

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 mars 2015

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 (CIP : 34009 267 835 0 1)

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon

Boîte de 1 flacon à usage unique de 100 µl (CIP : 34009 267 836 7 9)

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	Aflibercept
Code ATC (2015)	S01LA05 (agent anti-néovascularisation oculaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique »

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. - insuffisant dans les autres cas.
ASMR	<p>Comme LUCENTIS, EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de première intention de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22/11/2012 (procédure centralisée) : AMM initiale chez l'adulte, dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. 26/08/2013 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine. 26/08/2014 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception

Classification ATC	2015 : S Organes des sens S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments de la DMLA S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA05 aflibercept
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités pour EYLEA 40 mg/ml dans son extension d'indication au traitement, chez l'adulte, de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR)¹ ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique. »

¹ L'extension d'indication dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence.

05 POSOLOGIE

« Eylea doit uniquement être administré par injection intravitréenne.

Eylea doit être administré uniquement par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes.

Posologie

Forme humide de la DMLA

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

Œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres.

Après la première injection, le traitement est administré mensuellement. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Eylea doit être arrêté.

Le traitement mensuel est poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie. Trois injections mensuelles ou plus peuvent être nécessaires.

Puis le traitement peut être poursuivi selon un protocole « Treat and Extend » avec une augmentation progressive de l'intervalle entre deux injections afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique.

Cependant, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la durée de ces intervalles. En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

Le calendrier de suivi et de traitement doit être déterminé par le médecin administrant le traitement en fonction de la réponse du patient.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.

Œdème maculaire diabétique

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement.

Si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Eylea doit être arrêté.

Populations particulières

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale n'a été menée avec Eylea.

Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique d'Eylea chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune précaution particulière n'est nécessaire. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée. »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Le maintien de l'équilibre glycémique² et tensionnel³ permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.

La photocoagulation au laser est le premier traitement à avoir montré son efficacité dans le traitement de l'OMD. La photocoagulation au laser focale s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situées à distance de la fovéa. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Depuis 2011, un anti-VEGF, le ranibizumab (LUCENTIS), a obtenu une AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à un OMD. Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Dans les études, le ranibizumab a permis d'obtenir un gain d'acuité visuel par rapport au laser seul. En l'absence d'études spécifiques, il n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

Une photocoagulation dite en grille peut parfois s'envisager en cas d'œdème de type diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF.

En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intra-vitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

Dans les OMD chroniques, en cas d'échec de ces traitements, un implant d'acétate de fluocinolone (ILUVIEN, non remboursable à ce jour) est indiqué si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'implant de dexaméthasone (OZURDEX) a récemment obtenu une AMM dans les formes chroniques d'OMD chez les patients pseudophaques, ou en échec des traitements non corticoïdes ou ne pouvant recevoir un anti-VEGF. Ce traitement n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence.

L'aflibercept (EYLEA) est le deuxième anti-VEGF disponible dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD.

² DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86

³ UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication dans l'OMD	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Anti-VEGF intravitréen					
LUCENTIS Ranibizumab Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.	22/06/2011	Le SMR est « important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il est insuffisant dans les autres cas.	Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	oui
Corticoïde intravitréen					
OZURDEX Dexaméthasone (implant) Allergan France SAS	Traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.	En cours d'évaluation			non

07.2 Autres technologies de santé

Autres traitements non médicamenteux :

- photocoagulation par laser
- vitrectomie.

► Conclusion

Appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique qu'EYLEA et ayant une indication identique à cette spécialité, LUCENTIS est le comparateur d'EYLEA le plus cliniquement pertinent.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	oui	Chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique
Allemagne	oui	

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études cliniques d'efficacité, randomisées en double aveugle de 52 semaines, ayant comparé EYLEA au traitement par photocoagulation au laser⁴ chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) :

- étude VISTA (VGFT-OD-1009)
- étude VIVID (91745)

Deux schémas posologiques ont été étudiés, seuls les résultats relatifs à celui retenu dans l'AMM seront détaillés (5 injections intravitréennes consécutives aflibercept 2 mg administrées à 4 semaines d'intervalle puis 1 injection toutes les 8 semaines).

Le plan de développement d'EYLEA dans cette extension étant concomitant à celui de LUCENTIS, aucune étude clinique comparant l'aflibercept au ranibizumab n'a été réalisée. En l'absence d'étude de comparaison directe avec le ranibizumab, le laboratoire a fourni une étude de comparaison indirecte.

Ce dossier est complété par une étude clinique réalisée par le réseau américain indépendant DRCR net (*The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) pour comparer l'aflibercept au ranibizumab et au bévacizumab, publiée en février 2015⁵. Le bévacizumab n'ayant pas d'AMM dans cette indication, seuls les résultats relatifs à l'aflibercept et au ranibizumab seront décrits ci-après.

9.1.1 Etudes cliniques

	Etudes VISTA et VIVID Versus laser
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'aflibercept en injections intravitréennes (IVT) par rapport à la photocoagulation au laser, en termes d'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) après 52 semaines de traitement chez des patients ayant un OMD.
Méthode	Etude comparative versus traitement de référence, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Age ≥ 18 ans▪ Diabète de type 1 ou 2,▪ OMD devant impliquer le centre de la macula,▪ Baisse d'acuité visuelle liée à l'OMD de l'œil étudié,▪ Score de MAVC de l'œil étudié compris entre 24 et 73 lettres⁶. <p>Critère supplémentaire pour l'étude VIVID : Epaisseur rétinienne centrale ≥ 300 µm mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT) à l'inclusion.</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Patients peu susceptibles de bénéficier d'un traitement par laser,▪ Pathologie de l'œil adelphe de moins bon pronostic que celui de l'œil traité (étude VIVID uniquement),▪ Pathologies oculaires ou péri-oculaires suivantes : rétinopathie diabétique proliférante active de l'œil étudié, antécédent d'uvéite idiopathique ou auto-immune, aphakie, traction vitréomaculaire ou membranes épiréiniennes considérées comme pouvant

⁴ Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U et col. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014 Jul 8. pii: S0161-6420(14)00426-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006. [Epub ahead of print]

⁵ The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Mise en ligne par *The New England Journal of Medicine* le 18 février 2015 : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414264#t=articleMethods>

⁶ 70 lettres correspondent à 5/10 et 75 lettres correspondent à 6,3/10

	<p>affecter la vision centrale, néovascularisation irienne, hémorragie du vitré, décollement tractionnel de la rétine, fibrose pré-rétinienne impliquant la macula, altération structurale du centre de la macula susceptible d'empêcher une amélioration de l'acuité visuelle, infection patente, glaucome non contrôlé, pression intraoculaire de l'œil étudié \geq 25 mmHg, baisse de l'acuité visuelle due à une autre maladie, myopie \geq 8 dioptries avant toute chirurgie de la réfraction ou de la cataracte,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédents de traitement : dans les 90 jours précédant la randomisation traitement de l'œil étudié par photocoagulation par laser, par anti-VEGF (également de l'œil adelphe dans l'étude VIVID) ou par corticoïde péri- ou intraoculaire, chirurgie de la cataracte, chirurgie intraoculaire ; antécédent de chirurgie vitréo-rétinienne, ▪ Pathologies systémiques : diabète non contrôlé de l'avis de l'investigateur (défini par un taux d'HbA1c $>$ 12 % dans l'étude VIVID), hypertension artérielle non contrôlée, antécédent accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde de moins de 6 mois, insuffisance rénale, dialyse ou antécédent de greffe rénale.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines et laser simulé (2Q4) (hors AMM) : l'aflibercept était administré en IVT. La première dose était administrée le jour de la randomisation puis toutes les 4 semaines, jusqu'à la semaine 144. Le laser simulé était administré le jour de la randomisation puis selon les critères de retraitement (le premier retraitement ne pouvait pas être administré avant la 12^{ème} semaine, et chaque traitement devait être espacé d'au moins 12 semaines) ; ▪ Aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines après 5 injections mensuelles et laser simulé (2Q8) : aflibercept était administré en injections intravitréennes. La première dose était administrée le jour de la randomisation puis les semaines 4, 8, 12 et 16. Au-delà, les injections étaient réalisées toutes les 8 semaines (injections simulées alternées afin de maintenir un rythme d'administration toutes les 4 semaines). Le traitement par laser simulé était prévu dans les mêmes conditions que le groupe précédent. ▪ Photocoagulation par laser et injections simulées : pendant les deux premières années les patients étaient traités par laser selon le protocole ETDRS modifié. Le traitement par laser était administré le jour de la randomisation puis selon les critères de retraitement⁷ (le premier retraitement ne pouvait pas être administré avant la 12^{ème} semaine, et chaque traitement devait être espacé d'au moins 12 semaines). La troisième année, de la semaine 100 à la semaine 144, les patients de ce groupe ne remplissant pas les critères de retraitement par laser pouvaient être traités par aflibercept à la demande en fonction des critères de retraitement. <p>A la semaine 24, si les patients présentaient les critères justifiant un complément de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients des groupes aflibercept, ce traitement pouvait être associé à un traitement par laser, - chez les patients du groupe laser, ce traitement pouvait être associé à un traitement par aflibercept (5 administrations mensuelles, puis administrations toutes les 8 semaines).
Déroulement de l'étude	<p>Les patients ont été traités pendant 144 semaines. Un seul œil était traité dans le cadre de l'étude.</p> <p>Dans l'étude VISTA, les patients étaient revus 7 jours après la première injection, ceux de l'étude VIVID, 2 à 4 jours après. La seconde injection était administrée 4 semaines après la randomisation, ensuite et pendant toute la durée de l'étude, les patients étaient revus toutes les 4 semaines.</p> <p>Afin de maintenir l'insu, dans les deux études, l'injection et le traitement par laser étaient réalisés, en ouvert par un clinicien. Les évaluations de l'efficacité et de la tolérance étaient réalisées par un autre clinicien, en insu du traitement administré.</p>

