

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HOLOCLAR (cellules souches limbiques autologues amplifiées), cellules souches pour transplantation autologue

Progrès thérapeutique mineur dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques

L'essentiel

- ▶ HOLOCLAR a l'AMM dans le traitement chez l'adulte de la déficience en cellules souches limbiques (DCSL) 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 une 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.
- ▶ Son intérêt clinique est mineur, uniquement dans les formes bilatérales 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.
- ▶ Dans les autres formes, son intérêt clinique est insuffisant pour justifier son remboursement.

Stratégie thérapeutique

- 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 cornée. 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 est alors nécessaire. Elle est réalisée secondairement à la reconstruction de l'épithélium cornéen 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.La correction du DCSL est impérative pour favoriser le succès de toute chirurgie tendant à améliorer ou restaurer la surface oculaire. 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 de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
HOLOCLAR est un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement des DCSL 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.

Données cliniques

- L'efficacité d'HOLOCLAR a été évaluée dans deux études rétrospectives non comparatives multicentriques chez des patients atteints de DCSL modéré à sévère secondaire à une brûlure oculaire. Dans une première étude (n = 106), 12 mois après l'implantation de cellules souches limbiques autologues amplifiées, un succès [présence d'un épithélium cornéen stable (absence de pertes épithéliales épithéliales ou de traces), sans récurrence significative de NVC] a été obtenu chez 72,1 % des patients. Dans une deuxième étude (n = 15), un succès (NVC absente ou légère et absence de pertes tissulaires) a été obtenu chez 9 patients 3 mois après implantation ainsi que lors de la dernière visite de suivi. Dans 4 études publiées prospectives non comparatives chez des patients ayant un DCSL secondaire à une brûlure chimique, l'implantation a été considérée comme un succès 12 mois après chez 10/16 patients, 14/18 patients, pour 77 % des implantations (n = 112 patients inclus ayant eu ≥ 1 implantation soit 125 implantations) et pour 66 % des implantations (n = 152 patients ayant eu ≥ 1 implantation soit 164 implantations).
- Les effets indésirables les plus fréquents lors de l'implantation d'HOLOCLAR sont : 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HOLOCLAR est important dans le traitement des patients atteints de 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.Le SMR est insuffisant dans les formes ne répondant pas à ces critères.
- HOLOCLAR apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients chez lesquels le SMR est important
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans l'indication chez lesquels le SMR est important.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 juillet 2016 (CT-15190) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »