

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 6 juillet 2016

aflibercept

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 267 835 0 1)

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon

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

Laboratoire BAYER HEALTHCARE S.A.S.

Code ATC	S01LA05 (agent anti-néovascularisation)
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 à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de l'efficacité d'EYLEA versus injection intravitréenne simulée, - du caractère cliniquement pertinent de la différence entre les groupes de traitement en termes de meilleure acuité visuelle corrigée à 24 semaines, - du maintien de cette efficacité à plus long terme, - d'une tolérance similaire à celle observée dans les autres indications - malgré l'absence de comparaison à un comparateur actif (LUCENTIS, VISUDYNE) EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon et solution injectable en seringue pré-remplie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) au même titre que LUCENTIS, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme LUCENTIS, EYLEA est un traitement de première intention la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.
Recommandations de la Commission	La Commission souhaite que des données concernant : – l'efficacité et la tolérance à long terme, – l'efficacité en cas d'antécédents de traitement par VISUDYNE et photocoagulation par laser (limitation de l'efficacité en raison de l'extension d'un tissu cicatriciel), soient collectées. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 22/11/2012 (procédure centralisée) Modifications : - 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 (OVCR). - 26/08/2014 : extension d'indication chez l'adulte dans la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). - 25/02/2015 : extension d'indication 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). - 28/10/2015 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique. Plan de gestion des risques	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Médicament d'exception	
Classification ATC	S S01 S01L S01LA S01LA05	Organes des sens Médicaments ophtalmologiques Médicaments de la DMLA Agents anti-néovascularisation oculaire Aflibercept

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

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 (DMLA) (voir rubrique 5.1¹),
 - la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) (voir rubrique 5.1),
 - la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1),
 - **la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique (voir rubrique 5.1).** »

¹ Du RCP

04 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.

[...]

Néovascularisation choroïdienne myopique

La dose recommandée d'Eylea est d'une injection intravitréenne unique de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres.

Des injections supplémentaires peuvent être administrées si les paramètres visuels et/ou anatomiques indiquent que la maladie persiste. Les récurrences doivent être traitées comme des nouvelles manifestations de la maladie.

Le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin qui administre le traitement.

L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Eylea n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'y a pas d'indication pertinente d'Eylea pour la population pédiatrique dans le cadre de la forme humide de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR, de l'OMD et de la NVC myopique. »

05 BESOIN MEDICAL

La myopie forte résulte d'un allongement excessif de la longueur axiale du globe oculaire. Elle est caractérisée par des modifications réfractives et biométriques relevant d'une correction optique spécifique mais surtout par des modifications choroïdiniennes à l'origine de la gravité de la maladie. Sa prévalence a été estimée entre 2 et 4 % chez l'adulte².

Les complications de la myopie forte sont, notamment, le glaucome, la cataracte, le décollement de la rétine et la maculopathie myopique pouvant évoluer vers une néovascularisation choroïdienne. La myopie est la première étiologie des néovaisseaux survenant chez les sujets de moins de 50 ans.

² Matamoros E, Ingrand P, Pelen F et col. Prevalence of myopia in France A cross-sectional analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94(45): 1-5.

Les néovaisseaux du myope fort constituent la première cause de baisse visuelle au cours de la myopie forte, compliquant dans environ 5 à 10 % l'évolution de la maladie, elle est bilatérale dans environ 15 % des cas. Un âge avancé, une localisation rétrofovéolaire et la taille de la lésion ont été identifiés comme facteurs prédictifs d'altération de l'acuité visuelle.

Plusieurs traitements ont été successivement proposés pour préserver l'acuité visuelle, la photocoagulation au laser, la photothérapie dynamique associée à la vertéporfine puis les anti-VEGF en injections intravitréennes.

En cas de néovascularisation choroïdienne extrafovéolaire, une photocoagulation par laser peut s'envisager, dans la mesure où la lésion néovasculaire reste à distance de la fovea. Dans les formes juxtafovéolaires, les résultats sont décevants à long terme en raison de la fréquence des récives et du risque d'extension de la cicatrice de photocoagulation vers la fovea.

En cas de néovascularisation choroïdienne juxtafovéolaire ou rétrofovéolaire, la photothérapie dynamique associée à la vertéporfine comme agent photosensibilisant a été le premier médicament enregistré pour le traitement des néovascularisations choroïdiennes rétrofovéolaires secondaires à une myopie forte ; toutefois ce traitement ne permet que le maintien de l'acuité visuelle et les données à plus long terme suggèrent une disparition de l'efficacité au bout de 2 ans³⁴. En pratique, la photothérapie dynamique a été abandonnée en raison de ses inconvénients à long terme et de l'inconstance des résultats fonctionnels, au profit du ranibizumab, premier anti-VEGF enregistré dans cette indication depuis juillet 2013. A ce jour, le seul traitement de première intention est le ranibizumab.

Au vu des données disponibles à court et moyen termes, l'effet de LUCENTIS sur la réduction de la morbidité (acuité visuelle) est faible, et un impact négatif en termes de tolérance ne peut être écarté en raison du risque de déchirures rétinienne. Par ailleurs, l'effet de LUCENTIS sur la qualité de vie des patients du fait de l'amélioration de l'acuité visuelle n'est pas démontré.

Par conséquent, le besoin médical est partiellement couvert par les thérapeutiques actuellement disponibles.

³ LUCENTIS - EPAR : EMA/716504/2012 (30 mai 2013)

⁴ Leveziel A, Quaranta-El Maftouhib M, Lalloum F et col. Traitement des néovaisseaux choroïdiens de la myopie forte : recommandations de la Fédération France Macula. Journal Français d'Ophtalmologie 2014 ;37 :320-328.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les autres médicaments ayant l'AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne myopique sont LUCENTIS et VISUDYNE.

DCI	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge
Anti-VEGF					
LUCENTIS ranibizumab Novartis Pharma	Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte.	04/12/2013	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à VISUDYNE dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte.	Oui
Agent photosensibilisant pour la photothérapie dynamique					
VISUDYNE vertéporfine Novartis Pharma	Traitement des adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.	29/11/2006 17/12/2012 17/02/2016	Important	Evaluation initiale : 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. Renouvellement de l'inscription, en 2002 : « 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. » A l'occasion de son renouvellement en 2016 : « 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 a d'autant plus de conséquences 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 faible. Cette spécialité est un traitement de 2ème intention en cas de contre-indication ou de non réponse aux anti-VEGF répétés. Il existe une alternative thérapeutique plus efficace. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VISUDYNE reste important dans le traitement des adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Photocoagulation au laser (uniquement en cas de NVC extrafovéolaire).

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est LUCENTIS.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières dans l'extension d'indication
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	Non soumis	Indication de l'AMM
Italie	En cours d'évaluation soumis le 11 décembre 2015	Indication de l'AMM
Grande Bretagne	Oui	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'aflibercept dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une NVC myopique repose sur une étude de phase III, randomisée, en double insu ayant comparé l'aflibercept à des injections intravitréennes simulées (étude MYRROR⁵).

Note :

L'étude MYRROR est une étude contemporaine de l'étude RADIANCE (2010) ayant soutenu l'enregistrement de LUCENTIS (ranibizumab) dans cette indication. L'étude RADIANCE a été réalisée versus photothérapie dynamique associée à la vertéporfine.

L'incidence et la prévalence de la NVC myopique étant plus élevée en Asie, cette étude a été réalisée dans cette région géographique. L'étude MYRROR a principalement été réalisée au Japon où le ranibizumab et la vertéporfine n'étaient pas enregistrés dans cette indication, il a donc été choisi de comparer l'aflibercept aux injections intra-vitréennes simulées.

Afin d'extrapoler les résultats de l'étude MYRROR conduite en Asie à d'autres populations ou dans d'autres zones géographiques, notamment l'Europe, une analyse de la sensibilité liée à l'origine géographique de la population a été réalisée conformément aux recommandations de l'« International Conference on Harmonization » ICH E5. Elle a pris en compte l'ensemble des essais cliniques réalisés dans les autres indications d'aflibercept. Les principaux critères d'efficacité étudiés ont été l'amélioration de l'acuité visuelle (gain d'au moins 5, 10 ou 15 lettres, perte de moins de 15 lettres ou d'au moins 0, 5, 10 ou 15 lettres, variation moyenne de l'acuité visuelle) et la variation de l'épaisseur centrale de la rétine, à la semaine 52). Globalement, les analyses réalisées n'ont pas mis en évidence de différence majeure de la réponse au traitement par aflibercept entre les patients caucasiens et asiatiques, conduisant le CHMP à reconnaître que les résultats observés dans l'étude MYRROR pouvaient être transposés aux patients européens.

⁵ Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY et col. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization. The MYRROR Study. Ophthalmology 2015;122(6):1220-7.

