



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 novembre 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 13 février 2001 (JO du 22 février 2001)

VISUDYNE 15 mg, poudre pour solution pour perfusion
Boîte de 1 flacon de 15 mg (CIP: 355 307-6)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Vertéporfine
Code ATC : L01XD02

Liste I

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Médicament d'exception

Date de l'AMM européenne : 27 juillet 2000

Date des rectificatifs d' AMM :

- | | |
|----------------|--|
| 20 mars 2001 : | Extension d'indication : «traitement des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte» |
| 22 août 2002 : | Extension d'indication : « traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge chez des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie » |
| 24 mai 2002 : | Effets indésirables et mises en garde et précautions d'emploi |
| 29 mars 2005 : | Effets indésirables et mises en garde et précautions d'emploi |

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

vertéporfine

1.2. Indications

Visudyne est indiquée dans le traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) présentant :

- une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire (NVC) à prédominance visible,
- une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie (voir rubrique 5.1 du RCP)

ou des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

1.3. Posologie

VISUDYNE ne doit être utilisée que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou une myopie forte.

Le traitement comprend 2 étapes :

La première étape consiste en une perfusion intraveineuse de VISUDYNE, pendant 10 minutes à la dose de 6 mg/m² de surface corporelle, diluée dans 30 ml de solution pour perfusion.

La seconde étape consiste à activer VISUDYNE par la lumière, 15 minutes après le début de la perfusion.

Les patients doivent être réévalués tous les 3 mois. En cas de récurrence, le traitement par VISUDYNE peut être administré jusqu'à 4 fois par an.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 11 octobre 2000 :

Traitement de la DMLA chez des patients présentant une NVC rétrofovéolaire à prédominance visible :

Le service médical rendu par VISUDYNE est important dans cette indication.

L'amélioration du service médical rendu est majeure (niveau I).

Avis du 20 novembre 2002 :

Traitement des patients présentant une NVC due à la myopie forte :

Le service médical rendu par VISUDYNE est important dans l'extension d'indication.

L'amélioration du service médical rendu est majeure (niveau I).

Avis du 23 juillet 2003 :

Traitement des patients présentant une DMLA avec une NVC rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie :

Le service médical rendu est important.

L'ASMR de niveau I est confirmée dans l'extension d'indication au traitement des patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge avec une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie.

En l'absence de données suffisantes, la Commission ne peut se prononcer sur les formes associées à des décollements de l'épithélium pigmentaire ou des anastomoses rétino-choroïdiennes.

Les examens permettant d'établir le diagnostic doivent comporter une angiographie à la fluorescéine complétée obligatoirement par une angiographie au vert d'indocyanine. Il appartient à l'ophtalmologiste de conserver la documentation des différents éléments justifiant la mise sous traitement.

Avis du 17 décembre 2003 (complément de l'avis du 23 juillet 2003) :

Nouvel examen dans l'indication du traitement de la DMLA chez des patients présentant une NVC rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie :

Le SMR est important dans la DMLA rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie (sauf en cas de décollement de l'épithélium pigmentaire et/ou d'anastomoses rétino-choroïdiennes)

Le service médical rendu est insuffisant dans le cas des patients présentant un décollement de l'épithélium pigmentaire.

Le service médical rendu est faible dans le cas des patients présentant des anastomoses rétino-choroïdiennes débutantes, sans décollement de l'épithélium pigmentaire.

Le service médical rendu est insuffisant dans le cas des patients présentant des anastomoses rétino-choroïdiennes non débutantes (avec fibrose cicatricielle).

VISUDYNE apporte une amélioration modérée (niveau III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle dans les formes associées à des anastomoses débutantes (absence de fibrose cicatricielle) sans décollement de l'épithélium pigmentaire.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2006)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
01	:	Médicaments antinéoplasiques
X	:	Autres antinéoplasiques
D	:	Agents utilisés dans la thérapie photodynamique
02	:	Vertéporfine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique

Absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse de la même classe pharmaco-thérapeutique.

Autre médicament à même visée thérapeutique : le pegaptanib (MACUGEN), à activité anti-angiogénique, a obtenu récemment une AMM (31 janvier 2006) dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA ».

Dans les formes exsudatives mais non rétrofovéolaires de la DMLA, la technique de référence est la photocoagulation par laser.

4 RAPPEL DES DONNEES PRECEDENTES

Ci-après sont rappelés uniquement les résultats des études concernant les indications DMLA avec une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible et NVC rétrofovéolaire due à la myopie forte. Ces études ont fait l'objet de phases d'extension à long terme dont les résultats ont été fournis par le laboratoire dans le dossier actuel.

4.1. Efficacité

4.1.1. Efficacité de VISUDYNE chez les patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaires visibles : études TAP A et B

Méthode : 2 études identiques versus placebo, randomisées, en double-aveugle, d'une durée de 2 ans.

Critères d'inclusion : patients > 50 ans, atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaires visibles et une acuité visuelle corrigée entre 34 et 73 lettres (c'est-à-dire environ 20/40 et 20/200 pour l'œil à traiter). Par ailleurs, la somme des surfaces des NVC visibles et des NVC occultes devait être supérieure ou égale à 50% de la surface totale de la lésion et la dimension maximale de la lésion totale devait être inférieure ou égale à 9 zones de disque maculaire à la photocoagulation. La présence de NVC occultes était autorisée.

Groupes de patients :

- Vertéporfine (n =159) : 6 mg/m² en perfusion de 10 min, activation par la lumière 15 min après le début de la perfusion à la dose de 50 J/cm². Retraitement autorisé tous les 3 mois, au maximum 4 traitements par an. Un seul œil traité par patient.
- Placebo (n =83)

Critère principal de jugement : taux de répondeurs défini comme la proportion de patients ayant perdu, après 1 an de traitement, moins de 15 lettres (équivalent à 3 lignes) d'acuité visuelle (mesurée sur l'échelle ETDRS) par rapport à la vision de départ.

Résultats sur le sous-groupe de patients ayant des NVC à prédominance visible :

• Résultats à 1 an (analyse en ITT) :

% de répondeurs (n) :	Vertéporfine (n=159)	Placebo (n=83)	Différence (VISUDYNE - placebo)	p
<15 lettres ou 3 lignes	67,3% (107)	39,8% (33)	27,5%	p<0,001

• Résultats à 2 ans (analyse en ITT) :

% de répondeurs (n) :	Vertéporfine (n=159)	Placebo (n=83)	Différence (VISUDYNE - placebo)	p
<15 lettres ou 3 lignes	59,0% (94)	31,0% (26)	28,0%	p<0,001

Conclusion : après 1 et 2 ans de traitement, la vertéporfine a permis un ralentissement de la perte d'acuité visuelle statistiquement significatif en comparaison au placebo.