⁷ Epaissement de la rétine à moins de 500 μ m du centre de la macula, exsudats à moins de 500 μ m du centre de la macula, si associés à un épaissement de la rétine, zone ou zones d'épaississement de la rétine d'un diamètre papillaire ou plus, dont une partie est à moins de 1 diamètre papillaire du centre de la macula

Traitements associés	<p>A la semaine 24, si les patients présentaient les critères justifiant un traitement supplémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients des groupes aflibercept, ce traitement pouvait être associé à un traitement par laser, - Chez les patients du groupe laser, ce traitement pouvait être associé à un traitement par aflibercept (5 administrations mensuelles, puis administrations toutes les 8 semaines). <p>Les critères de traitement supplémentaire étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la MAVC en raison de l'œdème, d'au moins 15 lettres par rapport à la meilleure mesure antérieure, à condition que la MAVC mesurée ne soit pas meilleure que sa valeur initiale, - Diminution de la MAVC en raison de l'œdème, observée à l'occasion de deux visites successives et séparées d'au moins 7 jours, d'au moins 10 lettres par rapport à la meilleure mesure antérieure, à condition que la MAVC mesurée ne soit pas meilleure que sa valeur initiale.
Critère de jugement principal	Variation moyenne de la MAVC à la semaine 52, par rapport à sa valeur initiale mesurée sur l'échelle ETDRS.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Les critères secondaires ont été analysés, à la semaine 52, selon un ordre hiérarchique prédéfini :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de patients dont l'amélioration de l'acuité visuelle était d'au moins 10 lettres, 2. Pourcentage de patients dont l'amélioration de l'acuité visuelle était d'au moins 15 lettres, 3. Pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins deux « stades » sur l'échelle de sévérité de la rétinopathie diabétique (<i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i> de l'ETDRS⁸) évaluée par une photographie du fond d'œil, 4. Variation de l'épaisseur rétinienne, 5. Variation du score « activités en vision de près » du National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25)⁹, 6. Variation du score « activités en vision à distance » du NEI VFQ-25. <p>Par ailleurs, une analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires étaient prévus à S100 et S148.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille de l'échantillon a été calculée en faisant l'hypothèse que la différence de variation de la MAVC entre les groupes aflibercept et laser serait de 7 lettres, et d'un écart-type de 10 lettres dans les groupes aflibercept et un écart-type de 16 lettres dans le groupe laser. Afin de détecter cette différence avec une puissance de 90% et une significativité de 2,5% (test-t bilatéral, et utilisation de la méthode de Bonferroni pour tenir compte des comparaisons multiples), il a été calculé que 92 patients étaient nécessaires dans chaque groupe de traitement. En prenant en compte que 25 ou 30%, selon l'étude, des patients arrêteraient prématurément l'étude, il a été prévu de randomiser 134 patients dans chacun des groupes, soit un total de 402 patients dans l'étude VISTA et 125 dans chacun des groupes, soit un total de 375 patients dans l'étude VIVID.</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses principales ont porté sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et chez lesquels étaient documentées l'évaluation initiale et au moins une évaluation post-randomisation.</p> <p>Le critère principal de jugement a été analysé à l'aide d'un modèle de covariance (ANCOVA) en prenant en compte le traitement comme facteur principal, les antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral (étude VISTA) ou la région géographique (étude VIVID) comme effet fixe, et la MAVC initiale comme covariable.</p> <p>Pour l'analyse principale de l'efficacité, les mesures observées après le début d'un traitement additionnel ont été censurées. Les données manquantes ou les données censurées ont été remplacées par les dernières valeurs disponibles (LOCF).</p> <p>Conformément au plan d'analyse statistique des études, les critères secondaires ont été</p>

⁸ L'échelle de sévérité de l'ETDRS comporte les stades suivants : 10 : aucun, 20 : microanévrismes uniquement, 35 : rétinopathie diabétique non proliférative minime, 43 : rétinopathie diabétique non proliférative modérée, 47 : rétinopathie diabétique non proliférative modérément sévère, 53 A-D : rétinopathie diabétique non proliférative sévère, 53E : rétinopathie diabétique non proliférative très sévère, 61 : rétinopathie diabétique proliférative légère, 65 : rétinopathie diabétique proliférative modérée, 71,75 : rétinopathie diabétique proliférative à haut risque, 81,85 : rétinopathie diabétique proliférative évoluée.

⁹ Score calculé sur la base des réponses à 25 questions, variant de « 0 : vision la pire » à « 100 : vision parfaite ».

analysés selon un ordre hiérarchique : après l'analyse de supériorité sur le critère principal d'efficacité, des tests successifs ont été réalisés selon un ordre hiérarchique prédéfini jusqu'à ce que la significativité statistique ne soit plus atteinte.

Compte tenu de la similitude des deux études, une analyse combinée a été prévue.

Résultats :

➤ Etude VISTA

▪ Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

Un total de 466 patients a été randomisé dont 156 dans le groupe Aflibercept 2Q8, 154 dans le groupe Aflibercept 2Q4 et 156 dans le groupe Laser. Parmi les patients randomisés, 461 ont reçu au moins une dose de traitement.

La grande majorité des patients (93,3 %) a terminé l'étude.

Les caractéristiques des patients et de la maladie étaient similaires dans les trois groupes de traitement. Les patients étaient âgés de 23 à 87 ans, et de 62 ans en moyenne. Un peu plus de la moitié (55 %) était représentée par des hommes.

Les patients avaient un diabète de type 2 dans 92,2 % des cas (insulino-dépendant pour un peu 49,2 % d'entre eux) et un diabète de type I dans 7,8 % des cas. L'ancienneté moyenne du diabète était de 17 ans. Les patients avaient un taux d'HbA1c moyen de 7,8 % et il était ≤ 8 % chez 64,5 % des patients.

L'OMD avait déjà été traité chez 69,1 % des patients, par anti-VEGF (42,9 %), par corticoïde intravitréen (23,5 %) ou par photocoagulation au laser (52,9 %).

La MAVC était > 55 lettres (ETDRS) lues chez 69,9 % des patients et ≤ 55 lettres lues chez 30,1 % des patients et en moyenne de 59,3 lettres, variant de 24 à 73 lettres.

La rétinopathie diabétique était :

- légère à modérée et non proliférante chez 42 % des patients,
- modérément sévère à sévère et non proliférante chez 47% des patients,
- proliférante chez 7 % des patients¹⁰.

L'épaisseur centrale moyenne de la rétine (ECR) était de 483 µm, variant de 231 à 1 179 µm et la pression intraoculaire moyenne de 15,1 mm Hg, variant de 6 à 24 mm Hg.

A l'inclusion, les scores de qualité de vie mesurés par l'échelle NEI VFQ-25 de 69,6 en moyenne. Le score moyen des sous-échelles « activités en vision de près » et « activités en vision à distance » était respectivement de 58,3 et 65,3.

En termes de co-morbidités, environ 85 % des patients avaient une hypertension artérielle, 40 % une hypercholestérolémie et 20 % une pathologie coronaire. Plus de 10 % des patients avaient une neuropathie diabétique et environ 12 % une insuffisance rénale.

▪ Nombre de traitements et de traitements complémentaires :

Au cours de la première année, les patients du groupe aflibercept 2Q8 ont reçu en moyenne 8,4 injections et les patients du groupe laser ont eu en moyenne 2,7 traitements.

A partir de la 24^{ème} semaine jusqu'à la semaine 52, un seul patient du groupe aflibercept 2Q8 (0,7 %) a reçu un traitement supplémentaire par laser et 48 patients du groupe laser (31,8 %) ont reçu un traitement supplémentaire par aflibercept (en moyenne 4,4 injections/patient).

¹⁰Rétinopathie diabétique légère à modérée et non proliférante : niveaux 14, 15, 20, 35 et 43, rétinopathie diabétique modérément sévère à sévère et non proliférante : niveaux 47 et 53, rétinopathie diabétique proliférante légère/modérée/haut risque/avancée : niveaux 61, 65, 71, 75, 81 et 85, les cas de niveau 90 n'ont pu être classés.

Au cours de la 2^{ème} année, les patients du groupe aflibercept 2Q8 ont reçu en moyenne 13,5 injections et les patients du groupe laser ont eu en moyenne 3,5 traitements.

A partir de la 24^{ème} semaine jusqu'à la semaine 100, 13 patients du groupe aflibercept 2Q8 (8,6 %) ont reçu un traitement supplémentaire par laser (en moyenne 1,2 traitement/patient), et 63 patients du groupe laser (40,9 %) ont reçu un traitement supplémentaire par aflibercept (en moyenne 2,7 injections/patient).

▪ Critère de jugement principal :

A la semaine 52, la variation moyenne ajustée de la MAVC a été de 10,7 lettres dans le groupe aflibercept 2Q8 et de 0,2 lettre dans le groupe laser, soit une différence (méthode des moindres carrés) de 10,45 lettres en faveur de l'aflibercept (IC_{97,5%} = [7,73 ; 13,17], p<0,0001).

▪ Critères de jugement secondaires :

Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon la procédure hiérarchique prédéfinie. A la semaine 52, l'aflibercept 2Q8 a été supérieur au laser pour l'ensemble des critères étudiés à l'exception de la variation moyenne du score de l'échelle « activités en vision à distance » du NEI VFQ-25 qui était le dernier critère analysé dans la procédure hiérarchique (voir tableau 1).

Tableau 1 : résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude VISTA

	Aflibercept 2Q8 (n=151)	Laser (n=154)	Différence IC _{97,5%} , p
1- Pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 10 lettres (ETDRS)	58,3	19,5	38,8 [27,2 ; 50,3] <0,0001
2- Pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres (ETDRS)	31,1	17,8	23,3 [13,5 ; 33,1] <0,0001
3- Pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux stades sur l'échelle de sévérité ETDRS	29,1	14,3	14,9 [4,4 ; 25,4] 0,0017
4- Epaisseur centrale de la rétine (µm) Valeur Initiale : moyenne (ET) Variation à S52 vs valeur initiale : Moyenne MC (ES)	479,0 (153,95) -186,8 (6,90)	483,4 (152,88) -73,3 (12,09)	-113,47 [-144,19 ; -82,75] <0,0001
5- Echelle « activités en vision de près » du NEI VFQ-25 (score de 0 à 100) Valeur initiale : moyenne (ET) Semaine 52 : moyenne (ET) Variation à S52 vs valeur initiale : moyenne MC (ET)	58,1 (22,94) 67,3 (22,42) 8,1 (1,44)	56,6 (23,06) 62,1 (23,51) 3,7 (1,55)	4,36 [-0,21 ; 8,93] 0,0323
6- Echelle « activités en vision à distance » du NEI VFQ-25 (score de 0 à 100) Valeur initiale : moyenne (ET) Semaine 52 : moyenne (ET) Variation à S52 vs valeur initiale : moyenne MC	66,8 (22,47) 73,9 (22,75) 6,5 (1,48)	63,7 (23,32) 70,4 (22,45) 4,9 (1,44)	1,65 [-2,83 ; 6,13] NS

MC : moindres carrés.

Les résultats en termes de variation du score de l'échelle « activité en vision de près » du NEI VFQ-25 en faveur de l'aflibercept doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où cette échelle évalue la vision binoculaire et peut ainsi être le reflet de la vision du meilleur œil. Or il convient de rappeler qu'un seul œil, en général celui voyant le moins bien, était éligible au traitement de l'étude, les variations de cette échelle pour un patient donné ont pu être atténuées si l'œil adelphe avait une meilleure acuité visuelle.

A la semaine 100, la différence observée entre l'affibercept et le laser a été maintenue : variation de 11,1 lettres dans le groupe affibercept 2Q8 versus 0,9 lettre dans le groupe laser, soit une différence significative (méthode des moindres carrés) de 10,14 lettres (IC_{97,5%} : [6,96 ;13,32], $p < 0,0001$).

Pour l'ensemble des critères de jugement secondaires, les résultats observés à la semaine 100 ont été similaires à ceux observés à la semaine 52.

Les résultats à la semaine 148 ne sont pas encore disponibles.

➤ Etude VIVID

▪ Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

Un total de 406 patients a été randomisé dont 135 dans le groupe Affibercept 2Q8, 136 dans le groupe Affibercept 2Q4 et 135 dans le groupe Laser. Parmi les patients randomisés, 404 ont reçu au moins une dose de traitement.

La majorité des patients (88,7 %) a terminé l'étude. Les raisons principales des arrêts prématurés de l'étude ont été la survenue d'événements indésirables (5,9 % dans le groupe laser, 4,4 % dans le groupe affibercept 2Q4 et 3,0 % dans le groupe affibercept 2Q8), le retrait de consentement (5,2 % dans le groupe laser, 2,2 % dans le groupe affibercept 2Q4 et 1,5 % dans le groupe affibercept 2Q8). On note également 3 % de perdus de vue dans le groupe affibercept 2Q8.

Les caractéristiques des patients et de la maladie étaient similaires dans les trois groupes de traitement. Les patients étaient âgés de 32 à 84 ans, et de 63,6 ans en moyenne. Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (61,8 %).

Les patients avaient un diabète de type 2 dans 44,7 % des cas et un diabète de type I dans 4,2 % des cas. Le type de diabète n'était pas renseigné pour 51,1 % des patients. L'ancienneté moyenne du diabète était de 14,3 ans. Les patients avaient un taux d'HbA1c moyen de 7,7 % et il était ≤ 8 % chez 64,5 % des patients.

L'OMD avait déjà été traité par anti-VEGF chez 8,9 % des patients. Les antécédents de traitement par laser ou par corticoïdes ne sont pas connus.

La MAVC était > 55 lettres lues chez 75,4 % des patients et ≤ 55 lettres lues chez 24,8 % des patients et en moyenne de 60,1 lettres, variant de 25 à 80 lettres.

La rétinopathie diabétique était :

- légère à modérée et non proliférante chez 24 % des patients,
- modérément sévère à sévère et non proliférante chez 47 % des patients
- proliférante chez 2 % des patients

L'épaisseur centrale moyenne de la rétine (ECR) était de 520 μm , variant de 283 à 1 183 μm et la pression intraoculaire moyenne de 15,9 mm Hg, variant de 10 à 23 mm Hg.

A l'inclusion, le score de qualité de vie, mesuré par l'échelle NEI VFQ-25, était de 75,3 en moyenne. Le score moyen des sous-échelles « activités en vision de près » et « activités en vision à distance » était respectivement de 65,4 et 73,8.

En termes de co-morbidités, environ 73 % des patients avaient une hypertension artérielle, 24 % une hypercholestérolémie et 13 % une pathologie coronaire. Plus de 10 % des patients avaient une neuropathie diabétique et environ 11 % une insuffisance rénale.

▪ Nombre de traitements et traitements complémentaires :

Au cours de la première année de traitement, les patients du groupe affibercept 2Q8 ont reçu en moyenne 8,7 injections et les patients du groupe laser ont eu en moyenne 2,1 traitements.

A partir de la 24^{ème} semaine jusqu'à la semaine 52, 11 patients du groupe affibercept 2Q8 (8,1 %) ont reçu un traitement supplémentaire par laser (en moyenne 1,5 traitement/patient) et 32 patients

du groupe laser (24,1 %) ont reçu un traitement supplémentaire par aflibercept (en moyenne 4,2 injections/patient).