08.1 Efficacité

	Etude MYRROR
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du traitement intravitréen par aflibercept par rapport à des injections simulées en termes d'amélioration de l'acuité visuelle chez des patients présentant une baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.
Méthode	Etude comparative, randomisée en double insu versus injections intravitréennes simulées.
Critères d'inclusion	▪ Age ≥ 18 ans ▪ Myopie ≥ -6 dioptries ou une longueur axiale $\geq 26,5$ mm ▪ NVC active rétrofovéolaire ou juxtafovéolaire ($< 200 \mu\text{m}$ du centre) secondaire à une myopie pathologique définie par une fuite active visible à l'angiographie à la fluorescéine. Si la localisation exacte de la fovéa ne pouvait être déterminée de façon précise par l'investigateur, un comité de lecture centralisé était chargé d'établir si la lésion était rétrofovéolaire ou juxtafovéolaire, ▪ Score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de l'œil étudié compris entre 20/200 et 20/40, soit 35 à 73 lettres lues (ETDRS⁶), ▪ Perte visuelle jugée liée, selon l'investigateur, à la NVC.
Critères de non inclusion	▪ Un seul œil fonctionnel, ▪ Milieu oculaire ne permettant pas la réalisation du fond d'œil et la tomographie à cohésion optique (OCT), ▪ Taille de la lésion de l'œil étudié $\leq$ à 12 surfaces du disque optique dans sa dimension linéaire la plus grande, ▪ NVC secondaire à la myopie récidivante dans l'œil étudié, ▪ NVC secondaire à une affection autre que la myopie, ▪ Pathologies oculaires ou péri-oculaires suivantes : aphakie, inflammation oculaire, pathologie infectieuse, néovascularisation irienne et/ou hémorragie du vitré, glaucome non contrôlé, traction vitréomaculaire ou décollement de rétine tractionnel, membranes épirétiennes affectant la vision centrale, uvéite auto-immune ou idiopathique... ▪ Antécédents de traitement : - o Œil étudié : antécédent de traitement ou concomitant par un autre traitement de la NVC, antécédent de traitement par photocoagulation panrétinienne ou de traitement rétrofovéolaire par laser thermique, de traitement par vertéporfine, de chirurgie de la cataracte et de toute chirurgie de l'œil au cours des 3 mois précédant la randomisation, chirurgie vitréorétinienne, chirurgie sclérale, capsulotomie par laser YAG de moins de 2 mois - o Tout traitement par anti-VEGF, y compris systémique, - o Traitement par corticoïde péri- ou intraoculaire au cours des 3 mois précédant la randomisation. ▪ Pathologies systémiques : hypertension artérielle non contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde de moins de 6 mois, insuffisance rénale dialysée ou greffe rénale.

⁶ L'échelle ETDRS est d'une grande précision pour les basses acuités visuelles (elle assure une bonne reproductibilité) et s'exprime en nombre de lettres lues. Chaque échelle présente 14 lignes de 5 lettres chacune. Les lettres de chaque ligne sont plus hautes que celles de la ligne inférieure d'un coefficient constant (égal à 1,2589, racine cubique de 2). L'une des principales caractéristiques des échelles ETDRS découle de ce choix : une baisse d'acuité visuelle de trois lignes équivaut à un doublement de l'angle visuel, quelle que soit l'acuité visuelle d'origine. 70 lettres lues correspondent à 5/10 et 75 lettres correspondent à 6,3/10.

Groupes de traitement	Un seul œil par patient devait être traité dans le cadre de l'étude. En cas d'atteinte bilatérale, l'œil le plus atteint était traité par le traitement de l'étude. ▪ Aflibercept : les patients ont été traités par une injection le jour de la randomisation, puis des injections supplémentaires étaient autorisées toutes les 4 semaines et jusqu'à la semaine 44 s'ils remplissaient les critères de retraitement ; si non, ils recevaient une injection simulée, ▪ IVT simulées : les patients étaient traités par IVT simulées toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 20. <u>A la semaine 24</u>, tous les patients devaient recevoir une IVT d'aflibercept. Par la suite, ils étaient à nouveau traités par aflibercept s'ils remplissaient les critères de retraitement, au maximum toutes les 4 semaines et jusqu'à la semaine 44. Les patients étaient à nouveau traités s'ils présentaient l'un des critères suivants : - Diminution de l'acuité visuelle ≥ 5 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport à la mesure précédente, - Augmentation de l'épaisseur centrale de la rétine $> 50 \mu\text{m}$ par rapport à la mesure précédente, - Modifications rétinienne kystiques nouvelles ou persistantes ou présence de liquide sous-rétinien ou décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, - Néovascularisation choroïdienne nouvelle ou persistante ou saignement, - Retraitement jugé nécessaire par l'investigateur.
Déroulement de l'étude	Les patients étaient randomisés pour être traités par l'un des deux traitements à l'étude pendant 44 semaines. Après la randomisation, les patients étaient revus toutes les 4 semaines. Les traitements étaient administrés jusqu'à la semaine 44, la visite de fin d'étude était réalisée à la semaine 48.
Critère de jugement principal	Variation moyenne, par rapport à sa valeur initiale, de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée à la semaine 24. L'acuité visuelle était mesurée par l'échelle ETDRS à une distance de 4 mètres.
Parmi les critères de jugement secondaires	<u>Critère de jugement secondaire principal</u> : pourcentage de patients ayant obtenu, à la semaine 24, une amélioration d'au moins 15 lettres de la MAVC, par rapport à sa valeur initiale. Autre critère de jugement secondaire : évaluation de la qualité de vie sur l'échelle NEI VFQ-25⁷
Calcul du nombre de sujets nécessaires	La taille de l'échantillon a été calculée en faisant l'hypothèse que la différence entre les deux groupes de traitement de la variation de la MAVC serait de 10 lettres, avec une distribution normale, un écart-type de 14 lettres et un risque alpha unilatéral de 0,025. Il a été calculé qu'un échantillon de 112 patients évaluables permettrait de détecter cette différence avec une puissance de 90 %. En prenant en compte que 5 % des patients randomisés ne seraient pas évaluables, il a été prévu de randomiser 120 patients, 90 patients dans le groupe aflibercept et 30 dans le groupe IVT simulées.
Analyse statistique	Les analyses principales ont porté sur la population ITT définie par patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et chez lesquels l'acuité visuelle initiale et au moins une valeur post-randomisation étaient documentées. L'analyse du critère principal de jugement a été réalisée par une analyse de covariance (ANCOVA), utilisant le groupe de traitement et le pays comme effets fixes, et la MAVC initiale comme covariable. Si la supériorité d'aflibercept, jugée par le critère de jugement principal était démontrée, l'analyse du critère de jugement secondaire principal devait être analysé par un test de Cochran-Mantel-Haenszel, ajusté en fonction du pays. Les autres critères de jugement ont été analysés de façon exploratoire. Les valeurs manquantes ont été remplacées par la dernière valeur disponible (LOCF).

⁷ National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire : score basé sur 25 items, coté chacun de 0 (vision la pire) à 100 (vision parfaite). Cette échelle explore notamment la vision générale, la douleur oculaire, les activités en vision de près, les activités en vision à distance, la santé mentale, la dépendance et la vision périphérique.

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques de patients

Un total de 122 patients a été randomisé dans l'étude : 91 dans le groupe aflibercept et 31 dans le groupe IVT simulées. La population ITT comportait 90 patients dans le groupe aflibercept et 31 patients dans le groupe IVT simulées.

Le pourcentage de patients ayant terminé les 24 premières semaines de l'étude a été de 91,2 % dans le groupe aflibercept et de 80,6 % dans le groupe IVT simulées.

Les principales raisons d'arrêt prématuré de l'étude ont été :

- Groupe IVT simulées : événement indésirable (6,5 %), changement de traitement (6,5 %), échec du traitement (3,2 %) et retrait du consentement (3,2 %)
- Groupe aflibercept : événement indésirable (3,3 %) et retrait du consentement (3,3 %).

Le pourcentage de patients ayant terminé les 48 semaines de l'étude a été 85,7 % dans le groupe aflibercept et de 77,4 % dans le groupe IVT simulées.

Les principales raisons d'arrêt prématuré entre les semaines 24 et 48 ont été :

- Groupe IVT simulées (les patients ont été traités par aflibercept à partir de la semaine 24) : retrait du consentement (3,2 %)
- Groupe aflibercept : événement indésirable (2,2 %) et retrait du consentement (3,2 %).

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires dans les deux groupes de traitement. Les patients étaient âgés de 27 à 83 ans, et, en moyenne, de 58,5 ans dans le groupe aflibercept et de 57,5 ans dans le groupe IVT simulées. Les patients inclus étaient majoritairement des femmes (72 % dans le groupe aflibercept et 87 % dans le groupe IVT simulées).

Tous les patients étaient asiatiques.

L'ancienneté moyenne du diagnostic de NVC secondaire à une myopie était de moins de 2 mois chez la majorité des patients (81 % des patients du groupe aflibercept et 77 % de ceux du groupe IVT simulées).

Les néovaisseaux étaient rétrofovéolaires chez 60 % des patients du groupe aflibercept et 65 % de ceux du groupe IVT simulées et juxtafovéolaires chez respectivement 39 % et 35 % des patients.

La meilleure acuité visuelle corrigée était >20/200 (lettres lues > 34) chez 97 % des patients du groupe aflibercept et chez tous ceux du groupe IVT simulées. L'acuité visuelle moyenne des patients était d'environ 56 lettres (ETDRS).

La longueur axiale était de 29 mm dans les deux groupes. L'épaisseur centrale de la rétine était d'environ 350 µm.

A l'inclusion, le score moyen total de l'échelle NEI VFQ-25⁸ était de 70,5 dans le groupe aflibercept et de 72,7 dans le groupe IVT simulées

► Exposition au traitement étudié

De la randomisation à la semaine 20, la majorité des patients ont reçu les 6 injections prévues (aflibercept : 94 %, IVT simulées : 81 %).

Les patients du groupe aflibercept ont reçu en moyenne 2,9 injections de traitement actif : 21 % des patients ont reçu 1 seule injection, 28 % en ont reçu 2, 24 % en ont reçu 3 et 27 % en ont reçu entre 4 et 6.

⁸ National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire : score basé sur 25 items, coté chacun de 0 (vision la pire) à 100 (vision parfait). Cette échelle explore notamment la vision générale, la douleur oculaire, les activités en vision de près, les activités en vision à distance, la santé mentale, la dépendance et la vision périphérique.

Entre la semaine 24 et la semaine 44 (date de la 12^{ème} et dernière injection) :

- Dans le groupe aflibercept, les patients ont reçu en moyenne 1,3 injections de traitement actif : 44 % des patients n'ont reçu aucune injection, 24 % ont reçu 1 injection, 16 % en ont reçu 2 et 16 % ont reçu de 3 à 6 injections,
- Dans le groupe IVT simulées, les patients ont reçu en moyenne 3,0 injections de traitement actif : 19 % des patients n'ont reçu aucune injection (patients ayant arrêté le traitement de façon prématurée), 7 % en ont reçu 1, 19 % en ont reçu 2, 19 % en ont reçu 3, 7 % en ont reçu 4 et 29 % ont reçu la totalité des 6 injections.

Le retraitement était le plus souvent motivé par une néovascularisation choroïdienne nouvelle ou persistante ou un saignement ou par la décision de l'investigateur.

► Critère de jugement principal

A la semaine 24, la variation moyenne ajustée de la MAVC a été plus importante dans le groupe aflibercept (+12,1 lettres) que dans le groupe IVT simulées (-2,0 lettres), soit une différence de 14,1 lettres ($IC_{95\%} = [10,8 ; 17,4]$, $p < 0,0001$).

► Critère de jugement secondaire principal

A la semaine 24, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration ≥ 15 lettres de la MAVC par rapport à sa valeur initiale a été de 38,9 % dans le groupe aflibercept et de 9,7 % dans le groupe IVT simulées, soit une différence ajustée de 29, 2% ($IC_{95\%} = [14,4 ; 44,0]$, $p = 0,0001$).

► Autre critère de jugement secondaire (critère à visée exploratoire)

Après 24 semaines, il a été observé une amélioration du score total NEI VFQ-25 de 3,1 points dans le groupe aflibercept et une dégradation de 2,6 points dans le groupe IVT simulées, soit une différence moyenne de 5,2 ($IC_{95\%} = [1,25 ; 9,18]$; $p = 0,0104$). Cette différence s'est maintenue à la semaine 48.

Cette différence, de plus de 5 points, est comprise dans l'estimation de la variation cliniquement pertinente suggérée entre 3,9 et 4,3 points^{9,10}.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude MYRROR

L'analyse de la tolérance a porté sur les 122 patients qui ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude.

L'incidence des événements indésirables (EI) imputables au traitement observés pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après la dernière administration du traitement étudié, a été de 10 % dans le groupe aflibercept et de 7 % dans le groupe IVT simulées puis aflibercept.

Les EI oculaires de l'œil étudié les plus fréquents ont été :

- groupe aflibercept : hémorragie conjonctivale (11,0 %), douleur oculaire (7,7 %) et kératite ponctuée (6,6 %),
- groupe IVT simulées puis aflibercept : kératite ponctuée (12,9 %), sécheresse oculaire (6,5 %) et opacification de la capsule postérieure (6,5 %).

⁹ Suner IJ, Kokame GT, Yu E et al. Responsiveness of NEI VFQ-25 to Changes in Visual Acuity in Neovascular AMD: Validation Studies from Two Phase 3 Clinical Trials. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:3629–35.

¹⁰ Gillespie BW, Musch DC, Niziol LM, Janz NK. Estimating Minimally Important Differences for Two Vision-Specific Quality of Life Measures. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:4206–12.

Ces EI ont été jugés imputables au traitement chez 6 patients (6,6 %) du groupe aflibercept et 1 patient (3,2 %) du groupe IVT simulées puis aflibercept et imputables à l'injection chez respectivement 19,8 % et 12,9 % des patients. Ces événements ont été dans leur grande majorité d'intensité légère (excepté un cas de trou maculaire, voir ci-dessous).