4.1.2. Efficacité de VISUDYNE chez des patients atteints de dégénérescence maculaire avec NVC rétrofovéolaire secondaire à une myopie forte : étude VIP-PM

Méthode : étude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 2 ans.

Critères d'inclusion : patients >18 ans avec manifestations au fond d'œil (ligne de rupture de la membrane de Bruch) et une des conditions suivantes : équivalent sphérique ≤ -6 dioptries ou une longueur axiale $\geq 26,5$ mm

Groupes de traitement :

- Vertéporfine (N = 81) : 6 mg/m² en perfusion de 10 min, activation par la lumière 15 min après le début de la perfusion à la dose de 50 J/cm². Retraitement autorisé tous les 3 mois, au maximum 4 traitements par an. Un seul œil traité par patient.
- Placebo (N = 39)

Critère principal de jugement : taux de répondeurs défini par une baisse de l'acuité visuelle de l'œil traité par rapport à la valeur basale de moins de 8 lettres (1,5 ligne) (échelle ETDRS). Dans une deuxième analyse demandée par la FDA, un répondeur était défini par une baisse de l'acuité visuelle de moins de 15 lettres.

Résultats :

• Résultats à 1 an (analyse en ITT) :

% de répondeurs (n) :	Vertéporfine (n=81)	Placebo (n=39)	Différence (vertéporfine - placebo)	IC 95%	p
<8 lettres perdues	71,6% (58)	43,6% (17)	28%	[9,6 ; 46,4]	p=0,003
<15 lettres perdues	86,4% (70)	66,7% (26)	19,8%	[3,2 ; 36,3]	p=0,011

• Résultats à 2 ans (analyse en ITT) :

% de répondeurs (n) :	Vertéporfine (n=81)	Placebo (n=39)	Différence (vertéporfine - placebo)	IC 95%	p
<8 lettres perdues	64,2% (52)	48,7% (19)	15,5 %	[-3,4 ; 34,3]	NS
<15 lettres perdues	79,0 % (64)	71,8% (28)	7,2 %	[-9,5 ; 23,9]	NS

Conclusion :

Cette étude comporte un nombre de patients très limité.

Le taux de répondeurs à 1 an du groupe vertéporfine est statistiquement supérieur à celui du groupe placebo mais cette supériorité ne se retrouve pas à la fin de la 2^{ème} année.

Selon les experts, seul un petit nombre de patients pourrait tirer un bénéfice du traitement.

5 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

5.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats à 5 ans des études précédemment examinées par la commission, réalisées chez des patients ayant une DMLA avec des NVC rétrofovéolaires visibles (études TAP A et B) et chez des patients avec des NVC rétrofovéolaires secondaires à une myopie forte (étude VIP-PM).

En ce qui concerne l'indication de la DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie, une étude est en cours d'évaluation par l'EMA (étude VIO). Cette étude sera examinée ultérieurement par la commission.

5.1.1. Extension des études TAP A et B

Objectif : l'étude de l'efficacité de la vertéporfine à long terme était un objectif secondaire de l'étude.

Méthode : étude non contrôlée, d'une durée de 3 ans (l'étude initiale était d'une durée de 2 ans).

Critères d'inclusion : Les patients de la phase initiale des l'étude TAP, qu'ils aient été traités par vertéporfine ou par placebo, répondant aux critères suivants :

- 1) patients ayant participé à la visite à 2 ans (à l'issue de l'étude principale) et ayant reçu à cette occasion un traitement par vertéporfine dans 1 œil ou dans les 2 si l'ophtalmologiste considérait qu'au moins 1 œil pouvait bénéficier du traitement à la 1^{ère} évaluation de l'étude d'extension, en l'absence ou en présence d'une diffusion des néo-vaisseaux choroïdiens.
- 2) patients dont l'œil traité initialement n'a pas été retraité lors de la visite à 2 ans en raison de l'absence de diffusion des néo-vaisseaux choroïdiens, dans le cas où l'ophtalmologiste considérait qu'au moins 1 œil pouvait bénéficier du traitement.

Traitement : vertéporfine 6 mg/m² en perfusion de 10 min, activation par la lumière 15 min après le début de la perfusion à la dose de 50 J/cm².

Critère de jugement de l'efficacité : taux de répondeurs défini par une baisse de l'acuité visuelle de l'œil traité par rapport à la valeur basale de moins de 15 lettres (3 lignes) (échelle ETDRS).

Résultats :

Seuls sont présentés ci-après les résultats obtenus chez les 121 patients avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible qui avaient reçu la vertéporfine dès la phase initiale de l'étude, satisfaisaient aux critères d'inclusion et avaient fait l'objet d'une visite après les 2 premières années de traitement.

Evolution du taux de répondeurs : % de patients ayant perdu au moins 15 lettres (ou 3 lignes)

Visite	Vertéporfine			
	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Nbre de patients inclus dans l'analyse	121	105	93	77
Taux de répondeurs (n) : <15 lettres ou 3 lignes perdues	62,8% (76)	58,1% (61)	57,0% (53)	64,9% (50)

Les résultats de la phase d'extension, non comparative, des études TAP ne permettent pas de conclure formellement au maintien de l'efficacité à long terme de la vertéporfine chez les patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaires à prédominance visible.

5.1.2. Extension de l'étude VIP-MP

Objectif : l'étude de l'efficacité de la vertéporfine à long terme était un objectif secondaire de l'étude.

Méthode : étude non contrôlée, d'une durée de 3 ans.

Critères d'inclusion : Les patients de la phase initiale de l'étude VIP-PM, qu'ils aient été traités par vertéporfine ou par placebo, répondant aux critères suivants :

- 1) patients ayant participé à la visite à 2 ans (à l'issue de l'étude principale) et ayant reçu à cette occasion un traitement par vertéporfine dans 1 œil ou dans les 2 si nécessaire, dans le cas où l'ophtalmologiste considérait qu'au moins 1 œil pouvait bénéficier du traitement à la 1^{ère} évaluation de l'étude d'extension, en l'absence ou en présence de diffusion des néo-vaisseaux choroïdiens ;
- 2) patients dont l'œil traité initialement n'a pas été retraité lors de la visite à 2 ans en raison de l'absence de diffusion des néo-vaisseaux choroïdiens, dans le cas où l'ophtalmologiste considérait qu'au moins 1 œil pouvait bénéficier du traitement.

