

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 septembre 2012

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur
Boîte de 1 sachet avec applicateur (CIP : 494 071-1)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS

dexaméthasone

Code ATC : S01BA01

Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Date de l'AMM : 27 juillet 2010 (procédure centralisée)

Modification de l'AMM : 16/06/2011 (extension d'indication au traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse)

Motif de la demande : Demande d'inscription Sécurité et Collectivités dans l'extension d'indication au « traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse ».

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

dexaméthasone

1.2. Indication

« OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).

OZURDEX est indiqué dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. »

1.3. Posologie

« OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intra-vitréennes.

Posologie

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement sans être exposés à un risque significatif (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'OZURDEX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau.

Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois, sont très limitées (voir rubrique 5.1 du RCP). A ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses répétées dans l'uvéite non-infectieuse ou allant au-delà de 2 administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4 du RCP).

Groupe de patients particuliers

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance hépatique

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'OZURDEX dans la population pédiatrique en rapport avec les œdèmes maculaires suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne.

Mode d'administration

Implant intravitréen à usage unique avec applicateur, réservé à la voie intravitréenne uniquement.

Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie contrôlées incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent).

Une antibiothérapie par voie locale à large spectre devrait être administrée avant et le jour même de la procédure d'injection. Une anesthésie locale adaptée doit être administrée. Retirer le sachet en aluminium de la boîte et vérifier qu'il n'est pas endommagé (voir rubrique 6.6). Puis, sur un champ stérile, ouvrir le sachet et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer le capuchon de l'applicateur avec précaution. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Tenir l'applicateur dans une main puis tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle s'en détache. Ne pas tordre ou plier la languette. En maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut, à l'opposé de la sclère, insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, puis la rediriger vers le centre de l'œil dans la cavité vitréenne, jusqu'à ce que la gaine de silicone soit en contact avec la conjonctive. Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré.

Immédiatement après l'injection d'OZURDEX, procéder à une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection afin de confirmer la mise en place de l'implant. Dans la grande majorité des cas, la visualisation est possible. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre un coton-tige stérile et appuyer légèrement sur la zone autour du site d'injection pour faire apparaître l'implant.

A la suite de l'injection intravitréenne, les patients doivent recevoir un traitement antibiotique à large spectre. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

S	Organes sensoriels
S01	Médicaments ophtalmologiques
S01B	Anti-inflammatoires
S01BA	Corticoïdes non associés
S01BA01	Dexaméthasone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

OZURDEX est le premier implant à base de dexaméthasone, administré par injection intravitréenne avec un applicateur, indiqué dans le traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil consécutive à une uvéite non infectieuse.

Il n'existe pas d'autre médicament local ayant obtenu l'AMM dans la même indication.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun médicament n'a d'AMM dans cette indication mais sont utilisés corticoïdes topiques, péri-oculaires ou par injections intravitréennes.

Des traitements systémiques (corticoïdes, immunosuppresseurs) sont utilisés lorsqu'il existe une maladie systémique sous-jacente.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni une étude clinique de phase III (étude HURON) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la dexaméthasone en implant intravitréen comparativement à des injections simulées.

3.1. Efficacité

Etude HURON :

Cette étude de phase III, randomisée en double aveugle, a comparé l'administration d'un implant intravitréen de dexaméthasone aux doses 350 µg et 700 µg à des injections simulées chez des patients ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite postérieure ou intermédiaire non infectieuse. Les traitements ont été évalués 8 semaines après l'injection. Les patients ont ensuite été suivis pendant 26 semaines.