L'incidence des EI graves observés pendant le traitement a été de 8 % dans le groupe aflibercept, et de 0 % dans le groupe IVT simulées puis aflibercept. Il a été rapporté un trou maculaire chez un patient du groupe aflibercept qui a été jugé imputable au traitement et à l'injection.

Les EI non oculaires les plus fréquents, observés chez au moins 5 % des patients de l'un des groupes ont été : rhinopharyngite (aflibercept : 18,7 %, IVT simulées puis aflibercept : 9,7 %), céphalées (respectivement 6,6 % et 3,2 %), nausées (respectivement 7,7 % et 0 %) et étourdissements (respectivement 5,5 % et 0 %). Ces EI ont été jugés imputables au traitement chez 3 patients (3,3 %) du groupe aflibercept et 1 patient (3,2 %) du groupe IVT simulées puis aflibercept et aucun n'a été jugé imputable à l'injection.

8.2.2 Données issues de la pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance couvrant la période du 01/12/2014 au 30/11/2015 ont été fournies. Ces données n'ont pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance.

8.2.3 Données issues du Plan de gestion des risques (PGR)

Le PGR a été mis à jour suite à l'extension d'indication d'EYLEA dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

Les risques importants identifiés ou potentiels et les informations importantes manquantes restent inchangés par rapport au dernier examen par la commission.

Risques importants identifiés :

- endophtalmie (d'origine infectieuse),
- augmentation transitoire de pression intraoculaire,
- déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien,
- réactions d'hypersensibilité et d'immunogénicité,
- cataracte (en particulier d'origine traumatique),
- déchirure / détachement rétinien,
- inflammation intraoculaire.

Risques importants potentiels :

- événements thromboemboliques artériels incluant les événements thromboemboliques artériels non-IDM et les événements cardiovasculaires ischémiques,
- événements thromboemboliques veineux,
- hypertension,
- protéinurie,
- hémorragie non oculaire,
- hémorragie rétinienne,
- erreur médicamenteuse et mésusage,
- utilisations hors indication de l'AMM,
- embryo-foetotoxicité.

Informations importantes manquantes :

- utilisation chez des patients présentant un glaucome non contrôlé,
- utilisation associée à d'autres traitements anti-VEGF ou d'autres traitements de la DMLA humide, de l'OVCR, de l'OMD et de la NVC myopique (y compris traitement bilatéral par anti-VEGF),
- sécurité à long terme au-delà de 2 ans,
- posologie utilisée dans l'indication commercialisée.

8.2.4 Données issues du RCP

La tolérance de l'aflibercept dans le traitement de la baisse de l'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique est similaire à celle observée dans les autres indications (voir RCP).

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.

L'incidence des ETA au cours des 48 semaines de l'étude menée dans la NVC myopique a été de 1,1 % (1 sur 91) (groupe EYLEA) par rapport à 0 % (0 sur 31) (groupe contrôle).

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'aflibercept dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une NVC myopique repose sur une étude de phase III, randomisée (3 :1), en double aveugle ayant comparé l'aflibercept à des injections intravitréennes simulées chez des adultes ayant une NVC rétrofovéolaire ou juxtafovéolaire secondaire à une myopie ≥ -6 dioptries ou une longueur axiale $\geq 26,5$ mm. Les patients devaient avoir une acuité visuelle comprise entre 35 et 73 lettres (échelles ETDRS).

Dans le groupe aflibercept (n = 91), les patients recevaient une IVT le jour de la randomisation puis des retraitements étaient possibles toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 44, en fonction de critères de retraitement pré-établis. Dans le groupe IVT simulées (n = 31), les patients recevaient des IVT simulées toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 20 puis, à partir de la semaine 24, ils étaient traités par aflibercept jusqu'à la semaine 44 selon les mêmes modalités que celles du groupe aflibercept.

Dans le groupe aflibercept, le nombre moyen d'injections de traitement actif a été de 2,9 la première année et de 1,3 la deuxième année. Au cours de cette seconde période, 44 % des patients n'ont reçu aucune injection.

Les critères de jugement étaient évalués à la semaine 24 dans la population ITT (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et chez lesquels l'acuité visuelle initiale et au moins une valeur post-randomisation étaient documentées).

La variation moyenne ajustée de la MAVC par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe aflibercept (+12,1 lettres) que dans le groupe IVT simulées (-2,0 lettres), soit une différence de 14,1 lettres ($IC_{95\%} = [10,8 ; 17,4]$, $p < 0,0001$).