Traitement : vertéporfine 6 mg/m² en perfusion de 10 min, activation par la lumière 15 min après le début de la perfusion à la dose de 50 J/cm².

Critères de jugement de l'efficacité : taux de répondeurs défini par une baisse de l'acuité visuelle de l'œil traité par rapport à la valeur basale de moins de 8 lettres (1,5 ligne) (échelle ETDRS). Dans une deuxième analyse demandée par la FDA, un répondeur était défini par une baisse de l'acuité visuelle de moins de 15 lettres.

Résultats :

Seuls sont présentés ci-après les résultats obtenus chez les patients qui avaient reçu la vertéporfine dès la phase initiale de l'étude, satisfaisaient aux critères d'inclusion ci-dessus et qui avaient fait l'objet d'une visite à 2 ans soit 67 patients.

Evolution du taux de répondeurs : % de patients ayant perdu au moins 8 lettres et moins 15 lettres

Traitement	vertéporfine			
	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Durée de traitement				
Nbre de patients inclus dans l'analyse	67	59	55	52
Taux de répondeurs (n) :				
<8 lettres perdues	64,2% (43)	67,8% (40)	65,5% (36)	67,3% (35)
<15 lettres perdues	80,6% (54)	78,0% (46)	78,2% (43)	76,9% (40)

Les résultats de la phase d'extension, non comparative, de l'étude VIP-PM ne permettent pas de conclure formellement au maintien de l'efficacité à long terme de la vertéporfine chez les patients atteints de NVC rétrofovéolaire due à la myopie forte.

5.2. Effets indésirables/sécurité

La rubrique effets indésirables du RCP a été précisée suite aux notifications spontanées et aux résultats de tolérance des études à long terme.

Ainsi, les effets indésirables rares (<0,1%) suivants ont été ajoutés :

- oculaires : non perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens.
- au point d'injection : formation de vésicules.
- systémiques : réactions vaso-vagales et réactions d'hypersensibilité, graves dans de rares cas. Des signes généraux incluant céphalées, bouffées vasomotrices ou modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque ont été également rapportées.
- douleurs lombaires et thoraciques liées à la perfusion, pouvant irradier à d'autres régions, notamment, au bassin, à la ceinture scapulaire ou à la cage thoracique.
-

5.3. Conclusion

La méthodologie des nouvelles études présentées (phases de prolongation, non comparatives des études TAP et VIP-PM) ne permet pas de conclure formellement au maintien de l'efficacité de la vertéporfine à long terme dans les indications DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible et NVC rétrofovéolaire due à la myopie forte.

Dans l'état actuel du dossier, aucune donnée nouvelle n'a été fournie par le laboratoire dans l'indication DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie (une étude est en cours d'évaluation par l'EMA).

L'examen des résultats des études à long terme et des données de pharmacovigilance ont conduit à l'actualisation de la rubrique « Effets indésirables » du RCP en intégrant la possibilité de survenue d'événements rares tels que la non perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens, des effets systémiques de types réaction vagale ou d'hypersensibilité, des effets cardio-vasculaires (modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) et des douleurs lombaires et thoraciques.

6 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

En 2005, toutes indications confondues, 35.000 unités ont été vendues en officine (GERS).

En 2001 puis en 2003, le CEPS et la commission de la Transparence ont demandé au laboratoire Novartis Ophthalmics de mettre en place une étude de validation de la fiabilité statistique des procédures diagnostiques, ainsi qu'une étude sur l'utilisation en population réelle de VISUDYNE dans la DMLA. Les résultats de ces études sont présentés ci-après.

6.1. Analyse sémiologique des clichés d'angiographie dans la DMLA : résultats définitifs

L'objectif de cette étude était d'analyser la concordance sur la lecture de clichés angiographiques (fluorescéine et/ou vert d'indocyanine) chez des patients atteints de DMLA de forme exsudative, entre les médecins prescripteurs et un groupe d'experts. Chaque cliché a été étudié par cinq experts et l'avis collectif a été ensuite comparé au diagnostic et à la décision thérapeutique des médecins prescripteurs.

Sur 95 médecins sollicités, 33 ont répondu favorablement et 26 (se répartissant dans 22 centres différents) ont été réellement actifs, permettant de recruter 178 dossiers patients complets¹.

Le kappa (concordance entre les avis d'experts) peut être qualifié de « mauvais »^{2,3} pour les trois critères étudiés : présence de néovaisseaux (kappa = 0,292), forme de la DMLA (kappa = 0,264) et pertinence du traitement par photothérapie dynamique (PDT) (kappa = 0,215).

Un avis collectif a été dégagé dans 95% des cas. La décision collective a été unanime dans 18% des cas, suivant une majorité forte dans 27% des cas, suivant une majorité faible dans 33% des cas et, dans 21% des cas, aucun avis n'a recueilli plus de 2 voix (minorité).

Le coefficient kappa évaluant la concordance entre la décision collective des experts et la pratique des médecins (kappa = 0,445) peut être qualifié au mieux de « modéré »² ou de « médiocre »³. Les avis sont concordants dans 72,8% des cas et discordants dans 27,2% des cas.

Un tiers des traitements décidés par les médecins ont été jugés « non pertinents » par les experts. A l'inverse, parmi les 60 patients non traités par les médecins, 10 l'auraient été par les experts (17%).

Les analyses croisées recherchant des facteurs explicatifs de cette non-concordance n'ont mis en évidence aucun facteur technique particulier (qualité et nature des clichés, type d'appareillage utilisé).

6.2. Etude Observationnelle de la Population traitée par PDT avec VISUDYNE pour une DMLA (étude OPV) : analyse intermédiaire à 2 ans

La firme a transmis à la Commission les résultats de l'analyse intermédiaire portant sur une cohorte de patients traités par PDT avec Visudyne pour une DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible ou occulte⁴. Cette analyse intermédiaire a été effectuée au décours de la deuxième année de l'étude, pour les patients inclus entre le 3 mai 2004 et le 24 juillet 2006.

A la date du gel de la base, 462 patients étaient inclus dans l'étude. Les données n'étaient complètes que pour 383 patients, inclus par 34 médecins actifs (médecins ayant recruté au moins 1 patient). L'analyse intermédiaire ne porte donc que sur ces 383 patients.

A l'inclusion, les patients étaient porteurs de DMLA depuis 8 mois en moyenne (avec une médiane à 2 mois). Il s'agit de femmes dans la plupart des cas (68%), âgées en moyenne de 78 ans (\pm 8 ans). Pour 58,5% des patients (n=224), la DMLA touchait également l'œil

¹ Le protocole prévoyait d'inclure 30 centres et 210 dossiers-patients.