Critères d'inclusion :

- âge ≥18 ans,
- inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite postérieure ou intermédiaire basée sur une nomenclature standardisée dans au moins un œil,
- score du flou du vitré coté au moins à +1,5 (sur une échelle de 0 à 4) à la visite de sélection et à l'inclusion,

- score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) compris entre 10 lettres (approximativement équivalent 20/640¹ sur l'échelle de Snellen ou 1/30 de l'échelle de Monoyer) et 75 lettres (approximativement équivalent 20/32 sur l'échelle de Snellen ou 6/10 de l'échelle de Monoyer²) à l'examen oculaire, mesuré à l'inclusion par la méthode ETDRS,
- patient pouvant être traité par :
 - o des corticoïdes locaux et des AINS si les doses étaient stables depuis au moins 2 semaines avant la visite de sélection et le restaient pendant toute la durée de l'étude,
 - o des immunosuppresseurs (cyclosporine, méthotrexate) si les doses étaient stables depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection et le restaient pendant toute la durée de l'étude,
 - o des corticoïdes oraux si les doses étaient inférieures à 20 mg de prednisone (ou équivalent) et à dose constante depuis au moins 1 mois avant la visite de sélection et le restaient pendant toute la durée de l'étude.

L'utilisation de topiques cyclopégiques (homatropine, atropine) était laissée à l'appréciation de l'investigateur.

Principaux critères de non-inclusion :

- toute pathologie systémique non contrôlée ou infection par le VIH,
- prise d'anticoagulant dans les 2 semaines précédent l'inclusion,
- allergie connue au traitement de l'étude ou à l'un des composants du dispositif ou des agents utilisés pour l'étude (fluorescéine, gouttes pour dilatation de l'œil),
- traitement antérieur par OZURDEX,
- pression intra oculaire supérieure à 21 mm Hg ou inférieure à 5 mm Hg,
- antécédent d'élévation de la pression intra-oculaire (PIO) après un traitement par corticoïde (augmentation de plus de 10 mm Hg ou PIO > 25 mm Hg),
- antécédent d'hyperpression intra oculaire,
- utilisation de traitement anti-glaucomateux,
- antécédent de chorio-rétinopathie centrale sérieuse dans l'un ou l'autre œil,
- toute infection active de l'œil,
- toxoplasmose inactive ou active de l'œil,
- contre-indication à une dilatation de l'œil,
- toute pathologie oculaire pouvant interférer avec l'évaluation,
- injections péri-oculaires dans l'œil de l'étude dans les 8 jours précédents l'inclusion,
- antécédent d'injection intra vitréenne de corticoïde dans l'œil étudié (sauf si utilisation de triamcinolone et injection remontant à plus de 26 semaines et doses totales < 4 mg),
- toute utilisation de Retisert™ (implant dans le vitré de fluocinolone acétonide) dans l'œil étudié,
- chirurgie intraoculaire (cataracte inclus et laser) dans les 90 jours avant l'inclusion,
- aphakie ou lentilles intra oculaires,
- antécédent de vitrectomie pars plana, d'infection herpétique de l'œil ou des annexes,
- score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) < 34 lettres (approximativement équivalent à un score de Snellen de 20/200 ou 1/10) de l'œil controlatéral,
- uvéite attendue comme insensible à la corticothérapie,
- prephthisis.

¹ Echelle de Snellen : selon cette échelle, l'acuité visuelle d'une personne est « normale », à savoir 20/20, si la personne peut lire la dernière ligne de l'échelle de Snellen à une distance de 20 pieds (soit environ 6 mètres). Une acuité visuelle de 20/200 indique que la personne ne peut lire que la première ligne à une distance de 20 pieds alors qu'une personne ne présentant aucune déficience peut lire cette même ligne à une distance de 200 pieds. Selon l'OMS, on parle de basse vision pour une acuité visuelle corrigée à partir de 20/70.

² Echelle de Monoyer : selon cette échelle l'acuité visuelle se mesure en dixième : de 1 à 10. Une acuité de 10/10ème correspond à une vision courante permettant de distinguer un objet de 7,3 mm à 5 m. On parle de basse vision pour une acuité visuelle corrigée entre 3/10 et 1/20.

Traitements étudiés :

- une administration intravitréenne d'un implant contenant 700 µg de dexaméthasone (OZURDEX),
- une administration intravitréenne d'un implant contenant 350 µg de dexaméthasone (dose non validée par l'AMM),
- une administration simulée correspondant à l'application d'un injecteur sans injection.

Remarque : seuls les résultats relatifs à la dose de dexaméthasone validée par l'AMM (700 µg) seront présentés.

