l'implantation a été un succès ou un succès partiel.

Trois patients ont eu 2 implantations de CSLA sur le même œil.

Sept patients ont eu une kératoplastie après la transplantation. L'acuité visuelle après 12 mois était de 0,3 à 0,8 chez 3 de ces patients.

Une amélioration de l'acuité visuelle a été observée chez 4 patients n'ayant pas eu de kératoplastie :

- 1 patient a eu une amélioration de 0,2 à 0,5
- 1 patient a eu une amélioration de « comptage des doigts » à 0,6
- 2 patients ont eu une amélioration de « perception de la lumière » à « mouvement des mains ».

► **Rama (2010)**¹⁸

Cette étude prospective, non comparative avait pour objectif d'étudier l'efficacité à long terme de l'implantation de CSLA chez des patients ayant un déficit en cellules souches limbiques sévère ou total unilatéral ou bilatéral partiel secondaire à une brûlure.

L'efficacité du traitement était jugée 12 mois après l'intervention comme :

¹⁷ Marchini G et al. Long-term effectiveness of autologous cultured limbal stem cell grafts in patients with limbal stem cell deficiency due to chemical burns. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012;46:255-67

¹⁸ Rama P et al. Limbal Stem-Cell Therapy and Long-Term Corneal Regeneration. *N Eng J Med* 2010; 363: 147-155

- un succès complet : épithélium cornéen stable, transparence, sans néovascularisation et disparition des symptômes (douleur, brûlure, photophobie)
- un succès partiel : présence d'une néovascularisation superficielle, même seulement sectorielle, et diminution de la plupart des symptômes ou
- un échec : présence de défauts épithéliaux, pannus et inflammation, et persistance des symptômes.

Résultats :

Au total, 112 patients ont été inclus et l'implantation de CSLA a été bilatérale pour 1 patient. Douze patients ont eu une réimplantation. Six patients n'ont pas terminé l'étude et n'ont pas été inclus dans l'analyse.

La durée moyenne de suivi a été de $2,9 \pm 2,0$ ans (médiane = 1,9 ans).

Les patients étaient le plus souvent des hommes (78,6 %) ; l'âge moyen était de 46,5 ans et le motif de l'intervention était une brûlure physique ou chimique dans 97 % des cas. La durée de l'atteinte était en moyenne de 18 ans, et pour 84 % des patients, un antécédent de chirurgie oculaire était rapporté, le plus souvent kératoplastie. La déficience en cellules limniques était sévère pour 35,4 % des patients et totale pour 64,6 % des patients. L'altération de l'acuité visuelle était sévère ($< 0,1$) pour 88,5 % d'entre eux (perception de la lumière, des mouvements de la main et comptage des doigts) et de 0,1 à 0,5 pour 11 % des patients.

Le résultat final de l'implantation de CSLA à 12 mois a été évalué comme :

- un succès complet pour 77 % des implantations
- un succès partiel pour 13 % des implantations
- un échec pour 10 % des implantations.

Les symptômes oculaires (brûlure, douleur et photophobie) ont été améliorés chez tous les patients pour lesquels l'implantation a été un succès. Cependant, l'acuité visuelle a été restaurée uniquement chez les patients dont le stroma n'était pas altéré.

Une chirurgie oculaire (principalement une kératoplastie) a été réalisée chez 46 patients parmi lesquels 21 patients ont eu une amélioration stable de leur acuité visuelle d'au moins 0,6.

► Pellegrini (2013)¹⁹

Cette étude prospective, non comparative, multicentrique avait pour objectif suivi à long-terme (au moins 12 mois) de patients atteints d'un déficit en cellules souches limniques sévère ou total unilatéral ayant été eu une implantation de CSLA.

L'efficacité du traitement était jugée 12 mois après l'intervention comme :

- un succès complet : épithélium cornéen stable, transparence, sans néovascularisation et disparition des symptômes (douleur, brûlure, photophobie)
- un succès partiel : présence d'une néovascularisation superficielle, même seulement sectorielle, et diminution de la plupart des symptômes ou
- un échec : présence de défauts épithéliaux, pannus et inflammation, et persistance des symptômes.

Résultats :

Au total, 152 patients ont eu au moins une implantation de CSLA (164 implantations au total). Il y a eu 2 patients perdus de vue. La durée moyenne de suivi a été de $8,4 \pm 2,5$ ans (extrêmes : 5 – 14,5 ans).