² FERMANIAN J. « Mesure de l'accord entre deux juges. Cas qualitatif. » Rev Epidemiol Sante Publique 1984;32(6):408-13

³ GRENIER B. « Evaluation de la décision médicale : Introduction à l'analyse médico-économique. » Masson, Paris, 1999.

⁴ Le protocole prévoyait l'inclusion par tirage au sort de 30 centres et de 1250 patients. Durant la mise en place de l'étude, au vu de difficultés d'inclusion, le nombre de sujets nécessaires a été revu à la baisse. In fine, ce sont 140 patients dans chaque indication, soit 280 patients au total, qui devaient être inclus dans l'étude.

controlatéral. Parmi ces derniers, 68,8% étaient traités par Visudyne, 19,6% par un médicament, 10,3% par laser et 6,3% ne recevaient aucun traitement.

Visudyne a été prescrite dans 76,2% des cas (n=203) pour une DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible (n=181) ou occulte en évolution (n=111), ce qui correspond aux indications de l'AMM prises en charge par l'Assurance Maladie.

Le diagnostic de DMLA (pour l'œil de l'étude) a été porté dans 92,6% des cas suite à une diminution de l'acuité visuelle. A l'inclusion, sur un total de 369 patients ayant eu une mesure de l'acuité visuelle, cette mesure a été réalisée soit sur l'échelle ETDRS pour 225 patients (58,7% des cas), soit par un score Monoyer, converti par la suite sur l'échelle ETDRS, pour 144 patients (37,6%).

L'acuité visuelle moyenne était de 40,7 lettres (\pm 18.7) sur l'échelle ETDRS et de 0,22 (\pm 0,16) sur l'échelle de Monoyer.

Une angiographie à la fluorescéine a été réalisée dans la quasi totalité des cas (n=374, soit 97,7%). Dans le cas des formes occultes, 72,3% des patients n'ayant jamais été traités par Visudyne ont eu une angiographie au vert d'indocyanine. Ces résultats sont en concordance avec les recommandations de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT). A l'angiographie à la fluorescéine, 161 patients (42%) avaient une néovascularisation rétrofovéolaire à prédominance visible et 104 (27,2%) avaient une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente (critères de remboursement). Le délai moyen entre le diagnostic de DMLA et la première injection était de 6 mois. Le délai médian était de 21 jours pour les patients incidents (recevant le premier traitement le jour de l'inclusion) et de 26 jours pour les patients prévalents (patients ayant déjà été traités par PDT avec Visudyne).

A l'inclusion, 141 patients (37%) avaient déjà été traités par PDT avec Visudyne (pour l'œil de l'étude). Les patients préalablement traités avaient reçu en moyenne 2 injections antérieures. Le délai entre deux injections était de 147 jours, en accord avec les recommandations de la FIT.

Le volume moyen injecté à l'inclusion a été de 5 (\pm 1) mg/m² de surface corporelle (la dose indiquée dans la FIT étant de 6 mg/m²).

A ce jour, 343 patients (89,6%) ont eu une consultation à 3 mois, 296 (77,3%) à 6 mois et 194 (50,7%) à 1 an.

Depuis leur inclusion dans l'étude, 249 patients (65%) ont été retraités, le plus souvent une fois (38%). Le motif principal de retraitement a été la diffusion des lésions à l'angiographie (61,4% de tous les cas de retraitement, quelle que soit leur date de survenue).

Le délai moyen entre deux retraitements a été de 4 mois environ, en conformité avec les recommandations de la FIT.

A ce jour, seuls 194 patients (50,7%) ont atteint 12 mois de suivi. L'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois est connue pour 186 patients et a été évaluée directement sur l'échelle ETDRS pour 85 patients (45,7%) ou sur les résultats de l'échelle Monoyer convertis en ETDRS pour 101 patients (54,3%).

A 12 mois, l'acuité visuelle moyenne des patients traités a été de 38 (\pm 17,8) lettres sur l'échelle ETDRS.

Si l'on considère 4 grandes catégories⁵, 16,5% des patients (n=32) sont en échec thérapeutique (plus de 15 lettres perdues), 39,2% (n=76) ont été stabilisés (entre 0 et 15

⁵ Définitions retenues :

- échec = plus de 15 lettres perdues
- stabilisation = entre 0 et 15 lettres de perdues selon l'échelle ETDRS
- amélioration = entre 0 et 15 lettres gagnées
- amélioration franche = plus de 15 lettres gagnées

lettres perdues) et 36,6% (n=71) ont été améliorés. Parmi ces derniers, un peu moins de la moitié ont présenté une amélioration franche (n=34).

Chez les 383 patients étudiés, 27 événements indésirables graves ont été relevés, dont 11 décès, essentiellement de cause cardio-vasculaire (6 cas) et par AVC (2 cas).

Concernant les arrêts de traitement, 37 patients ont arrêté prématurément l'étude. Les raisons principales citées ont été les suivantes : décès (10 cas), retraite volontaire du patient, contrainte pratique et « ne justifie plus le traitement » (6 cas chacun).

Par ailleurs, 16 patients ont arrêté définitivement le traitement par Visudyne et 3 patients ont été considérés comme perdus de vue à la date du gel de la base.

7 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

7.1. Réévaluation du service médical rendu

1. Traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible :

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont celles qui sont responsables du plus grand nombre de baisse d'acuité visuelle sévère.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse : le pegaptanib (MACUGEN).

Le service médical rendu par VISUDYNE est important.

2. Traitement des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte :

Les complications néovasculaires de la myopie forte sont parmi les plus brutales d'apparition et peuvent être responsables d'un handicap important dû à la perte de la vision centrale. Ce handicap est d'autant plus sévère qu'il survient souvent chez des patients en âge de travailler.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette indication.

Le service médical rendu par VISUDYNE est important.

3. Traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge présentant une DMLA rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie :

La commission ne se prononcera sur le service médical rendu par VISUDYNE dans cette indication que lorsqu'elle disposera des résultats de l'étude VIO.

7.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de NVC rétrofovéolaire, la photocoagulation par laser n'est pas possible et la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant peut être utilisée.