Co-traitements :

Avant l'intervention, tous les patients ont reçu un traitement antibiotique oculaire dans les 3 jours précédents l'intervention.

Tous les traitements pouvant affecter l'évaluation des traitements de l'étude devaient être pris à dose constante. Tous les traitements de l'hypertension oculaires étaient laissés à la discrétion des investigateurs, afin que celle-ci soit contrôlée. Si une cataracte survenait pendant l'étude, la décision d'une chirurgie était laissée à l'appréciation du médecin.

Critère de jugement principal : proportion de patients ayant un score du flou vitréen dans l'œil étudié égal à 0 (absence d'inflammation) à la semaine 8.

L'inflammation oculaire dans l'œil étudié était mesurée par le score du flou vitréen coté de 0 à +4 basé sur une échelle colorimétrique (Nussemblat et al.1985³) modifiée en ajoutant un score de +1,5 :

Grade	Description
0	Aucune inflammation
+0,5	Trace d'inflammation (léger trouble des marges de la papille optique et/ou perte du réflexe de la couche des fibres nerveuses [NFL = nerve fiber layer])
+1	Léger trouble des vaisseaux rétiniens et du nerf optique
+1,5	Trouble de l'observation de la tête du nerf optique et de la rétine postérieure, supérieur à +1, mais inférieur à +2
+2	Trouble modéré de la tête du nerf optique
+3	Trouble marqué de la tête du nerf optique
+4	Tête du nerf optique non visible

Parmi les critères secondaires de jugement :

- Proportion de patients ayant amélioré leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres (amélioration très significative perceptible par le patient⁴) mesurée sur l'échelle ETDRS à la semaine 8.
- Proportion de patients ayant amélioré leur MAVC d'au moins 10 lettres (amélioration significative perceptible par le patient) mesurée sur l'échelle ETDRS à la semaine 8.

Résultats :

Un total de 229 patients a été randomisé pour recevoir la dexaméthasone 700 µg (n = 77), la dexaméthasone 350 µg (n= 76) ou une administration simulée (n = 76).

Les arrêts d'étude (avant 26 semaines) ont concerné 4 patients dans le groupe dexaméthasone 700 µg, 3 dans le groupe dexaméthasone 350 µg et 5 dans le groupe injection simulée.

³ Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis.Ophthalmology. 1985 Apr;92(4):467-71.

⁴ Stades de MAVC avec l'échelle ETDRS :

Vision normale : 85 lettres

Lecture possible / minimum nécessaire pour conduire en France : 70 lettres

Lecture ordinaire impossible : 55 lettres

Seuil légal de cécité en France : 20 lettres

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen des patients de l'étude était compris entre 44,3 et 45,9 ans selon les groupes. La majorité des patients inclus avaient une uvéite intermédiaire (76,3 % à 84,2 % selon les groupes) et 15,8 à 23,7 % avaient une uvéite postérieure. Les patients inclus souffraient d'une uvéite depuis en moyenne 3,5 à 5 ans selon les groupes. Les principaux antécédents de pathologies oculaires rapportés étaient une cataracte (37,6 % des patients), un œdème maculaire (17,5 %).

Parmi les patients inclus, 40,3 % à 47,4 % selon les groupes avaient été traités précédemment sans succès pour leur uvéite par un traitement pharmacologique, dont environ 15 % par un traitement corticoïde par voie orale.

Environ 80 % des patients de chaque groupe ont reçu des traitements concomitants pour l'œil étudié au cours de l'étude, dont une corticothérapie orale (22,4 à 31,6 %), une corticothérapie locale (50,0 à 65,8 %), un bêta bloquant local (6,6 % dans le groupe injection simulée à 21,1 et 27,3 % dans les groupes dexaméthasone), une antibiothérapie locale (3,9 à 13,2 %) et autre traitement local non corticoïde (7,8 à 21,6 %).

- Critère de jugement principal (population ITT en tenant compte de la dernière valeur disponible respectant les conditions de l'étude) :

A la semaine 8, le pourcentage de patients n'ayant pas d'inflammation oculaire (score de flou vitréen = 0) a été plus important dans le groupe dexaméthasone 700 µg (46,8 %) que dans le groupe injection simulée (11,8 %) ($p < 0,001$).