Le pourcentage de patients ayant eu une amélioration ≥ 15 lettres de la MAVC par rapport à la valeur initiale (critère de jugement secondaire principal) a été plus important dans le groupe aflibercept (38,9 %) et que dans le groupe IVT simulées (9,7 %), soit une différence ajustée de 29,2 % ($IC_{95\%} = [14,4 ; 44,0]$, $p = 0,0001$).

Les résultats à plus long terme (48 semaines), suggèrent le maintien de l'efficacité en terme de pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres (50,0 %, population ITT).

En raison de développements concomitants, on ne dispose pas de données versus ranibizumab. On ne dispose pas non plus de données chez les patients ayant des antécédents de traitement par photocoagulation au laser, photothérapie dynamique ou ranibizumab.

La tolérance de l'aflibercept dans le traitement de la baisse de l'acuité visuelle due à une NVC myopique est similaire à celle observée dans les autres indications. Dans le plan de gestion des risques, les risques importants identifiés ou potentiels et les informations importantes manquantes restent inchangés par rapport au dernier examen par la commission. Aucun cas d'endophtalmie, ni de déchirure rétinienne n'a été rapporté au cours de l'étude.

08.4 Programme d'études

Le PGR prévoit la réalisation de 3 études post-autorisation :

- Etude post-autorisation non-interventionnelle d'évaluation du plan de minimisation des risques dont l'objectif est d'évaluer la compréhension des documents d'éducation demandés dans le cadre du plan de minimisation des risques ;
- Etude PAES (*Post-autorisation efficacy study*) dans la DMLA (étude AZURE) : étude post-autorisation randomisée interventionnelle de 12 mois ayant pour objectif principal de comparer le schéma d'administration standard d'une injection toutes les 8 semaines à un schéma d'administration réactif sur la base des résultats visuels et anatomiques, sur la base du protocole validé par l'EMA CHMP. Le rapport final est à remettre fin décembre 2018 ;
- Etude PAES dans l'OMD (étude VIOLET) : étude d'efficacité post-autorisation interventionnelle randomisée chez des patients atteints d'OMD ayant pour objectif principal la comparaison, après la première année de traitement par EYLEA, du schéma d'administration standard, soit une injection toutes les 8 semaines avec deux schémas d'administration permettant d'espacer les intervalles entre deux injections en fonction des résultats visuels et anatomiques (*Treat and Extend et PRN*) (protocole en cours d'évaluation par l'EMA, rapport final à remettre en novembre 2019).

Les deux études de phase III VISTA et VIVID (indication dans l'OMD), prévues pour une durée de 3 ans, sont terminées (soumission du rapport d'étude à l'EMA en décembre 2015).

La poursuite du traitement au-delà de deux ans des patients ayant participé à l'étude VIEW 1 (DMLA) destinée à évaluer la tolérance d'EYLEA à long terme est terminée (soumission du rapport d'étude à l'EMA en avril 2015).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

LUCENTIS (ranibizumab) est le traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte. En effet, dans les études cliniques, le ranibizumab a permis un gain d'acuité visuelle à 12 mois, alors que VISUDYNE (photothérapie dynamique associée à la vertéporfine) a seulement permis le maintien de l'acuité visuelle (résultats de l'étude VIP),

Cependant, les données de LUCENTIS sont très limitées chez les patients ayant une localisation extrafovéolaire des NVC qui ne représentaient que 4 % de la population incluse dans l'étude RADIANCE.

En cas de néovascularisation choroïdienne extrafovéolaire, une photocoagulation par laser peut s'envisager, dans la mesure où la lésion néovasculaire reste à distance de la fovea.

Un premier traitement par VISUDYNE suivi du traitement par LUCENTIS n'est pas recommandé. En effet, des données, bien que limitées, issues de trois études publiées (Chan et al. Br J Ophthalmol 2009, Ruiz-Moreno et al. Br J Ophthalmol 2009¹¹) et de l'étude RADIANCE (38 patients dans le groupe vertéporfine ont été traités par ranibizumab après 3 mois), suggèrent que le retard de traitement par LUCENTIS, ne permet pas d'atteindre un gain visuel maximal.

Le diagnostic initial de la néovascularisation choroïdienne doit être confirmé par l'angiographie à la fluorescéine associée à la tomographie à cohérence optique (OCT) avant de traiter par ranibizumab. En effet, d'une part, elle précise la taille des éventuels néovaisseaux et d'autre part, elle permet le diagnostic différentiel avec une hémorragie par rupture de la membrane de Bruch

¹¹ EPAR : EMA/716504/2012 (30 mai 2013)

spontanément favorable mais avec un tableau clinique très proche de celui d'une éventuelle néovascularisation.