Les patients étaient le plus souvent des hommes ; l'âge moyen était de 46 ans et le motif de l'intervention était une brûlure physique ou chimique dans 95 % des cas. Un antécédent de

¹⁹ Pellegrini G et al. Biological parameters determining the clinical outcome of autologous cultures of limbal stem cells. Rege med 2013;8:553-67

chirurgie oculaire était rapporté pour 69 % des patients, le plus souvent une kératoplastie. L'altération de l'acuité visuelle était sévère ($\leq 0,02$) pour 74 % d'entre eux.

Le résultat final de l'implantation de CSLA à 12 mois a été évalué comme :

- un succès complet pour 66 % des implantations
- un succès partiel pour 19 % des implantations
- un échec pour 15 % des implantations.

Les symptômes oculaires ont disparu de façon stable chez tous les patients chez lesquels l'implantation a été un succès complet et ils ont diminué ou disparu chez les patients chez lesquels l'implantation a été un succès partiel.

Les CSLA ont été réimplantées chez 6 patients ayant eu un succès partiel et 6 patients ayant eu un échec. Après réimplantation, 7 patients ont eu un succès complet et 5 un succès partiel.

Parmi les patients ayant eu une implantation de CSLA, 56 ont bénéficié d'une kératoplastie après implantation, et 37 d'entre eux n'avaient pas d'autre pathologie oculaires liée au déficit en cellules souches limbiques. Chez ces 37 patients, l'acuité visuelle moyenne est passée de 0,02 à 0,60 (échelle de Snellen, soit 1/40 à 6/10^{ème}) et 15 de ces patients ont retrouvé une acuité visuelle de 0,7 à 1.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude HLSTM01

Dans cette étude, 106 patients ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance, correspondant à un total de 113 implantations d'HOLOCLAR. Un total de 194 événements indésirables (EI) a été rapporté pour 73 implantations (65 %).

Parmi les 22 EI considérés comme liés rapportés (pour 19 implantations) les troubles oculaires ont été les plus fréquents, en particulier les hémorragies de la conjonctive (n = 7), blépharites (n = 4), hémorragie oculaire (n = 4) et glaucome (n = 1).

Trois événements indésirables graves ont été rapportés après la transplantation, tous considérés comme non liés au traitement : perforation de la cornée de l'œil gauche (n = 1), décollement de la rétine (n = 1), fracture du pied droit (n = 1).

Trois décès ont été rapportés après implantation considérés comme étant sans lien avec le traitement dans deux cas (tumeur cérébrale avec décès 6 mois après la transplantation, cancer du poumon avec décès 5 ans 1/2 après la transplantation) et comme peu vraisemblable dans un cas (carcinome gastrique, décès 6 ans après la transplantation).

Il n'y a eu aucun rapport d'événement indésirable considéré comme lié au prélèvement biopsique.

► Etude HLSTM02

Parmi les 29 patients inclus dans cette étude, issus de 7 centres italiens, 19 ont rapporté au moins 1 EI qui a été considéré comme lié au traitement chez 10 patients. Il s'agissait principalement de troubles oculaires : douleur oculaire (n = 5), glaucome (n = 4) et atteinte de l'épithélium cornéen (n = 3).

Cinq événements indésirables graves ont été rapportés chez 3 patients après l'implantation : syncope vagale (n = 1), atrophie optique et œdème de la cornée (n = 1), kératite ulcéreuse et perforation de la cornée (n = 1).

Il n'y a eu aucun décès.

Aucun EI considéré comme lié au prélèvement biopsique n'a été rapporté.

► Etude HLSTM04

Parmi les 15 patients inclus, 9 ont rapporté un total de 14 EI, dont aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Il n'a pas été rapporté d'EI considéré comme lié au prélèvement biopsique.

► Marchini (2012)

Parmi les 13 patients inclus, une kératite a été rapportée chez 3 patients, avec présence d'une kératite fongique dans deux cas.

► Rama (2010)

Parmi les 112 patients inclus, une inflammation a été rapportée chez 53 % d'entre eux et une blépharite chez 31 % d'entre eux.

► Pellegrini (2013)

Dans cette étude, 152 patients ont été inclus. Un EI considéré comme lié au traitement a été rapporté chez 24 % des patients. Il s'agissait d'hémorragie, d'inflammation, de blépharite avec implication épithéliale, de kératite herpétique et de glaucome secondaire à la corticothérapie. Un patient a fait un malaise vagal secondaire à la douleur oculaire, et un patient a souffert d'une kératite ulcéreuse.