Critères de jugement secondaires :

Gain de 15 lettres (ETDRS) :

A la semaine 8, le pourcentage de patients ayant amélioré leur MAVC d'au moins 15 lettres a été plus important dans le groupe dexaméthasone 700 µg (42,9 %) que dans le groupe administration simulée (6,6 %) ($p < 0,001$).

Gain de 10 lettres (ETDRS) :

A la semaine 8, le pourcentage de patients ayant amélioré leur MAVC d'au moins 10 lettres a été plus important dans le groupe dexaméthasone 700 µg (59,7 %) que dans le groupe administration simulée (17,1 %) ($p < 0,001$).

Les résultats de la phase de suivi, montrent que les différences observées en termes de pourcentages de patients avec un score de flou vitréen = 0 et en termes de gain d'acuité visuel d'au moins 15 lettres, bien que plus faibles, restent statistiquement significatives à 26 semaines :

- % de patients avec un score de flou vitréen = 0 : 31,2 % avec OZURDEX versus 14,5 % avec l'injection simulée ($p = 0,014$),
- % de patients avec un gain de MAVC \geq 15 lettres : 37,7 % avec OZURDEX versus 13,2% avec l'injection simulée ($p < 0,001$).

3.2. Effets indésirables

3.2.1. Données de tolérance de l'étude HURON

Les patients inclus dans l'analyse de la tolérance ont été les patients randomisés ayant reçu le traitement.

Les événements indésirables liés au traitement dont la fréquence a été supérieure à 5 % ont été locaux et réversibles.

Au niveau de l'œil traité, une augmentation de la pression intraoculaire a été observée chez 25,0 % des patients du groupe OZURDEX et 6,7 % du groupe placebo et une hémorragie

conjonctivale chez 30,3 % des patients du groupe OZURDEX et 21,3 % des patients du groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant développé une cataracte au cours de l'étude a été de 11,8 % avec OZURDEX et 5,3 % avec l'injection simulée.

Au total, 4 patients ont été traités par chirurgie pour leur cataracte : 1 patient du groupe OZURDEX au niveau de l'œil traité et trois patients du groupe placebo, dont 2 dans l'œil étudié et 1 dans l'œil controlatéral.

Pression intraoculaire (PIO) :

Au cours de l'étude, les patients recevaient un traitement anti-glaucosmateux en cas d'augmentation de la pression intraoculaire.

L'augmentation de la PIO a été évaluée par (voir tableau 2) :

- la proportion de patients présentant une élévation de la PIO ≥ 10 mmHg à chaque visite de suivi par rapport au début de l'étude,
 - la proportion de patients présentant une PIO ≥ 25 mmHg par rapport au début de l'étude,
 - la proportion de patients présentant une PIO ≥ 35 mmHg par rapport au début de l'étude,
- A la semaine 8, le pourcentage de patients ayant une PIO ≥ 10 mmHg par rapport à l'inclusion a été plus important dans le groupe OZURDEX que dans le groupe placebo (9,6 % vs 0 %, p = 0,012). A la semaine 26, ce pourcentage a été de 1,4 % dans le groupe OZURDEX et 2,8 % dans le groupe placebo.

Evénements indésirables graves :

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

Sept patients dans le groupe OZURDEX et 5 dans le groupe placebo ont eu un événement indésirable grave. Sept ont été considérés comme pouvant être liés au traitement de l'étude : 4 décollement de rétine (2 dans le groupe OZURDEX et 2 dans le groupe placebo), deux cataractes (1 groupe dexaméthasone 350, 1 groupe placebo), une endophtalmie (groupe OZURDEX).

Résidus du dispositif :

A la semaine 26, des résidus du dispositif étaient présents chez 23,7 % des patients du groupe OZURDEX.