Au cours de la 2^{ème} année de traitement, les patients du groupe aflibercept 2Q8 ont reçu en moyenne 13,6 injections et les patients du groupe laser ont eu en moyenne 2,4 traitements.

A partir de la 24^{ème} semaine jusqu'à la semaine 100, 15 patients du groupe aflibercept 2Q8 (11,1 %) ont reçu un traitement supplémentaire par laser (en moyenne 1,9 traitement/patient) et 46 patients du groupe laser (34,6 %) ont reçu un traitement supplémentaire par aflibercept (en moyenne 8,8 injections/patient).

▪ Critère de jugement principal :

A la semaine 52, la variation moyenne ajustée de la MAVC a été de 10,7 lettres (ETDRS) dans le groupe aflibercept 2Q8 et de 1,2 lettre dans le groupe laser, soit une différence (méthode des moindres carrés) de 9,1 lettres en faveur de l'aflibercept ($IC_{97,5\%} = [6,3 ; 11,8]$, $p < 0,0001$).

▪ Critères de jugement secondaires :

Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon la procédure hiérarchique prédéfinie. A la semaine 52, l'aflibercept 2Q8 a été supérieur au laser sur les 4 premiers critères (voir tableau 2) :

- pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 10 lettres,
- pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres,
- pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux « stades » sur l'échelle de sévérité ETDRS,
- variation de l'épaisseur rétinienne,

Aucune différence significative n'a été observée sur la variation moyenne des scores « activités en vision de près » et « activités en vision à distance » de l'échelle NEI VFQ-25.

A la semaine 100, la différence observée entre l'aflibercept et le laser a été maintenue : variation de 8,4 lettres dans le groupe aflibercept 2Q8 versus 0,1 lettre dans le groupe laser, soit une différence significative (méthode des moindres carrés) de 8,2 lettres ($IC_{97,5\%} : [5,2 ; 11,3]$, $p < 0,0001$).

Pour l'ensemble des critères de jugement secondaires, les résultats observés à la semaine 100 ont été similaires à ceux observés à la semaine 52.

Les résultats à la semaine 148 ne sont pas encore disponibles.

➤ **Analyse combinée des études VISTA et VIVID**

Les résultats de l'analyse combinée des études VISTA et VIVID ont été comparables à ceux des deux études prises séparément.

Ainsi, dans l'analyse combinée, la variation moyenne ajustée de la MAVC à la semaine 52 a été de 10,6 lettres dans le groupe aflibercept 2Q8 et de 0,8 lettre dans le groupe laser, soit une différence (méthode des moindres carrés) de 9,85 lettres en faveur de l'aflibercept ($IC_{97,5\%} = [7,92 ; 11,97]$, $p < 0,0001$).

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude VIVID

	Aflibercept 2Q8 (n=151)	Laser (n=154)	Différence IC _{97,5%} , p
1- Pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 10 lettres (ETDRS)	53,3	25,8	27,5 [14,6 ; 40,5] <0,0001
2- Pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres (ETDRS)	33,3	9,1	24,2 [13,5 ; 34,9] <0,0001
3- Pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux stades sur l'échelle de sévérité ETDRS	27,7	7,5	19,3 [6,6 ; 32,1] 0,0006
4- Epaisseur centrale de la rétine (µm) Valeur Initiale : moyenne (ET) Variation à S52 vs valeur initiale : Moyenne MC (ES)	518,4 (147,4) -196,0 (9,64)	540,3 (152,4) -53,1 (14,14)	-142,8 [-179,3 ; -106,3] <0,0001
5- Echelle « activités en vision de près » du NEI VFQ-25 (score de 0 à 100) Valeur initiale : moyenne (ET) Semaine 52 : moyenne (ET) Variation à S52 vs valeur initiale : moyenne MC (ET)	60,8 (23,50) 65,8 (23,24) 1,56 (1,644)	67,4 (22,24) 71,4 (20,40) 2,77 (1,516)	-1,21 [-5,79 ; 3,37] NS
6- Echelle « activités en vision à distance » du NEI VFQ-25 (score de 0 à 100) Valeur initiale : moyenne (ET) Semaine 52 : moyenne (ET) Variation à S52 vs valeur initiale : moyenne MC	67,8 (22,9) 72,9 (22,10) 0,30 (1,567)	77,0 (20,86) 79,1 (20,75) 0,68 (1,459)	-0,37 [-4,79 ; 4,05] NS

MC : moindres carrés.

	Etude du DRCR net Versus ranibizumab
Objectif principal de l'étude	Comparer l'aflibercept, le bévaccizumab et le ranibizumab en injections intravitréennes dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD impliquant le centre de la macula.
Méthode	Etude comparative versus traitement actif, randomisée en double aveugle. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'acuité visuelle (24 à 68 lettres et 69 à 78 lettres).
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans ▪ Diabète type I ou II ▪ Au moins un œil avec une MAVC 24 lettres à 78 lettres ETDRS. ▪ OMD impliquant le centre de la macula ▪ Pas d'antécédents de traitement par anti-VEGF dans les 12 mois précédant l'étude.

Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Œdème maculaire due à une autre pathologie. ▪ Autre pathologie oculaire ne permettant pas une amélioration de l'acuité visuelle selon l'avis de l'investigateur (telles que atrophie fovéolaire, anomalies pigmentaires, importantes fuites subfovéolaires ou pathologie non rétinienne) ▪ Pathologie oculaire (autre que le diabète) pouvant affecter l'œdème maculaire ou altérer l'acuité visuelle au cours de l'étude (telles que occlusion veineuse, uvéite ou autre pathologie inflammatoire, glaucome néovasculaire). ▪ Cataracte susceptible de diminuer l'acuité visuelle d'au moins 3 lignes. ▪ Antécédents de traitement par anti-VEGF dans les 12 mois précédant l'étude ou autre traitement de l'OMD au cours des 4 mois précédents (tel que photocoagulation au laser focale ou en grille, corticoïdes intravitréens ou péribulbaires). ▪ Antécédents de photocoagulation pan-rétinienne dans les 4 mois précédant l'étude ou besoin anticipé de photocoagulation pan-rétinienne dans les 6 mois suivant la randomisation. ▪ Antécédents de traitement par anti-VEGF pour une autre pathologie que l'OMD dans les 12 mois précédant l'étude. ▪ Antécédents de chirurgie oculaire majeure dans le 4 mois précédents ou prévue dans les 6 mois suivants la randomisation. ▪ Antécédents de capsulotomie dans les 2 mois précédant la randomisation. ▪ Aphakie ▪ Signes cliniques évidents d'infection oculaire dont conjonctivite, chalazion ou blépharite significative.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aflibercept 2 mg ▪ Ranibizumab 0,3 mg (dose hors AMM en Europe) ▪ Bevacizumab 1,25 mg (hors AMM) <p>Pour les trois traitements, Injections intravitréennes mensuelles jusqu'à l'obtention d'une acuité visuelle de 20/20 ou plus avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure au seuil d'éligibilité pas d'amélioration ou de dégradation de la réponse aux 2 dernières injections.</p> <p>Note : ce schéma n'est pas celui recommandé par l'AMM d'EYLEA.</p> <p>Une amélioration était définie par une amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 5 lettres ou une diminution de l'épaisseur centrale de la rétine d'au moins 10 %.</p> <p>Une dégradation était définie par une diminution de l'acuité visuelle d'au moins 5 lettres et une augmentation de l'épaisseur centrale de la rétine d'au moins 10 %.</p> <p>A partir de la semaine 24, quelles que soient l'acuité visuelle et l'épaisseur centrale de la rétine, une injection était suspendue s'il n'y avait pas d'amélioration ou de dégradation après 2 injections consécutives, mais le traitement était redémarré si le score d'acuité visuelle ou l'épaisseur centrale de la rétine était dégradée.</p>
Déroulement de l'étude	<p>Etude d'une durée de 52 semaines suivie d'une phase de prolongation de 2 ans. Les patients ont eu une visite de suivi toutes les 4 semaines.</p>
Traitements associés	<p>Après 24 semaines, les patients pouvaient être traités par photocoagulation au laser (focale, en grille ou les deux) en cas d'OMD persistant, selon des critères pré-définis. D'autres traitements pour l'OMD autres que les anti-VEGF et le laser pouvaient être donnés en cas d'échec du traitement étudié.¹¹</p>
Critère de jugement principal	<p>Variation moyenne de l'acuité visuelle à 52 semaines par rapport à l'inclusion.</p>