8.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus graves sont la perforation de la cornée et la kératite ulcéreuse qui peuvent survenir dans les 3 mois suivant l'implantation d'HOLOCLAR et qui sont liées à l'instabilité de l'épithélium cornéen, et la syncope vasovagale survenant au cours du premier jour suivant l'intervention chirurgicale en raison de la douleur oculaire.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les affections oculaires : blépharite (10,5 %), déficit d'épithélium cornéen (3,5 %), hémorragie conjonctivale, hémorragie oculaire, douleur oculaire, kératite ulcéreuse.

Un glaucome/élévation de la pression intraoculaire, lié(e) au traitement corticoïde, a été observé chez 3,5 % des patients.

Les effets liés à l'intervention chirurgicale les plus fréquents ont été l'hémorragie conjonctivale (5 %) qui apparaît surtout au cours du premier jour suivant l'intervention chirurgicale, généralement d'intensité légère, et qui disparaissent en quelques jours sans traitement.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité d'HOLOCLAR a été évaluée dans deux études rétrospectives non comparatives multicentriques chez des patients traités par HOLOCLAR pour un déficit en cellules souches limbiques modéré à sévère secondaire à une brûlure oculaire, uni ou bilatérale avec un minimum de 1-2 mm² de limbe non endommagé afin de permettre le prélèvement nécessaire à l'amplification des cellules souches en culture. Les patients devaient avoir eu au moins une implantation de cellules souches limbiques autologues.

La première étude a inclus 106 patients (dont 104 avec données analysables). Tous les patients avaient une néovascularisation superficielle, modérée dans 56 % des cas et sévère dans 43 % des cas (information manquante pour un cas). Les défauts étaient absents chez 35 % des patients, leur présence était à l'état de trace chez 55 %, légère chez 6 % et sévère chez 5 % des patients. Une opacification de la cornée était présente chez tous les patients. L'acuité visuelle, sévère pour 89 % des patients, était le plus souvent évaluée par le décompte des doigts (42 %) et les mouvements de la main (36 %). Les patients avaient un antécédent de chirurgie (principalement une kératoplastie) dans 85 % des cas.

L'implantation a été considérée comme un succès [présence d'un épithélium cornéen stable (absence de défauts épithéliaux ou traces), sans récurrence significative de néovascularisation] 12

mois après l'intervention chez 72,1 % des patients ($IC_{95\%} = [62,5 ; 80,5]$ - population ITT avec données manquantes considérées comme des échecs).

Dans l'analyse de sensibilité réalisée avec les patients ayant une évaluation disponible à 12 mois, le pourcentage de succès a été de 75,8 % ($IC_{95\%} = [66,1 ; 83,8]$).

La deuxième étude a inclus 15 patients pour lesquels la durée médiane de suivi était de 217 jours (extrêmes : 85 - 777 jours).

La néovascularisation de la cornée était sévère chez 12 des patients, avec la présence de défauts à l'état de traces ou légère chez 9 d'entre eux. L'inflammation était le plus souvent absente. L'évaluation de l'acuité visuelle n'était pas possible par l'échelle de Snellen et a été réduite aux décomptes de doigts, aux mouvements de la main et à la perception de la lumière. Au total, 11 patients avaient déjà bénéficié d'une chirurgie avec un total de 6 kératoplasties et 6 greffes de membrane amniotique.

Un succès (néovascularisation absente ou légère ou absence de défauts) a été obtenu chez 9 patients trois mois après implantation d'HOLOCLAR ainsi que lors de la dernière visite de suivi.

Une amélioration de l'acuité visuelle entre la visite avant implantation et la visite à 3 mois a été observée en termes d'acuité visuelle naturelle (-0,32 logMAR) et en termes de meilleure acuité visuelle corrigée (-0,25 logMAR), de même qu'à la dernière visite de suivi (-0,38 et -0,35 logMAR respectivement). Seule l'amélioration en termes d'acuité visuelle naturelle a été statistiquement significative.

Dans 4 études publiées prospectives non comparatives chez des patients ayant un déficit de cellules limniques secondaire à une brûlure chimique, l'implantation a été considérée comme un succès 12 mois après chez 10/16 patients (Marchini, 2012), 14/18 patients (Rama, 2001), pour 77 % des implantations (n = 112 patients inclus ayant eu ≥ 1 implantation soit 125 implantations) (Rama, 2010) et pour 66 % des implantations (n = 152 patients ayant eu ≥ 1 implantation soit 164 implantations) (Pellegrini, 2013). Dans les 3 dernières études, le déficit en cellules souche limnique était sévère à total, il pouvait être bilatéral dans l'étude ayant inclus 112 patients.