Tableau 2 : Proportion de patients présentant une augmentation de la PIO de plus de 10 mm Hg, et de patients présentant une PIO \geq 25 ou 35 mm Hg au niveau de l'œil étudié

Visite	Pression Intra-Oculaire	OZURDEX N=77	Placebo N=76	Valeur de p
Inclusion	≥ 10 mm Hg ≥ 25 mm Hg ≥ 35 mm Hg	- 0% 0%	- 0% 0%	nd ns ns
Semaine 3	≥ 10 mm Hg ≥ 25 mm Hg ≥ 35 mm Hg	6/70 (8,6%) 5/70 (7,1%) 1/70 (1,4%)	1/70 (1,4%) 1/70 (1,4%) 0%	ns ns ns
Semaine 6	≥ 10 mm Hg ≥ 25 mm Hg ≥ 35 mm Hg	8/71 (11,3%) 5/70 (7%) 0%	1/66 (1,5%) 1/66 (1,5%) 0%	ns ns ns
Semaine 8	≥ 10 mm Hg ≥ 25 mm Hg ≥ 35 mm Hg	7/73 (9,6%) 3/73 (4,1%) 2/73 (2,7%)	0% 0% 0%	0,012 ns ns
Semaine 12	≥ 10 mm Hg ≥ 25 mm Hg ≥ 35 mm Hg	6/73 (8,2%) 5/73 (6,8%) 3/73 (4,1%)	1/70 (1,4%) 1/70 (1,4%) 0%	ns ns ns
Semaine 16	≥ 10 mm Hg ≥ 25 mm Hg ≥ 35 mm Hg	0% 0% 0%	2/69 (2,9%) 2/69 (2,9%) 0%	ns ns ns
Semaine 20	≥ 10 mm Hg ≥ 25 mm Hg ≥ 35 mm Hg	3/71 (4,2%) 3/71 (4,2%) 0%	4/72 (5,6%) 2/72 (2,8%) 1/72 (1,4%)	ns ns ns
Semaine 26	≥ 10 mm Hg ≥ 25 mm Hg ≥ 35 mm Hg	1/74 (1,4%) 0% 0%	2/72 (2,8%) 3/72 (4,2%) 0%	ns ns ns

ns : différence non statistiquement significative

nd : non déterminé

3.2.2. Résumé des caractéristiques du produit

Les effets indésirables classés comme très fréquents ($\geq 10\%$) sont : augmentation de la pression oculaire, cataracte, hémorragie conjonctivale.

Les effets indésirables classés comme fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) sont : décollement de la rétine, myodésopsies, opacités du vitré, blépharite, hyperémie de la sclère, altération de la vision, sensation anormale dans l'œil, prurit de la paupière, migraine.

3.2.3. Données de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance dans le traitement de l'uvéite sont disponibles pour la période du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2011. Au cours de cette période, l'exposition dans cette indication peut être estimée à 873 patients-année en France et à 2011 patients-année dans le monde.

Dix-sept cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 6 cas graves : 1 cas d'hypotonie oculaire (effet inattendu), 3 cas de migration de l'implant, 1 cas de complication au moment de l'implantation (effet inattendu) et 1 cas d'endophtalmie stérile.

3.2.4. Etudes complémentaires

Deux études sont en cours pour évaluer notamment la tolérance à long terme d'OZURDEX (2 ans) :

- une étude demandée par l'EMA dans le cadre du plan de gestion du risque chez des patients atteints d'uvéite non infectieuse et des patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne
- une étude demandée par la Commission de la transparence dans le cadre de l'évaluation d'OZURDEX dans les occlusions veineuses rétiennes.

3.3. Conclusion

OZURDEX a été évalué dans une étude randomisée qui a comparé en double aveugle un implant intravitrénien de dexaméthasone aux doses 350 µg et 700 µg (cette dernière étant la dose retenue par l'AMM) à une injection simulée chez 229 patients ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite postérieure ou intermédiaire non infectieuse. L'évaluation était faite 8 semaines après, puis les patients ont été suivis pendant 26 semaines.