¹¹ Définition d'un échec :

- A) Epaisseur central de la rétine à l'OCT \geq au seuil d'éligibilité,
- B) Acuité visuelle dégradée d'au moins 10 lettres par rapport à l'inclusion à 2 visites consécutives,
- C) OMD présent à l'examen clinique suspecté d'être la cause de la perte d'acuité visuelle,
- D) Un traitement complet par photocoagulation (focal/en grille) au laser a été effectué,
- E) Pas d'amélioration de l'acuité visuelle (> 5 lettres) ou à l'OCT (> 10 % de l'épaisseur central de la rétine) à aucune des 2 dernières injections,
- F) Pas d'amélioration de l'acuité visuelle (> 5 lettres) ou à l'OCT (> 10 % de l'épaisseur central de la rétine) depuis le dernier traitement par laser pour l'OMD,
- ET G) Le dernier traitement par laser a été donné depuis au moins 13 semaines.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul de l'effectif est basé sur une différence inter groupe du score d'acuité visuelle de 4 lettres, un écart-type de 11,4 avec ajustement sur la valeur à l'inclusion, un risque α de 0,049 (après ajustement de 0,001 pour l'analyse intermédiaire), un pourcentage de perdus de vue de 7,5 % et une puissance de 90 % environ.
Analyse statistique	Les traitements ont été comparés deux à deux. L'inflation du risque α a été gérée par la méthode de Hochberg. L'analyse a porté sur la population en intention de traiter définie par les patients randomisés pour un des traitements étudiés.

Résultats :

▪ Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

Un total de 660 patients a été randomisé pour recevoir l'aflibercept (n = 224), le ranibizumab (n = 218) ou le bévaccizumab (n = 218).

En excluant les décès, 96 % des patients ont poursuivi l'étude jusqu'à 52 semaines.

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes.

Les patients inclus avaient en moyenne 61 ans, étaient majoritairement des hommes (65 %).

Leur diabète était de type II dans 90 % des cas et l'ancienneté du diabète était en moyenne de 17 ans.

A l'inclusion, le score d'acuité visuelle moyen était de 64,8 lettres et l'épaisseur centrale de la rétine moyenne était de 412 μ m.

Les patients avaient été précédemment traités pour leur OMD par laser (focal/en grille) dans 36 à 39 % des cas, anti-VEGF dans 11 à 14 % des cas et par d'autres traitements dans 5 à 6 % des cas.

▪ Nombre d'injections et traitements complémentaires :

Le nombre moyen d'injections a été de 9,2 dans le groupe aflibercept et de 9,4 dans le groupe ranibizumab.

Après la semaine 24, les patients ont reçu 1 ou 2 traitements par laser chez 36 % des patients du groupe aflibercept et chez 46 % des patients du groupe ranibizumab.

Deux patients du groupe aflibercept et un patient du groupe ranibizumab ont eu au moins un autre traitement pour l'OMD.

▪ Critère de jugement principal :

A 52 semaines, la variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe aflibercept que dans le groupe ranibizumab (13,3 lettres versus 11,2 lettres, $p < 0,001$). Toutefois, la différence observée (2,1 lettres) n'est pas cliniquement pertinente (< 5 lettres).

Une analyse en sous-groupe en fonction de l'acuité visuelle à l'inclusion montre des effets plus importants chez les patients qui avaient une baisse d'acuité visuelle plus importante avec l'aflibercept et le ranibizumab :

- Avec l'aflibercept, variation moyenne de l'acuité visuelle de 8,0 lettres chez les patients ayant une acuité visuelle initiale de 69 à 78 lettres et de 18,9 lettres chez ceux ayant une acuité visuelle initiale de 24 à 68 lettres.
- Avec le ranibizumab : variation moyenne de l'acuité visuelle de 8,3 lettres chez les patients ayant une acuité visuelle initiale de 69 à 78 lettres et de 14,2 lettres chez ceux ayant une acuité visuelle initiale de 24 à 68 lettres.

Chez les patients ayant une acuité visuelle initiale de 24 à 68 lettres, l'aflibercept a été supérieur au ranibizumab sur la variation moyenne de l'acuité visuelle à la semaine 52 par rapport à l'inclusion avec une différence de 4,7 lettres ($p = 0,003$), proche de seuil de pertinence clinique (> 5 lettres).

Dans ce même sous-groupe, l'aflibercept a été supérieur au ranibizumab sur le pourcentage de patients ayant eu un gain d'au moins 15 lettres (68 % versus 50 %, $p=0,008$) mais pas en termes de patients ayant eu un gain d'au moins 10 lettres (79 % versus 70 %, NS).

Chez les patients ayant une acuité visuelle initiale de 69 à 78 lettres, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'aflibercept et le ranibizumab que ce soit sur la variation moyenne de l'acuité visuelle à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, le pourcentage de patients ayant eu un gain d'au moins 10 (53 % versus 52 %, NS) ou celui des patients ayant eu un gain d'au moins 15 lettres (19 % versus 16 %, NS).

9.1.2 Comparaison indirecte versus ranibizumab

Une étude de comparaison indirecte a été réalisée afin de comparer l'efficacité et la tolérance de l'aflibercept à celles des autres traitements utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD dont le ranibizumab. Les calculs de comparaisons indirectes et en réseau ont été réalisés à l'aide de la méthode de Bucher et de la méthode Bayésienne. Les résultats analysés sont les résultats après 12 mois de traitement.

Une revue systématique a été réalisée dans MEDLINE, EMBASE et la Cochrane Library jusqu'en Octobre 2013, elle a été complétée par une recherche manuelle des études dans clinicaltrials.gov, le méta-registre des essais contrôlés, et le registre international des essais cliniques de l'OMS, ainsi que par les comptes-rendus de congrès pertinents. Deux examinateurs indépendants ont recueilli et extrait les données.

Les études incluses étaient les études contrôlées, randomisées, publiées et non publiées, évaluant tout traitement, réalisées chez des patients présentant une baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En particulier, les études de phase I et II n'ont pas été retenues dans cette comparaison (sauf en l'absence d'étude de phase III pour le traitement considéré) ni les études ne fournissant pas de résultats au 12^{ème} mois.

Au total, 11 études ont été incluses dans l'analyse en réseau. Trois études se distinguaient des autres études par une méthodologie moins rigoureuse car elles étaient monocentriques, ouvertes, ont inclus plus d'un œil par patient et n'ont pas décrit la méthode utilisée pour mesurer l'acuité visuelle.

Les études n'étaient pas homogènes au regard des risques de biais. Six études avaient un risque de biais important, 6 études avaient une analyse en intention de traiter, 3 études n'ont pas rapporté de façon claire comment étaient prises en compte les données manquantes et 2 études avaient un risque de biais important en raison de données incomplètes. Trois études ont permis l'utilisation de traitements additionnels ou de secours qui ont influencé la randomisation. Quatre études ont été publiées sous forme d'abstract. Aucune comparaison directe n'était possible pour aucune des analyses prévues.

Les critères d'inclusion différaient d'une étude à l'autre en termes de définition de la pathologie et d'acuité visuelle.

Les caractéristiques à l'inclusion n'étaient pas décrites de façon homogène dans les études et pour la comparaison versus ranibizumab, trois études avaient des caractéristiques différentes en termes d'effectif, d'acuité visuelle (ETDRS) et d'épaisseur de la rétine.

Les délais de retraitement et les critères de retraitements différaient également.

Comparaison indirecte par la méthode de Bucher

La comparaison indirecte par la méthode de Bucher a pris en compte les deux études VIVID et VISTA pour l'aflibercept 2Q8 et les études RESTORE et REVEAL pour le ranibizumab (études ayant comparé l'association ranibizumab + laser au ranibizumab en monothérapie et au laser en monothérapie).

Les résultats montrent une amélioration de la MAVC à 12 mois (critère de jugement principal des études) significativement plus importante de 4,8 lettres ($IC_{95\%} = [2,52 ; 7,11]$) avec l'aflibercept par rapport au ranibizumab, quel que soit le modèle utilisé à effet fixe ou aléatoire. Il n'a pas été mis en évidence d'hétérogénéité des résultats.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les autres critères de jugement : amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 10 lettres ou d'au moins 15 lettres, diminution de l'acuité visuelle d'au moins 10 lettres ou d'au moins 15 lettres.

Comparaison indirecte en réseau

La comparaison indirecte en réseau selon la méthode bayésienne repose sur un réseau incluant 10 études et réunissant 3 060 patients.

Les résultats ont montré une amélioration de la MAVC moyenne à 12 mois significativement plus importante de 4,7 lettres ($IC_{95\%} = [2,45 ; 6,87]$) dans le modèle à effet fixe et $IC_{95\%} = [1,85 ; 7,52]$ dans le modèle à effet aléatoire) avec l'aflibercept par rapport au ranibizumab.

Le pourcentage de patients ayant perdu au moins 10 lettres a été moins important chez les patients traités par aflibercept que chez ceux traités par ranibizumab avec le modèle à effet fixe ($RR = 0,27$, $IC_{95\%} = [0,07 ; 0,90]$) mais pas avec le modèle à effet aléatoire ($RR = 0,28$ $IC_{95\%} = [0,06 ; 1,29]$) (6 études).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les autres critères de jugement : amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 10 lettres ou d'au moins 15 lettres, diminution de l'acuité visuelle d'au moins 15 lettres.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études Cliniques

▪ Etudes VISTA et VIVID

Tolérance à la semaine 52 (analyse combinée)

Il a été observé au moins un événement indésirable (EI) chez 90 % des patients de chaque groupe de traitement.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire était de 59,1 % et 58,2 % dans les groupes aflibercept et de 64,5 % dans le groupe laser.

Les EI oculaires ont été jugés liés au traitement chez respectivement 8,2 %, 4,9 % et 2,8 %, des patients des groupes aflibercept 2Q4, aflibercept 2Q8 et laser. Il s'agissait principalement d'une augmentation de la PIO (6 patients soit 1 % des groupes aflibercept combinés) et des hyperémies oculaires (4 patients soit 0,7 %).

Le pourcentage des patients ayant eu au moins un EI non oculaire était de 74,6 et 75,6 % dans les groupes aflibercept et de 74,2 % dans le groupe laser. Les seuls EI non oculaires liés au traitement observés chez au moins 2 patients de l'un des groupes ont été des rhinopharyngites et des hypertensions.

Les EI graves observés dans les groupes laser, aflibercept 2Q4 et aflibercept 2Q8, chez respectivement 27,2 %, 26,1 % et 25,1 % des patients ont été le plus souvent non oculaires et rarement jugés imputables au traitement (0,3 à 0,7 %).

Un EI lié à l'injection a été observé dans l'œil étudié chez 41,0 % des patients des groupes aflibercept (groupes combinés) et chez 26,5 % des patients du groupe laser. Les EI liés à l'injection les plus fréquents ont été dans les deux groupes : des hémorragies conjonctivales (laser : 16,0 %, groupes aflibercept combinés : 27,5 %) et des douleurs oculaires (respectivement 4,9 % et 8,3 %).

Un EI lié au laser a été observé dans l'œil étudié chez 16 patients du groupe laser (5,6 %) et 16 patients (2,8 %) des groupes aflibercept combinés.

Deux décès (0,7 % par infarctus du myocarde et mort subite d'origine cardiaque) sont survenus chez des patients du groupe laser et 6 (1,0 %) chez des patients traités par aflibercept (maladie

cardiaque hypertensive, cancer du poumon, lymphome à cellules B, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et décès d'étiologie inconnue).

Parmi ces 8 décès, 1 a été considéré comme lié au traitement malgré des antécédents cardiaques.

Tolérance à la semaine 100 dans l'étude VISTA

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire lié au traitement a été de 3,2 % (n=5) dans le groupe aflibercept 2Q4, de 1,3 % (n=2) dans le groupe aflibercept 2Q8 et de 3,2 % (n=5) dans le groupe laser.

Un EI grave lié à la procédure d'injection a été observé chez un patient du groupe aflibercept 2Q4 (hémorragie vitréenne) et chez un patient du groupe aflibercept 2Q8 (hémorragie vitréenne).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non oculaire lié au traitement a été de 2,6 % (n=4) dans le groupe aflibercept 2Q4 (dont 1 accident vasculaire du tronc cérébral, 1 arrêt cardiaque et 1 hypertension), de 1,3 % (n=2) dans le groupe aflibercept 2Q8 (dont 1 accident vasculaire cérébral) et de 1,9 % (n=3) dans le groupe laser.

Tolérance à la semaine 100 dans l'étude VIVID

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire lié au traitement a été de 18,4 % (n=25) dans le groupe aflibercept 2Q4, de 11,1 % (n=15) dans le groupe aflibercept 2Q8 et de 3,8 % (n=5) dans le groupe laser.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave lié à la procédure d'injection a été de 2,2 % dans le groupe aflibercept 2Q4 et de 1,5 % dans le groupe aflibercept 2Q8. Aucun cas d'endophtalmie n'a été observé.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non oculaires lié au traitement a été de 2,9 % (n=4) dans le groupe aflibercept 2Q4 (dont 1 accident vasculaire cérébral ischémique), de 6,7 % (n=9) dans le groupe aflibercept 2Q8 (dont 1 hypertension, 1 occlusion artérielle périphérique, 1 infarctus cérébral) et de 2,3 % (n=3) dans le groupe laser.

▪ **Etude du DRCR net : tolérance à la semaine 52**

Les événements indésirables oculaires les plus fréquemment observés dans l'œil étudié ont été des corps flottants vitréens (30 % dans le groupe aflibercept versus 34 % dans le groupe ranibizumab), une vision floue (27 % versus 39 %), une hémorragie conjonctivale (25 % dans le groupe aflibercept et 23 % dans le groupe ranibizumab), une douleur oculaire (21 % versus 16 %), une sécheresse oculaire (13 % versus 9 %), une irritation oculaire (12 % dans les deux groupes), une baisse de l'acuité visuelle (12 % dans les deux groupes), un larmoiement (11 % versus 8 %), une cataracte (10 % versus 8 %), une augmentation de la pression intraoculaire 4 % versus 5 %), une cataracte subcapsulaire (4 % dans les deux groupes), une opacification de la capsule postérieure (4 % dans les deux groupes), une fibrose maculaire (4 % versus 0 %).

Les principaux événements indésirables systémiques ont été : une rhinopharyngite (27 % versus 16 %), une hypertension (26 % dans les deux groupes), des troubles gastrointestinaux (20 % versus 17 %), une céphalée (14 % versus 13 %), une toux (13 % versus 9 %), des troubles rénaux (12 % versus 11 %), une sinusite (12 % versus 13 %) et une infection des voies respiratoires hautes (10 % dans les deux groupes).

Les événements indésirables systémiques vasculaires ont été observés chez 3 % des patients du groupe aflibercept et 5 % de ceux du groupe ranibizumab.

Le pourcentage de décès toutes causes confondues a été de 1 % dans le groupe aflibercept et de 2 % dans le groupe ranibizumab.

Une hospitalisation a été nécessaire chez 22 % des patients dans les deux groupes.

Une analyse de l'imputabilité des événements indésirables aux traitements étudiés n'est pas fournie dans la publication.

9.2.2 Données issues du RCP

La liste des effets indésirables figurant dans le RCP regroupe les données relatives aux indications dans la DMLA, l'occlusion de la veine centrale de la rétine et l'OMD. Les nouvelles données issues des études VIVID et VISTA ont conduit à ajouter à la liste des effets indésirables les kératites ponctuées et à mettre à jour la fréquence des cataractes corticales (passées de peu fréquentes à fréquentes) et des uvéites (passées de rares à peu fréquentes).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'aflibercept sont des affections oculaires :

- très fréquents ($\geq 1/10$) : hémorragie conjonctivale, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire
- fréquents : déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien*, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, dégénérescence de la rétine, hémorragie du vitré, cataracte, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, cataracte corticale, érosion de la cornée, abrasion de la cornée, élévation de la pression intraoculaire, vision trouble, corps flottants vitréens, œdème cornéen, décollement du vitré, douleurs au point d'injection, sensation de corps étrangers dans les yeux, augmentation de la sécrétion lacrymale, œdème de la paupière, hémorragie au site d'injection, kératite ponctuée, hyperhémie conjonctivale, hyperhémie oculaire.

Dans les études de phase III dans la forme humide de la DMLA, une augmentation de l'incidence des hémorragies conjonctivales chez les patients recevant des agents anti-thrombotiques a été observée. Cette incidence accrue a été comparable entre les patients traités par le ranibizumab et par EYLEA.

Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF. Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Les ETA, tels que définis par les critères de l'APTC (*Antiplatelet Trialists' Collaboration*), incluent l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou le décès d'origine vasculaire (y compris les décès de cause inconnue).

L'incidence des ETA au cours des études de phase III menées dans la forme humide de la DMLA (VIEW1 et VIEW2) pendant les 96 semaines d'étude était de 3,3 % (60 sur 1 824) dans le groupe combiné de patients traités par EYLEA par rapport à 3,2 % (19 sur 595) chez les patients traités par ranibizumab.

L'incidence des ETA au cours des études de phase III menées dans l'OVCR (GALILEO et COPERNICUS) pendant les 76/100 semaines d'étude était de 0,6 % (2 sur 317) chez les patients traités par au moins une dose d'EYLEA par rapport à 1,4 % (2 sur 142) dans le groupe des patients ayant reçu uniquement l'injection simulée.

L'incidence des ETA au cours des études de phase III menées dans l'OMD (VISTA et VIVID) pendant les 52 semaines d'étude était de 3,3 % (19 sur 578) dans le groupe combiné des patients traités par EYLEA par rapport à 2,8 % (8 sur 287) dans le groupe témoin (laser).

9.2.3 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/06/2013 au 31/05/2014. Les indications autorisées pour EYLEA pendant cette période sont :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).

Suite à une recommandation du PRAC, la cécité et la diminution de l'acuité visuelle ont été analysées. Les données recueillies n'ont pas permis de conclure à un lien direct entre l'utilisation d'EYLEA et la cécité ou la diminution de l'acuité visuelle (une diminution de l'acuité visuelle pouvant être un symptôme d'une réaction listée telle qu'une inflammation intraoculaire et une cécité pouvant être la progression de la maladie oculaire sous-jacente).

Néanmoins, suite à une analyse du PRAC, il a été conseillé d'ajouter la cécité et la diminution de l'acuité visuelle à la section 4.8 du RCP. Cette demande a été soumise à l'opinion du CHMP.

9.2.4 Plan de gestion des risques (PGR)

A l'occasion de l'extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD, le PGR a été actualisé. Deux risques déjà identifiés ont été mis à jour (réactions d'hypersensibilité et cataracte), deux nouveaux risques ont été ajoutés (inflammation intraoculaire et déchirure / détachement rétinien) et deux risques déjà identifiés ont été mieux définis (le risque d'endophtalmie ne concerne plus que les cas d'origine infectieuse et celui de cataracte, les cas d'origine traumatique).

Ci-après les modifications apportées au PGR depuis l'extension d'indication au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine.

Version 12	Version 16.1
Risques importants identifiés	
Endophtalmie	Endophtalmie (d'origine infectieuse)
Augmentation transitoire de pression intraoculaire	Id
Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien	Id
	Réactions d'hypersensibilité et d'immunogénicité
	Cataracte (en particulier d'origine traumatique)
	Déchirure / détachement rétinien
	Inflammation intraoculaire
Risques importants potentiels	
Réactions d'hypersensibilité et d'immunogénicité	Cf supra
Cataracte	Cf supra
Evènements thromboemboliques artériels incluant les évènements thromboemboliques artériels non-IM et les évènements cardiovasculaires ischémiques	id
Evènements thromboemboliques veineux	id
Hypertension	id
Protéinurie	id
Hémorragie non oculaire	id
Hémorragie rétinienne	id
Erreur médicamenteuse	id
Utilisations hors indication de l'AMM	id
Embryo-foetotoxicité	id
Informations importantes manquantes	
Utilisation chez des patients présentant un glaucome non contrôlé	id
Utilisation associée à d'autre traitement anti-VEGF ou d'autre traitement de la DMLA humide et CRVO	Utilisation associée à d'autres traitements anti-VEGF ou d'autres traitements de la DMLA humide, de l'OVCR et de l'OMD (y compris traitement bilatéral par anti-VEGF)
Sécurité à long terme au-delà de 2 ans.	id
Posologie utilisée dans l'indication commercialisée.	id

09.3 Résumé & discussion

Deux études de protocoles similaires (VISTA et VIVID), randomisées en double aveugle, ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation au laser, pendant 52 semaines, chez des patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), celui-ci devant impliquer le centre de la macula. Une extension des études jusqu'à 148 semaines est prévue dans le protocole. Le score de MAVC de l'œil étudié devait être compris entre 24 et 73 lettres (ETDRS). A la semaine 24, les patients pouvaient recevoir un traitement additionnel (laser dans le groupe aflibercept et aflibercept dans le groupe laser) en fonction de critères prédéfinis.

Les résultats des deux études ont été comparables. Ainsi, après 52 semaines, la variation moyenne ajustée de la MAVC par rapport à la valeur initiale plus importante dans le groupe aflibercept (administré selon la posologie de l'AMM soit aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines après 5 injections mensuelles) a été de :

- dans l'étude VISTA : 10,7 lettres dans le groupe aflibercept 2Q8 versus 0,2 lettre dans le groupe laser, soit une différence (méthode des moindres carrés) de 10,45 lettres en faveur de l'aflibercept ($IC_{97,5\%} = [7,73 ; 13,17]$, $p < 0,0001$).
- dans l'étude VIVID : 10,7 lettres dans le groupe aflibercept 2Q8 versus 1,2 lettre dans le groupe laser, soit une différence (méthode des moindres carrés) de 9,1 lettres en faveur de l'aflibercept ($IC_{97,5\%} = [6,3 ; 11,8]$, $p < 0,0001$).

L'aflibercept a aussi été supérieur au laser sur les critères de jugement secondaires : pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 10 lettres ou 15 lettres, pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux « stades » sur l'échelle de sévérité ETDRS et variation de l'épaisseur rétinienne

En particulier, pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de :

- dans l'étude VISTA : 31,1 % dans le groupe aflibercept versus 17,8 % dans le groupe laser soit une différence de 23,3 % ($p < 0,0001$)
- dans l'étude VIVID : 33,3 % dans le groupe aflibercept versus 9,1 % dans le groupe laser, soit une différence de 24,2 % ($p < 0,0001$).

En termes de qualité de vie mesurée par les scores « activité en vision de près » et « activité en vision de loin » de l'échelle NEI VFQ-25, l'aflibercept s'est montré supérieur au laser uniquement dans l'étude VISTA pour le score « activité en vision de près ».

Il convient de remarquer que les résultats du groupe laser doivent être interprétés en tenant compte du fait qu'un pourcentage important de patients du groupe laser ont reçu un traitement complémentaire par aflibercept, tel que le permettait le protocole, en comparaison des patients du groupe aflibercept qui ont reçu un traitement complémentaire par laser (31,8 % versus 0,7 % dans l'étude VISTA et 24,1 % versus 8,1 % dans l'étude VIVID).

Les résultats à plus long terme dans la phase d'extension de l'étude VISTA (100 semaines) suggèrent le maintien de l'efficacité en termes de variation de la MAVC par rapport à l'inclusion avec une différence de 10,14 lettres en faveur de l'aflibercept ($p < 0,0001$). Par ailleurs, des résultats similaires à ceux observés à la semaine 52 ont été observés à la semaine 100 pour les critères de jugement secondaires. Les résultats de fin d'étude (semaine 148) ne sont pas encore disponibles.

Du fait d'un développement concomitant avec celui du ranibizumab dans l'indication de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, le laboratoire n'a pas réalisé d'étude clinique comparant l'aflibercept au ranibizumab. Afin de disposer de données comparatives versus ranibizumab, le laboratoire a fourni une méta-analyse de comparaison indirecte selon la méthode de Bucher (4 études correspondant aux études pivots sur lesquelles reposent les AMM de l'aflibercept et du ranibizumab versus laser) et selon la méthode Bayésienne (10 études).

Les résultats de cette méta-analyse selon la méthode de Bucher montrent une amélioration de la MAVC après 12 mois (critère de jugement principal des études) significativement plus importante de 4,8 lettres ($IC_{95\%} = [2,52 ; 7,11]$) avec l'aflibercept par rapport au ranibizumab, quel que soit le

modèle utilisé à effet fixe ou aléatoire, cependant, cette différence est à la limite de la pertinence clinique qui est de 5 lettres.

Un résultat similaire a été obtenu avec la méthode Bayésienne, mais il doit être interprété avec prudence dans la mesure où une hétérogénéité des études a été mise en évidence avec des risques de biais importants pour 6 des 10 études.

Concernant les critères de jugement secondaires (amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 10 lettres ou d'au moins 15 lettres, diminution de l'acuité visuelle d'au moins 10 ou 15 lettres,...), aucune différence significative n'a été mise en évidence, excepté sur le pourcentage de patients ayant perdu au moins 10 lettres qui a été plus faible avec l'aflibercept, uniquement dans l'analyse selon la méthode de Bucher.

Une étude clinique, randomisée en double aveugle, réalisée par le réseau américain indépendant DRCR net (*The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*), a comparé pendant 52 semaines l'aflibercept 2 mg au ranibizumab 0,3 mg chez des patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD impliquant le centre de la macula. A l'inclusion, les patients devaient avoir un score d'acuité visuelle compris entre 24 et 78 lettres. Les patients ont reçu des injections intravitréennes mensuelles jusqu'à l'obtention d'une acuité visuelle de 20/20 ou plus avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure au seuil d'éligibilité et si s'il n'y avait pas d'amélioration ou de dégradation de la réponse aux 2 dernières injections. Après 24 semaines, les patients pouvaient être traités par photocoagulation au laser (focale, en grille ou les deux) ou éventuellement par d'autres traitements de l'OMD en cas d'échec du traitement étudié.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où l'aflibercept n'était pas administré selon le schéma posologique recommandé par l'AMM et où le ranibizumab n'était pas utilisé à la dose validée par l'AMM en Europe (0,3 mg au lieu de 0,5 mg).

Après 52 semaines, une différence significative mais non cliniquement pertinente (< 5 lettres) a été observée en faveur de l'aflibercept sur la variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) : 13,3 lettres versus 11,2 lettres avec le ranibizumab, soit une différence de 2,1 lettres ($p < 0,001$).

Les variations observées par rapport à l'inclusion et la différence entre les traitements ont été plus importantes chez les patients ayant un score d'acuité visuel plus faible à l'inclusion.

En effet, chez les patients ayant un score d'acuité visuelle à l'inclusion de 69 à 78 lettres, la variation moyenne d'acuité visuelle par rapport à l'inclusion a été de 8,0 lettres avec l'aflibercept versus 8,3 lettres avec le ranibizumab, soit une différence de 0,3 lettres (NS).

Chez les patients ayant un score de 24 à 58 lettres à l'inclusion, la variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion a été de 18,9 lettres versus 14,2 lettres, soit une différence 4,7 lettres ($p = 0,003$), proche du seuil de pertinence clinique (5 lettres).

Le profil de tolérance est conforme à celui observé avec les précédentes indications de l'aflibercept dans la DMLA et les occlusions de la veine centrale de la rétine.

Seules les kératites ponctuées ont été ajoutées et la fréquence des cataractes corticales (passées de peu fréquentes à fréquentes) et des uvéites (passées de rares à peu fréquentes) a été précisée.

Les effets indésirables les plus fréquemment ($\geq 1/10$) observés avec l'aflibercept sont des hémorragies conjonctivales, une diminution de l'acuité visuelle et une douleur oculaire.

Les événements thromboemboliques artériels sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF, 2 cas ont été imputés à l'aflibercept dans l'étude VISTA et 3 cas dans l'étude VIVID.

Dans l'étude ayant comparé l'aflibercept au ranibizumab, le profil de tolérance de ces deux molécules a été comparable.

09.4 Programme d'études

Dans le cadre de son indication initiale (le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge), deux études sont en cours :

- une étude observationnelle post-commercialisation ;

- une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, de phase IIIb destinée à étudier l'efficacité et la tolérance d'EYLEA selon deux schémas d'administration chez des patients ayant une forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Développements en cours ou à venir :

- dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens secondaires à une myopie : une étude de phase III MYRROR, étude randomisée, multicentrique en double aveugle, débutée en décembre 2010,
- dans le traitement de l'occlusion de branche veineuse rétinienne.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement dépend à la fois du niveau de l'acuité visuelle et des données anatomiques (examen par angiographie à la fluorescéine et OCT). Dans tous les cas, une prise en charge optimale du diabète (respect des objectifs d'HbA1c), ainsi que la recherche et la prise en charge des autres facteurs de risque associés à l'OMD (en particulier l'hypertension artérielle, mais aussi dyslipidémie et syndrome d'apnées du sommeil) sont recommandées.

La photocoagulation au laser et les anti-VEGF sont les traitements de première intention. La mise sous traitement se fera en cas de baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10.

Dans l'OMD de type focal, la photocoagulation laser focale est le traitement de référence, sous réserve que les points de diffusion soient à distance du centre de la macula.

Le traitement par anti-VEGF en injections intravitréennes doit être réservé aux OMD ne pouvant être traités par laser c'est-à-dire les formes diffuses et les formes impliquant le centre de la macula. En cas d'œdème diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF une photocoagulation en grille peut être proposée.

Dans le cas particulier des OMD compliqués par un œdème maculaire tractionnel, une vitrectomie est indiquée pour relâcher la traction. En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiniens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intra-vitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

L'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN, avis favorable de la Commission de la transparence mais non remboursable à ce jour) a une AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD en cas d'échec des anti-VEGF et de la photocoagulation au laser du fait des effets secondaires potentiels (cataracte et surtout hypertonie oculaire).

L'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX), a obtenu en août 2014 une extension d'indication dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. Cette spécialité sera prochainement examinée par la Commission de la transparence.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

L'aflibercept, comme le ranibizumab, est un traitement de première intention chez les patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par aflibercept doit être instauré quand l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10 selon la pratique française. A noter que les

recommandations récentes du *Royal College of Ophthalmologists* (2012)¹² préconisent un traitement à partir d'une acuité visuelle inférieure ou égale à 6/10.

La prise en charge du diabète doit être optimisée avant la mise sous traitement par aflibercept.

En l'absence de données spécifiques, EYLEA n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité à long terme de l'aflibercept.

► Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par aflibercept peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique est une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés^{13,14}. L'OMD est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire¹⁵. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le poids de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le poids sur la santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications

¹² Diabetic retinopathy guidelines. The Royal College of Ophthalmologist. December 2012

¹³ Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002;45(12):1617-34.

¹⁴ Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48-58.

¹⁵ Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. *Diabetes Metab* 2009; 35 : 431-8.

ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, aucun impact n'est attendu de la spécialité EYLEA par rapport à LUCENTIS en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients traités.

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- des doutes sur le respect du schéma posologique au profit d'un schéma PRN dès la première année ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Aucun impact supplémentaire d'EYLEA sur l'organisation des soins (nombre d'injections nécessaire et visites de suivi) n'est attendu par rapport à LUCENTIS.

En conséquence, aucun impact sur la santé publique n'est attendu pour la spécialité EYLEA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon et solution injectable en seringue préremplie, est :

- **important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ;**
- **insuffisant dans les autres cas.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Comme LUCENTIS, EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

011.3 Population cible

La population cible d'EYLEA dans son extension d'indication est définie par les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites centrales et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est de 4,6 % (Mandereau-Bruno¹⁶) soit, en se rapportant à la population générale française âgée de 18 ans et plus (données INED 2015), une population de 2.302.000 patients.

La prévalence de l'œdème maculaire diabétique chez les diabétiques a été estimée à 4,8 % (Delcourt, 2009¹⁷) soit 110.000 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 73.260 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Entred) soit 36.630 patients.

Environ la moitié des OMD sont diffus (Romero, 2007¹⁸) soit environ 18.315 patients.

OMD avec fuites centrales (avis d'expert) : environ 10.000 patients.

Estimation/conclusion

La population cible d'EYLEA dans son extension d'indication peut donc être estimée à environ 28.315 patients. Il doit être également tenu compte du fait qu'un certain nombre de patients pourront être traités pour les deux yeux.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

► Demandes de données

La Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires sur :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète, taux HB1Ac et pression artérielle, acuité visuelle, traitements antérieurs) et de suivi (notamment contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et des visites de suivi ;
- les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres ...) ;
- l'efficacité et la tolérance à long terme en pratique réelle.

¹⁶ Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(30-31):493-9. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014_30-31_1.html

¹⁷ Delcourt et al. Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French population. Diabetes Metab (2009), doi:10.1016/j.diabet.2009.06.002

¹⁸ Romero P et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. J Diabetes Complications 2007; 21:172-80.