Depuis la mise sur le marché de VISUDYNE, l'efficacité d'anti-VEGF administrés en injections intravitréennes a été reconnue dans le traitement de la DMLA exsudative : pegaptanib, bevacizumab et ranibizumab. Actuellement, seul le pegaptanib (MACUGEN) a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France (31 janvier 2006) dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA ». Le bevacizumab (AVASTIN) est utilisé en dehors du cadre de son AMM et le ranibizumab (LUCENTIS) est en cours d'évaluation par l'EMA.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations sur la stratégie thérapeutique du traitement de la DMLA exsudative. Les données actuelles, bien que suggérant une efficacité du même ordre, ne permettent pas de situer clairement les places respectives de VISUDYNE et de MACUGEN dans la stratégie thérapeutique. Cependant, le traitement par VISUDYNE est toujours considéré comme le traitement de référence.

Pour lors, les experts proposent une approche au cas par cas en tenant compte non seulement de la caractérisation des lésions néovasculaires (angiographie, tomographie à cohérence optique), de leur topographie et des contre-indications éventuelles, mais aussi de la capacité des patients à accepter l'un ou l'autre de ces traitements.

En l'absence d'indication de VISUDYNE dans les formes avec NVC rétrofovéolaire à peine visible (c'est-à-dire NVC rétrofovéolaire visible minoritaire), MACUGEN peut être prescrit en première intention.

Parallèlement au traitement par VISUDYNE en monothérapie, les experts signalent que des traitements combinés sont de plus en plus utilisés associant VISUDYNE à la triamcinolone (KENACORT) en injections intravitréennes (indication hors AMM) ou à un anti-VEGF en injections intravitréennes (des études randomisées sont en cours).

Dans le traitement des NVC rétrofovéolaires dues à la myopie forte, la photocoagulation par laser n'est pas recommandée et seule la photothérapie dynamique par vertéporfine est actuellement validée.

7.3. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Lors de l'évaluation initiale de VISUDYNE dans les indications :

- DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible,
- néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte,

la commission avait considéré que VISUDYNE apportait une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) car, malgré la quantité d'effet modérée observée dans les études cliniques, un apport thérapeutique important était attendu pour ce premier traitement disponible dans la prise en charge des patients relevant de ces indications.

La commission considère aujourd'hui qu'aucune nouvelle donnée clinique, ni l'expérience acquise sur ce traitement depuis sa commercialisation, ne permettent de confirmer ce niveau initial d'amélioration du service médical rendu (attendu), et réévalue son niveau comme modéré (ASMR III) dans chacune de ces indications et ceci malgré l'absence d'alternative thérapeutique dans le cas des néovascularisations choroïdiennes rétrofovéolaires dues à la myopie forte.

Dans l'indication DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie, la commission ne se prononcera sur l'amélioration du service médical rendu par VISUDYNE que lorsqu'elle disposera des données de l'étude VIO.

7.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

7.4.1. Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

VISUDYNE est pris en charge dans les indications suivantes (JO du 18 février 2004) :

1. Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge chez des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible, dont plus de 50 % sont constitués de néovaisseaux visibles.
2. Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge chez des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente documentée ou en cours de la maladie à l'exclusion de ceux ayant des décollements de l'épithélium pigmentaire et/ou des anastomoses rétino-choroïdiennes non débutantes avec fibrose cicatricielle.
3. Traitement des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

Le recours à l'angiographie au vert d'indocyanine doit être systématique pour le diagnostic initial des néovascularisations choroïdiennes rétrofovéolaires occultes.

7.4.2. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

7.4.3. Taux de remboursement
65 %

7.4.4. Médicament d'exception

Cette spécialité a le statut de médicament d'exception et a fait l'objet d'une FIT (dernière version : JO du 18 février 2004)

8 ANNEXES

8.1. Résultats de l'étude d'Analyse sémiologique des clichés d'angiographie dans le DMLA

8.1.1. Contexte de l'étude

En 2001 puis en 2003, le CEPS et la commission de la Transparence ont demandé au laboratoire Novartis Ophthalmics de mettre en place une étude de validation de la fiabilité statistique des procédures diagnostiques. Le protocole de cette étude a été validé en octobre 2004 et l'étude a débuté en juillet 2004 pour se terminer en avril 2005. En juillet 2005, la firme a transmis à la Commission les résultats définitifs de cette étude.

8.1.2. Méthodologie générale

Le protocole de l'étude prévoyait de recruter 30 centres investigateurs et 210 dossiers patients.

Les critères d'inclusion des patients comportaient l'âge supérieur à 50 ans et la présence d'une DMLA caractérisée par des drusen nombreux (et/ou des migrations pigmentaires) et/ou la présence de néovaisseaux choroïdiens maculaires à l'un des deux yeux.

Les deux critères d'exclusion étaient les suivants : patients traités par photothérapie dynamique (PDT) avec Visudyne en dehors des critères de l'AMM et patients dont le traitement par PDT avec Visudyne n'a pas été pris en charge par la Sécurité Sociale.

Chacun des 5 membres du collège d'experts a examiné et émis un avis individuel et indépendant sur les dossiers angiographiques anonymisés des patients inclus, dans une présentation uniformisée. Ni le diagnostic porté par le prescripteur, ni la décision de traitement n'étaient connus à ce stade de l'expertise.

L'analyse statistique a été réalisée en 3 étapes :

- Mesure de concordance entre les avis d'experts sur la présence de néovaisseaux, le diagnostic de DMLA et l'indication de traitement par le test du kappa non pondéré de Cohen-Fleiss ;
- Procédure permettant d'établir un avis collégial à partir des 5 avis d'experts⁶ ;
- Mesure de la concordance entre avis collégial et pratique du prescripteur initial par un test kappa en éliminant les cas pour lesquels la décision collective d'experts conduit à un avis « NPSP » (ne peut pas se prononcer).

8.1.3. Résultats présentés

➤ Commentaires méthodologiques

⁶ Quatre situations ont été envisagées :

- Décision unanime : 5 experts sur 5 ont pris la même décision en 1ère lecture
- Décision majoritaire : 4 experts sur 5 ont pris la même décision en 1ère lecture OU 3 experts sur 5 ont pris la même décision en 1ère lecture et le président du collège a tranché en faveur de la majorité en 2ème lecture
- Décision minoritaire : 3 experts sur 5 ont pris la même décision en 1ère lecture et le président du collège a tranché en faveur de la minorité en 2ème lecture
- Cas discordants : aucune décision à 3 avis ou plus

- Sur 95 médecins sollicités (dans 71 centres), seuls 33 ont répondu favorablement et **26 (se répartissant dans 22 centres différents)⁷ ont été réellement actifs** (retour d'au moins un dossier patient), permettant de recruter **178 dossiers patients complets (le protocole prévoyait d'inclure 30 centres et 210 dossiers-patients)**. Les faibles effectifs ne permettent pas de comparer la répartition des médecins actifs selon leur localisation géographique à celle des 421 médecins pratiquant la PDT depuis plus de 3 mois au 31 janvier 2005⁸.

En ce qui concerne les conditions d'exercice de ces médecins, il existe une différence statistiquement significative ($p = 0,003$) : les médecins recrutés pour l'étude exercent surtout en milieu hospitalier, alors que les 421 médecins pratiquant la PDT depuis plus de 3 mois au 31 janvier 2005 exercent surtout en clinique.

- Parmi les patients inclus, 11 patients n'avaient pas de néovascularisation. Il aurait fallu préciser s'il s'agissait de formes atrophiques.

Après relance, le laboratoire a précisé que, dans certains cas, les experts n'ont pas su de manière affirmative se prononcer et n'ont pas pour autant coché la case « NPSP » (ne peut se prononcer). De plus, les questionnaires n'ont pas fait l'objet de demandes d'informations complémentaires lorsque des informations étaient manquantes.

- Certains résultats transmis étaient erronés (erreur de calcul). Le laboratoire a corrigé ce tableau (cf. annexe 2) et a par ailleurs précisé les références utilisées afin de qualifier et interpréter les valeurs du Kappa (cf. annexe 3).

- L'analyse n'a pas mis en évidence de facteur évident pouvant expliquer les cas de non-concordance. Après relance, le laboratoire a indiqué qu'il y avait eu effectivement des réunions d'experts sur ce sujet, mais que les conclusions étaient plutôt « d'ordre qualitatif » : certaines ambiguïtés subsistaient tant en ce qui concerne la lecture des clichés que leur interprétation.

➤ Concordance des cinq avis d'experts

Pour les trois critères étudiés : présence de néovaisseaux ($kappa = 0,292$), forme de la DMLA ($kappa = 0,264$) et pertinence du traitement PDT ($kappa = 0,215$), le kappa peut être qualifié de « mauvais » (Réf. Fermanian, 1984⁹ et Grenier, 1999¹⁰). Le nombre de cas sur lesquels les experts n'ont pu se prononcer est important, quel que soit le critère considéré : de 6% à 17% des dossiers, selon les experts, pour la présence de néo-vaisseaux, de 3% à 12% des dossiers pour la forme de la DMLA et de 4% à 34% des dossiers pour la pertinence du traitement par PDT.

- Décision collective des cinq experts

Un avis collectif a été dégagé dans 95% des cas. La décision collective a été unanime dans 18% des cas, suivant une majorité forte dans 27% des cas, suivant une majorité faible dans 33% des cas et, dans 21% des cas, aucun avis n'a recueilli plus de 2 voix (minorité).

L'avis collectif a conclu à une absence d'indication de traitement par PDT avec Visudyne® dans 49% des cas, à une indication de traitement dans 46% des cas. Aucun avis n'a pu être dégagé pour 9 patients (5% des cas).

⁷ Un seul investigateur par centre, à l'exception de deux centres hospitaliers pour lesquels 2 investigateurs ont participé.

⁸ Cf annexe 1 : répartition géographique des 26 investigateurs actifs.

⁹ FERMANIAN J. « Mesure de l'accord entre deux juges. Cas qualitatif. » Rev Epidemiol Sante Publique 1984;32(6):408-13

¹⁰ GRENIER B. « Evaluation de la décision médicale : Introduction à l'analyse médico-économique. » Masson, Paris, 1999.

- Concordance entre décision collective et pratique des médecins

Le coefficient Kappa évaluant la concordance entre décision collective et pratique de l'investigateur (kappa = 0,445) peut être qualifié au mieux de « modéré » (Réf. Fermanian, 1984)² ou de « médiocre » (Réf. Grenier, 1999)³. Les avis sont concordants dans 72,8% des cas et discordants dans 27,2% des cas.

Un tiers des traitements décidés par les médecins ont été jugés « non pertinents » par les experts. A l'inverse, parmi les 60 patients non-traités par les médecins, 10 l'auraient été par les experts (17%).

Plus l'opinion des experts est consensuelle, meilleure est la concordance.

Les analyses croisées recherchant des facteurs explicatifs à cette non-concordance n'ont mis en évidence aucun facteur technique particulier (qualité et nature des clichés, type d'appareillage utilisé).

- Conclusion

Quel que soit le critère considéré [présence de néovaisseaux (kappa = 0,292), forme de la DMLA (kappa = 0,264) et pertinence du traitement PDT (kappa = 0,215), la concordance entre les experts peut être qualifiée de « mauvaise ».

Il existe par ailleurs, un nombre non négligeable de cas sur lesquels les experts n'ont pu se prononcer, en particulier en ce qui concernant la pertinence du traitement par PDT.

De plus, la concordance entre la décision collective et la pratique des médecins peut être considérée au mieux comme modérée : dans un tiers des cas, les traitements décidés par les médecins ont été jugés « non pertinents » par les experts.

Cette concordance peut être qualifiée de « bonne » (kappa = 0,687) seulement lorsqu'il y a eu unanimité entre avis d'experts. Cette situation ne représente cependant que 20% des cas.

Annexe 1 : répartition géographique des 26 investigateurs actifs

Localisation	N	%
Paris-RP	5	19,2
Nord-Ouest	6	23,1
Nord-Est	3	11,5
Sud-Ouest	4	15,4
Sud-Est	8	30,8

Annexe 2 : tableau corrigé concernant la décision collective

Règle de décision collective	N	Décision collective		
		« Oui »	« Non »	NPSP
Unanimité	32	13	19	0
Majorité forte (4 sur 5)	49	16	32	1
Majorité faible (3 sur 5)	59	35	22	2
Minorité	38	19	13	6
Total	178	83	86	9

Annexe 3 : références bibliographiques utilisées pour le calcul et l'interprétation du kappa

- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educational and Psychological Measurement, 1960, 20:37-46.
- Fleiss JL. Measuring nominal scale agreement among many raters. Psychological Bulletin. 76:378-82, 1971.
- Chen B., Zaebst D, Seel L. A Macro to Calculate Kappa Statistics for Categorizations by Multiple Raters, paper 155-30, SUGI30. Une autre macro additionnelle, MAgree V1.0, est téléchargeable sur le site SAS. Elle a cependant l'inconvénient de ne pas traiter les données manquantes.
- Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. John Wiley & Sons, Inc., 1981, New York.
- Maccia C, Moores B M, Wall B F The 1991 CEC trial on Quality criteria for diagnostic radiographic image; detailed results and findings . European Commission Directorate General XII, 1996.
- <http://kappa.chez-alice.fr/>
- Blum A, Feldmann L, Bresler F, Jouanny P, Briancon S, Regent D. [Value of calculation of the kappa coefficient in the evaluation of an imaging method] J Radiol. 1995 Jul;76(7):441-3.
- Kendall M.G. : Rank correlation methods, Hafner Pub.Co, New-York.
- Siegel S., Castellan N.J. Jr. : Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences, McGraw-Hill International Editions, 1988, 2nd ed..
- Landis J.R., Koch G.G. : The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data, Biometrics, 1977a, 33, 159-174.
- Fleiss J.L., Cohen J., and Everitt B.S. : Large sample standard errors of kappa and weighted kappa, Psychol. Bull., 1969, 72, 323-327
- Fleiss J.L. : Inference about weighted Kappa in the non-null case, Appl. Psychol. Meas., 1978, 1, 113-117.
- Feinstein A.R., Cicchetti D.V. : High agreement but low kappa : I. The problems of Two Paradoxes, J. Clin. Epidemiol., 1990, 43, 543-548.
- Bressler SB, Bressler NM, Seddon JM, Gragoudas ES, Jacobson LP. Interobserver and intraobserver reliability in the clinical classification of drusen. Retina. 1988;8(2):102-8.
- Scholl HP, Peto T, Dandekar S, Bunce C, Xing W, Jenkins S, Bird AC. Inter- and intra-observer variability in grading lesions of age-related maculopathy and macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2003 Jan;241(1):39-47.

8.2. Etude Observationnelle de la Population traitée par PDT avec Visudyne pour une DMLA (Etude OPV) : analyses intermédiaires à 1 an et 2 ans

8.2.1. Contexte de l'étude

En 2001 puis en 2003, le CEPS et la Commission de la transparence ont demandé au laboratoire Novartis Ophthalmics de mettre en place une étude sur l'utilisation en population réelle de Visudyne. Le protocole de cette étude a été validé en mars 2003 et l'étude a débuté en mai 2004. Le gel de la base des premières données recueillies a été effectué le 26 mai 2005. En juillet 2005, la firme a transmis à la Commission les résultats de l'analyse intermédiaire à un an. En vue de la réinscription de Visudyne sur la liste des médicaments remboursables, il a été demandé à la firme, en juin 2006, de fournir de nouveaux résultats, en particulier sur l'évolution de l'acuité visuelle et les retraitements. Un rapport d'analyse intermédiaire à 2 ans a été envoyé à la Commission de la transparence le 05 septembre 2006.

8.2.2. Méthodologie générale

Il s'agit d'une étude longitudinale, multicentrique ayant porté sur une cohorte de patients traités par PDT avec Visudyne pour une DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire à prédominance visible ou occulte. Le protocole prévoyait l'inclusion par tirage au sort de 30 centres et de 1250 patients.

Durant la mise en place de l'étude, au vu des difficultés d'inclusion, le nombre de sujets nécessaires a été revu à la baisse, sans justification statistique vraiment fondée. Au final, ce sont 140 patients dans chaque indication, soit 280 patients au total, qui devraient être inclus dans l'étude.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les conditions de prescription de Visudyne et les procédures diagnostiques utilisées, de caractériser la population traitée par Visudyne pour une DMLA, de suivre l'évolution clinique de la cohorte de patients, et d'analyser la fréquence et les facteurs de traitement avec Visudyne.

➤ Commentaires méthodologiques

- Pendant la mise en place de l'étude, en cours d'inclusion, le laboratoire a avancé des difficultés de participation des centres¹¹ pour justifier d'un nouveau calcul a posteriori du nombre de sujets nécessaire. Plusieurs échanges ont eu lieu avec le laboratoire afin d'obtenir les justifications de ce changement de nombre de sujets nécessaire.

- La représentativité des médecins inclus dans l'étude n'est pas assurée. L'échantillon de médecins recrutés diffère de l'échantillon national en termes de pratique et de localisation géographique. Il y a plus de médecins libéraux et moins de médecins exerçant en clinique privée dans l'échantillon de l'étude qu'au niveau national et la région parisienne est sous-représentée au profit de la région Sud-est.

Par ailleurs, l'analyse du registre des patients traités par Visudyne n'a pas été menée de façon comparative avec celle des patients inclus dans l'étude OPV.

- Concernant l'évolution de l'acuité visuelle, il aurait été judicieux de la décrire selon que les patients ont été retraités ou non.

Lors de l'analyse intermédiaire à 2 ans, le laboratoire a présenté des résultats en termes d'acuité visuelle mesurée sur l'échelle ETDRS. Cependant, la description complète de l'évolution de l'acuité visuelle ne pourra être réalisée que dans le cadre de l'analyse finale.

- L'analyse intermédiaire à 2 ans a été effectuée au décours de la deuxième année de l'étude, pour les patients inclus entre le 3 mai 2004 et le 24 juillet 2006. A la date du gel de la

¹¹ Après relance, le laboratoire a fourni le nombre de patients inclus chaque mois (cf. annexe 1)

base, 462 patients étaient inclus dans l'étude. Les données n'étaient complètes que pour 383 patients, inclus par 34 médecins actifs. L'analyse intermédiaire n'a donc porté que sur ces 383 patients.

- A ce jour, 194 patients (50,7% des patients inclus) ont atteint un suivi de 12 mois. L'évaluation de l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois des patients traités ne pourra donc être clairement analysée que lorsque l'étude sera terminée.

- Comparaison de la population des patients inclus dans l'étude à celle du registre exhaustif des patients traités (sur les résultats de l'analyse intermédiaire à 1 an)

Cette analyse comparative ne figurait pas dans le rapport remis à la Commission de la Transparence.

Sur les données présentées dans le rapport d'analyse complémentaire à 1 an, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant le sexe des patients. L'âge moyen est légèrement plus élevé chez les patients de l'étude OPV (78,3 ans en moyenne) que chez les patients du registre (75,2 ans en moyenne). La répartition par classes d'âge est différente : les classes 70-80 ans et 80-90 ans sont plus représentées dans l'étude OPV que dans le registre ($p < 0.001$).

En termes d'indication, si l'on prend en compte le type de DMLA seulement, il semblerait qu'il y ait plus de formes mixtes et moins de formes occultes dans l'étude OPV que dans le registre.

Sur les examens pratiqués, la mesure de l'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS est effectuée avec la même fréquence. L'angiographie à la fluorescéine est plus systématiquement pratiquée dans l'étude OPV que chez les patients du registre (où 88/826, soit près de 11%, n'en ont pas bénéficié).