Par ailleurs, les résultats de ces études suggèrent que l'implantation de cellules souches limniques autologues après amplification supprime ou diminue les symptômes oculaires chez les patients qui ont eu un succès complet ou un succès partiel et que l'acuité visuelle est améliorée chez les patients n'ayant pas d'atteinte du stroma ou après une kératoplastie secondaire à l'implantation des cellules souches autologues amplifiées.

Les effets indésirables les plus fréquents lors de l'implantation d'HOLOCLAR sont les affections oculaires : blépharite (10,5 %), déficit d'épithélium cornéen (3,5 %), hémorragie conjonctivale, hémorragie oculaire, douleur oculaire, kératite ulcéreuse. Les effets indésirables les plus graves sont la perforation de la cornée et la kératite ulcéreuse qui peuvent survenir dans les 3 mois suivant l'implantation d'HOLOCLAR et qui sont liées à l'instabilité de l'épithélium cornéen, et la syncope vasovagale survenant au cours du premier jour suivant l'intervention chirurgicale en raison de la douleur oculaire.

08.4 Programme d'études

Etude HOLOCORE (HLSTM03) : étude de phase IV, internationale (7 pays : Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Pays Bas, Royaume Uni), multicentrique (12 à 18 centres) non comparative, prospective, évaluant l'efficacité et la tolérance d'HOLOCLAR pour la restauration de l'épithélium cornéen chez des patients atteints de déficit en cellules souches limniques modéré à sévère secondaire à une brûlure oculaire. L'évaluation principale est prévue à 1 an, avec un suivi ultérieur sur au moins 2 à 3 ans. Le nombre de patients prévu est d'environ 100 patients enrôlés. Le critère principal d'évaluation est un critère composite (néovascularisation cornéenne superficielle et présence de défauts épithéliaux).

Etude HOLOSIGHT : étude prévue dans le Plan de Gestion de Risque (PGR). Il s'agit d'une étude observationnelle, internationale (10 à 12 pays), multicentrique (12 à 36 centres), avec suivi de

cohorte dans le cadre d'un registre. Les patients seront suivis pendant 5 ans après le prélèvement biopsique de cornée initiale. L'objectif principal de cette étude est l'évaluation du profil de tolérance à long terme des patients traités par HOLOCLAR, dans les conditions de suivi clinique habituelles. Il est prévu d'inclure 100 patients, avec un démarrage de l'étude en janvier 2016 et une durée totale de l'étude de 7 à 9 ans.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le but du traitement du DCSL est de rétablir l'environnement anatomique et physiologique de la surface oculaire en reconstruisant l'épithélium cornéen et empêchant l'épithélium conjonctival d'envahir de nouveau la cornée²⁰.

En cas d'atteinte du stroma associé au DCSL, il y a opacification de la cornée et la reconstruction de l'épithélium cornéen seule ne permet pas de restaurer l'acuité visuelle. Une kératoplastie sera alors nécessaire. Elle devra être réalisée secondairement à la reconstruction de l'épithélium cornée car, en l'absence d'un limbe fonctionnel, après une période temporaire d'absence d'opacité, les cellules épithéliales conjonctivales recouvrent à nouveau la cornée.

Au stade de déficit limbique constitué, la reconstruction de la surface oculaire nécessite la réalisation d'une technique de greffe de cellules souches limbiques :

- dans les formes unilatérales touchant moins de 2 quadrants on aura recours à la cicatrisation dirigée ou à la greffe de limbe autologue sans amplification.
- en cas d'atteinte bilatérale touchant au moins 2 quadrants, la greffe de cellules souches limbiques autologues amplifiées *ex vivo* pourra être utilisée.

En pratique, la correction du DCSL - au même titre que la continuité des marges palpébrales avec occlusion totale spontanée, la restitution ou compensation du film lacrymal et l'absence d'ulcération chronique, d'inflammation, de glaucome non contrôlé - est impérative pour favoriser le succès de toute chirurgie tendant à améliorer ou restaurer la surface oculaire, donc en corollaire, l'acuité visuelle. La maîtrise de l'inflammation est capitale avant la chirurgie, soit un délai de plusieurs mois ou années en cas de brûlure chimique ou physique.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique :

HOLOCLAR est un traitement de première intention dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, répondant aux critères suivants :

- présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux et
- atteinte de la cornée centrale et
- acuité visuelle sévèrement altérée.

²⁰ Bakhtiari P & Djallilian A. Update of limbal stem cell transplantation. Middle East Afr J Ophthalmol 2010;17:9-14

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

010.1 Service Médical Rendu

▮ Le déficit en cellules souches limbiques conduit à l'impossibilité du renouvellement normal de l'épithélium cornéen par les cellules souches limbiques restantes. Ce déficit se traduit par des symptômes oculaires (douleur, photophobie, inflammation chronique, larmoiement) et par une diminution de l'acuité visuelle

▮ Cette spécialité est un traitement à visée curative.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ HOLOCLAR est un traitement de première intention dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, répondant aux critères suivants :

- présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux et
- atteinte de la cornée centrale et
- acuité visuelle sévèrement altérée.

▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à ce stade de la stratégie.

▮ Intérêt de santé publique :

Les déficiences en cellules souches limbiques, en particulier les formes secondaires à une brûlure chimique ou physique, sont des maladies graves (altération de l'acuité visuelle), cependant, du fait de leur rareté, leur poids sur la santé publique est faible.

L'amélioration de la prise en charge des maladies rares constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Maladies Rares).

Les données disponibles sont issues essentiellement de 3 études rétrospectives non comparatives et de 2 études prospectives non comparatives ayant montré un pourcentage de succès de l'implantation d'HOLOCLAR à 12 mois dans 66 à 77 %, le succès étant défini par diminution de la présence de défauts épithéliaux et de néo-vascularisations modérées à sévères de la cornée. Les données sur l'amélioration des symptômes oculaires et de l'acuité visuelle ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire et aucune donnée sur la qualité de vie n'a été présentée. Ainsi, l'impact de cette spécialité en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle est difficilement quantifiable.

La transposabilité des résultats de ces données à la pratique clinique n'est pas assurée, notamment en raison du profil des patients traités en pratique réelle qui différera de celui des patients inclus dans ces études (ancienneté de la maladie, antécédents de kératoplastie moindres en pratique réelle et traitement des seules formes bilatérales) et des incertitudes sur la tolérance à long terme.

Ainsi, il est difficile de présumer que la spécialité HOLOCLAR soit en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins du fait de la gestion de l'acheminement des prélèvements au laboratoire et de celui des cellules souches limbiques autologues après amplification au centre hospitalier ainsi que du circuit de dispensation au sein du centre hospitalier.

En conséquence, il n'est pas attendu de cette spécialité un impact de santé publique dans la prise en charge des déficiences en cellules souches limbiques causées par des brûlures chimiques ou physiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HOLOCLAR 79 000 à 316 000 cellules/cm², substitut de tissu vivant, est :

- **important** dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, répondant aux critères suivants :
 - présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux et
 - atteinte de la cornée centrale et
 - acuité visuelle sévèrement altérée.
- **insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les formes ne répondant pas à ces critères.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, répondant aux critères suivants :

- présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux et
 - atteinte de la cornée centrale et
 - acuité visuelle sévèrement altérée.
- et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

HOLOCLAR apporte une amélioration du service médical rendu mineur (ASMR IV) dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, répondant aux critères suivants :

- présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux et
- atteinte de la cornée centrale et
- acuité visuelle sévèrement altérée.

010.3 Population cible

La prévalence du déficit en cellules souches limbiques post-brûlure chimique a été estimée dans l'Union Européenne à $< 0,3$ pour 10 000²¹ soit 15 000 patients par an.

En France, sur cette même base, le nombre de patients atteints serait de 2 200. Parmi ces patients, seuls sont concernés les adultes avec une atteinte modérée à sévère et un minimum de 1 à 2 mm² de limbe non endommagé nécessaire pour le prélèvement biopsique.

Un avis d'expert français évalue le nombre de patients traités par an correspondant à l'indication d'HOLOCLAR à 20. Il existe 4 centres experts en France. Le nombre de procédures par an ne devrait donc pas dépasser 80.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

La Commission s'inquiète du risque d'erreur d'identification des cellules souches limbiques prélevées et après amplification au cours du circuit entre l'hôpital et laboratoire pharmaceutique et recommande la mise en place d'un système permettant de garantir l'identité des prélèvements biopsiques et la dispensation adéquate d'HOLOCLAR au donneur d'origine.

²¹ EMA. Recommendation for maintenance of orphan, designation at the time of marketing authorisation. Holoclar. 13 Mars 2015. Accédé le 16/07/2015 à http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/03/WC500184412.pdf