Le suivi nécessite une mesure soigneuse de l'acuité visuelle, du fond d'œil, et l'OCT qui permettent de guider les indications éventuelles de retraitement (baisse d'acuité visuelle et/ou signes d'activité de la maladie). L'angiographie rétinienne peut être nécessaire notamment en cas d'apparition d'une baisse visuelle difficile à expliquer par l'OCT et/ou si l'interprétation de l'OCT est délicate du fait des particularités anatomiques de la myopie forte (distension du pôle postérieur liée à l'allongement axial excessif des yeux myopes, amincissement rétino-choroïdien scléral) et de l'infiltration liquidienne souvent peu marquée chez ces patients (seuls 34,5 % à 40,5 % des patients avaient une infiltration liquidienne à l'OCT lors du diagnostic dans l'étude RADIANCE). L'angiographie peut en effet montrer une extension des néovaisseaux ne s'accompagnant pas toujours d'une infiltration liquidienne ou d'un épaissement rétinien franc identifiable à l'OCT.

Une surveillance particulière du risque de survenue de déchirure rétinienne et de décollement de rétine est recommandée chez les myopes forts. En effet, le risque majeur de déchirure rétinienne et de décollement rétinien lié à la myopie forte s'ajoute au risque de déchirure rétinienne lié au traitement par ranibizumab. Dans l'étude RADIANCE, 3 patients sur 262 traités par ranibizumab (1,14 %) ont eu une déchirure rétinienne. La déchirure et le décollement de la rétine font partie des événements indésirables surveillés par le plan de gestion des risques.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Comme LUCENTIS, EYLEA est un traitement de première intention la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une forme extrafovéolaire.

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

010.1 Service Médical Rendu

► 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 a d'autant plus de conséquences 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 important.

► Cette spécialité est un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation secondaire à la myopie forte. Il n'existe pas de donnée chez les patients ayant une forme extrafovéolaire.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie qui conduit progressivement à une cécité,
- sa faible prévalence (2 à 4 % chez l'adulte),
- du besoin médical partiellement couvert,
- la réponse partielle au besoin identifié (amélioration cliniquement pertinente (14 lettres ETDRS) de l'acuité visuelle moyenne, amélioration ≥ 15 lettres chez 39 % des patients),
- l'impact sur la qualité de vie (amélioration de la qualité de vie évaluée par le score NEI VFQ-25),
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

Comme LUCENTIS, EYLEA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EYLEA 40 mg/ml est important chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

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 « chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- de la démonstration d'efficacité d'EYLEA versus injection simulée,
- du caractère cliniquement pertinent de la différence entre les groupes de traitement en termes de meilleure acuité visuelle corrigée à 24 semaines,
- du maintien de cette efficacité à plus long terme,
- malgré l'absence de comparaison à un comparateur actif (LUCENTIS, VISUDYNE)
- d'une tolérance similaire à celle observée dans les autres indications

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) au même titre que LUCENTIS, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

010.3 Population cible

Selon les résultats d'une étude transversale conduite dans 5 centres d'ophtalmologie chez 100 429 patients entre janvier 2012 et novembre 2013 en France¹², la prévalence de la myopie forte a été estimée chez l'adulte, selon les groupes d'âge, allant de 1,0 % chez les plus de 79 ans à 4,8 % chez 20-29 ans et 5,1% chez les 30 à 39 ans, soit, rapporté à la population adulte française au 1er janvier 2016, un total de 1,8 million de personnes.

La myopie forte peut se compliquer dans 5 à 10 % des cas d'une NVC^{13,14} soit 90 000 à 180 000 adultes myopes forts ayant une NVC.

Selon l'hypothèse d'une incidence des NVC de 1% chez les myopes forts, sans différence selon l'âge¹⁴ et en retenant les patients âgés de 20 ans et plus, la population adulte incidente éligible à un traitement par EYLEA peut être estimée à 18 000 personnes, soit 20 700 yeux incidents en estimant un taux de bilatéralisation de 15 %.

011 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 souhaite que des données concernant :

- l'efficacité et la tolérance à long terme,
 - l'efficacité en cas d'antécédents de traitement par VISUDYNE et photocoagulation par laser (limitation de l'efficacité en raison de l'extension d'un tissu cicatriciel),
- soient collectées. »

¹² Matmoros E, Ingrand P, Pelen F et col. Prevalence of Myopia in France A cross-sectional Analysis. *Medicine* 2015;94(45): 1-5.

¹³ Affortit-Demoge A, Metge-Galatoire F, Metge P. Myopie forte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-244-A-20, 2011.

¹⁴ Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, Tokoro T, Mochizuki M. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2003;87:570-3.