8.2.3. Principaux résultats de l'analyse intermédiaire à 2 ans

➤ Profil des patients

Il s'agit de femmes dans la plupart des cas (68%), âgées en moyenne de 78 ans (± 8 ans). Pour près de 60% des patients inclus, la DMLA touchait également l'œil controlatéral ($n=224$). Parmi ces derniers, 68,8% ont été traités par Visudyne, 19,6% par un médicament, 10,3% par laser et 6,3% n'ont reçu aucun traitement.

L'ancienneté moyenne du diagnostic de DMLA de l'œil de l'étude par rapport à la date d'inclusion a été de 8 mois environ (avec une médiane à 2 mois).

D'autres pathologies oculaires étaient associées dans près d'un quart des cas. Ce sont essentiellement des cataractes et des glaucomes.

En ce qui concerne les pathologies non oculaires, elles ont été retrouvées dans 65,5% des cas (problèmes cardio-vasculaires et hypertension artérielle essentiellement).

Visudyne a été prescrit dans 76,2% des cas ($n=292$) pour une DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible ($n=181$) ou occulte en évolution ($n=111$), ce qui correspond aux indications de l'AMM prises en charge par l'Assurance Maladie.

Le diagnostic de DMLA (pour l'œil de l'étude) a été porté dans 92,6% des cas devant une diminution de l'acuité visuelle.

A l'inclusion, l'acuité visuelle moyenne était de 40,7 lettres ($\pm 18,7$) sur l'échelle ETDRS et de 0,22 ($\pm 0,16$) sur l'échelle de Monoyer.

➤ Modalités de traitement par Visudyne

A l'inclusion, 141 patients (37%) avaient déjà été traités par PDT avec Visudyne (pour l'œil de l'étude) et reçu en moyenne 2 injections antérieures. Le délai entre deux injections a été de 147 jours, en concordance avec les recommandations de la FIT.

Le délai moyen entre le diagnostic de DMLA et la première injection a été de 6 mois. Le délai médian a été de 21 jours pour les patients incidents (recevant le premier traitement le jour de l'inclusion) et de 26 jours pour les patients prévalents (patients ayant déjà été traités par PDT avec Visudyne).

La dose moyenne injectée à l'inclusion a été de 5 (± 1) mg/m² de surface corporelle (la dose indiquée dans la FIT étant de 6 mg/m²).

➤ Examens diagnostiques

A l'inclusion, sur un total de 369 patients ayant eu une mesure d'acuité visuelle, cette mesure a été réalisée chez 225 patients (58,7% des cas) sur l'échelle ETDRS et chez 144 patients (37,6%) par un score Monoyer, converti par la suite sur l'échelle ETDRS.

Une angiographie à la fluorescéine a été réalisée dans la quasi totalité des cas (n=374, soit 97,7% des cas). Dans le cas des formes occultes, 72,3% des patients n'ayant jamais été traités par Visudyne ont eu une angiographie au vert d'indocyanine. Ces résultats sont en concordance avec les recommandations de la FIT.

➤ Suivi des patients traités par PDT par Visudyne

Concernant le suivi, 343 patients (89,6%) ont eu une visite à 3 mois, 296 (77,3%) à 6 mois et 194 (50,7%) à 1 an.

Depuis leur inclusion dans l'étude, 249 patients (65%) ont été retraités, le plus souvent une fois (38%). Le motif principal de retraitement a été la diffusion des lésions à l'angiographie (61,4% de tous les cas de retraitement, quelle que soit leur date de survenue).

Au cours de la visite à 3 mois, 168 patients (49% des 343 patients vus à cette date) ont été retraités. A 6 mois, il s'agissait de 74 patients (25% de 296 patients) et, à 12 mois, de 18 patients (sur 194). Le délai moyen entre deux retraitements a été de 4 mois environ, en conformité avec les recommandations de la FIT.

A ce jour, seuls 194 patients (50,7%) ont atteint 12 mois de suivi. L'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois est connue pour 186 patients et a été évaluée directement sur l'échelle ETDRS pour 85 patients (45,7%) ou sur les résultats de l'échelle Monoyer convertis en ETDRS pour 101 patients (54,3%).

Les résultats présentés ici concernent l'évolution entre l'inclusion et 1 an de suivi, les effectifs étant trop faibles à 2 ans (N=14) pour pouvoir être utilisés.

A l'inclusion, l'acuité visuelle moyenne était de 40,7 lettres lues ($\pm 18,7$) sur l'échelle ETDRS et de 0,22 ($\pm 0,16$) sur l'échelle de Monoyer. A 12 mois, l'acuité visuelle moyenne des patients traités a été de 38 ($\pm 17,8$) lettres lues (échelle ETDRS). Si l'on considère 4 grandes catégories¹², 16,5% des patients (n=32) ayant eu une visite de suivi à 1 an étaient en échec thérapeutique (plus de 15 lettres perdues), 39,2% (n=76) étaient stabilisés (entre 0 et 15 lettres perdues) et 36,6% (n=71) étaient améliorés. Parmi ces derniers, un peu moins de la moitié ont eu une amélioration franche (n=34).

Chez les 383 patients étudiés, 27 événements indésirables graves ont été relevés, dont 11 décès, essentiellement de cause cardio-vasculaire (6 cas) et par AVC (2 cas).

Concernant les arrêts de traitement, 37 patients ont arrêté prématurément l'étude. Les raisons principales citées ont été les suivantes : décès (10 cas), retraite volontaire du patient, contrainte pratique et « ne justifie plus le traitement » (6 cas chacun).

¹² Définitions retenues :

- échec = plus de 15 lettres perdues
- stabilisation = entre 0 et 15 lettres de perdues selon l'échelle ETDRS
- amélioration = entre 0 et 15 lettres gagnées
- amélioration franche = plus de 15 lettres gagnées

Par ailleurs, 16 patients ont arrêté définitivement le traitement par Visudyne et 3 patients ont été considérés comme perdus de vue, à la date du gel de la base.

8.2.4. Conclusion

L'échantillon des médecins n'est pas totalement représentatif.

Les modalités d'utilisation de Visudyne suivent les recommandations (posologie, rythme d'administration). En revanche, les résultats présentés étant préliminaires (seuls la moitié des patients ont atteint un an de suivi), il est encore prématuré d'analyser dans sa globalité l'évolution de l'acuité visuelle (dont l'interprétation sera réalisée lorsque l'étude sera terminée). A ce jour, l'analyse de ce critère, sur la base de résultats intermédiaires, apporte quelques éléments de réponse sur le bénéfice du traitement.