A la semaine 8,

- le pourcentage de patients n'ayant plus d'inflammation oculaire, définie par un score de flou vitréen = 0 (critère principal de jugement), a été plus élevée dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée (46,8 % vs 11,8 %, p < 0,001).
- le pourcentage de patients ayant amélioré leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres (échelle ETDRS) a été plus élevé dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée (42,9 % vs 6,6 %, p < 0,001) ;
- le pourcentage de patients ayant amélioré leur MAVC d'au moins 10 lettres a été plus élevé dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée (59,7 % vs 17,1 %, p < 0,001).

A 26 semaines, les différences observées en termes de pourcentages de patients avec un score de flou vitréen = 0 et un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres, bien que plus faibles, restent statistiquement significatives.

Les événements indésirables liés au traitement ont été principalement locaux et réversibles. Au niveau de l'œil traité, ont été plus fréquents dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée : l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 % versus 6,7 %), l'hémorragie conjonctivale (30,3 % versus 21,3 %) et la cataracte (11,8 % versus 5,3 %). Au cours de l'étude, les patients recevaient un traitement anti-glaucomateux en cas d'augmentation de la pression intraoculaire. A la semaine 8, le pourcentage de patients ayant une PIO ≥ 10 mmHg par rapport à l'inclusion a été plus élevé dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée (9,6 % vs 0 %, p = 0,012). A la semaine 26, ce pourcentage a été similaire dans le groupe dexaméthasone 700 µg et dans le groupe injection simulée (1,4 % vs 2,8 %).

Le profil de tolérance d'OZURDEX dans cette indication est similaire à celui observé dans le traitement des occlusions veineuses rétiennes.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite non infectieuse et ses complications (œdème maculaire cystoïde, cataracte, glaucome, décollement de la rétine) se caractérisent par des symptômes douloureux et une baisse d'acuité visuelle, qui peut être brutale et sévère pouvant aller jusqu'à la cécité, entraînant un handicap fonctionnel et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les inflammations du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse est faible.

En l'absence d'autres alternatives ayant l'AMM dans cette indication et au vu des données disponibles à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle. A moyen et long termes, OZURDEX ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection notamment).

la spécialité OZURDEX apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Le service médical rendu par OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitrénen avec applicateur, est important dans cette indication.

4.2. Amélioration du service médical rendu

OZURDEX 700 µg, implant intravitrénen avec applicateur, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des uvéites du segment postérieur non infectieuses a pour objectif le traitement l'inflammation, d'une part, au niveau local pour éviter les complications de type œdème maculaire cystoïde responsable de cécité, et d'autre part, au niveau systémique en cas de maladie systémique ou auto-immune sous-jacente.

Le traitement local habituel des uvéites du segment postérieur non infectieuses fait habituellement appel aux corticoïdes topiques, péri-oculaires ou par injections intravitrénennes. Toutefois, ces traitements n'ont pas d'AMM dans cette indication.

En cas de maladie systémique diagnostiquée, des corticoïdes par voie systémiques et immunosuppresseurs peuvent être utilisés, le choix du traitement se faisant en fonction de la pathologie sous-jacente.

OZURDEX est le premier traitement local corticoïde ayant une AMM dans les uvéites du segment postérieur non infectieuses. Il s'agit d'un traitement de première intention.

4.4. Population cible

La population cible d'OZURDEX est définie par les patients adultes ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.

Lors de l'examen du statut de médicament orphelin d'OZURDEX par l'EMA, la prévalence des uvéites du segment postérieur non infectieuses a été estimée entre 0,3 et 1/10.000 habitants en Europe. En rapportant cette donnée à la population française (INED 2011), la population des patients atteints de cette pathologie en France serait de 1.960 et 6.535 patients.

La population adulte représentant environ 75% de la population française et en faisant l'approximation d'une prévalence homogène entre les différentes classes d'âge, la population cible d'OZURDEX peut être estimée à une fourchette de 1.470 à 4.900 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Demande d'étude :

La Commission demande que les patients traités par OZURDEX dans cette nouvelle indication soient inclus dans l'étude post-inscription demandée en 2011 dans l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR) et devant apporter les informations suivantes :

- caractéristiques des patients traités par OZURDEX
- les caractéristiques des médecins prescripteurs (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...)
- modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement)
- effets indésirables des patients traités par OZURDEX avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,
- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %