

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 janvier 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 (CIP : 34009 267 836 7 9)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE S.A.S.

Code ATC	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 secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR). »

SMR	Important
ASMR	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 d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne.
Place dans la stratégie thérapeutique	EYLEA est un traitement de première intention.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 22 novembre 2012 (procédure centralisée) Modifications : - 26 août 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 le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique. - 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 due 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 Organes des sens S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments de la DMLA S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA05 Afibercept

02 CONTEXTE

Le présent avis concerne une demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : traitement, chez l'adulte, de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR).

En 2014, la Commission de la transparence avait évalué EYLEA dans le traitement, chez l'adulte, de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). Elle avait considéré que le service médical rendu par EYLEA dans cette indication était important et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS (avis du 11/06/2014).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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 5.1¹),
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1¹). »

¹ du RCP.

04 POSOLOGIE

« Eylea doit être administré par injection intravitréenne.

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

[...]

La dose recommandée d'EYLEA est de 2 mg d'afflibercept, 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.

Ensuite 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. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

On distingue deux formes principales d'occlusion veineuse rétinienne : une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

Le but du traitement d'une occlusion veineuse rétinienne œdémateuse est de faciliter le retour d'une circulation veineuse rétinienne normale, d'éviter le passage à une forme ischémique conduisant à une perte irréversible de la vision, de prévenir ou de traiter les complications maculaires en particulier l'œdème maculaire cystoïde.

Le but du traitement d'une occlusion veineuse mixte ou ischémique est de prévenir ou de traiter les complications néovasculaires.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne, la photocoagulation maculaire peut être utilisée dans les formes datant de plus de 3 mois.

Il existe des traitements médicamenteux, OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone) et LUCENTIS (ranibizumab en injection intravitréenne) ayant une AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. Tous les patients ne répondent pas à ces traitements ou la réponse est insuffisante. En l'absence de donnée de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX dans les OBVR, le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments doit se

faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels et des contraintes de suivi.
Par conséquent, ces traitements ne répondent que partiellement au besoin thérapeutique.

EYLEA est une nouvelle alternative thérapeutique et un deuxième médicament de la classe des anti-VEGF dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Spécialité DCI <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge
Même classe pharmacothérapeutique : anti-VEGF intravitréen					
LUCENTIS ranibizumab <i>Novartis Pharma</i>	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR	18/01/2012	Important	LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.	OUI
Autre classe pharmacothérapeutique : corticoïde intravitréen					
OZURDEX dexaméthasone <i>Allergan</i>	Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une OBVR ou OVCR	17/10/2010	Important	OZURDEX 700 µg, implant intravitréen avec applicateur apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) dans la prise en charge du traitement de l'œdème maculaire œdème faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.	OUI

06.2 Autres technologies de santé

La photocoagulation au laser peut être utilisée dans les œdèmes maculaires secondaires à une OBVR datant de plus de 3 mois.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

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
Allemagne	Oui 100 % (au 24 février 2015)	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR
Luxembourg	Oui 100 %	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose sur une étude de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé l'aflibercept à la photocoagulation au laser en grille chez des patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OBVR (étude VIBRANT²).

08.1 Efficacité

	Etude VIBRANT
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation maculaire au laser en grille en termes d'amélioration de l'acuité visuelle chez des patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OBVR.
Méthode	Etude comparative versus comparateur actif, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans ▪ Œdème maculaire devant impliquer le centre de la macula, secondaire à une OBVR³ diagnostiquée dans les 12 mois précédant la visite de pré-inclusion. ▪ Score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de l'œil étudié compris entre 20/320 et 20/40, soit 24 à 73 lettres lues (ETDRS).
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pathologies oculaires ou péri-oculaires suivantes : résolution insuffisante d'une hémorragie maculaire, glaucome non contrôlé, aphakie, antécédent ou présence d'un œdème maculaire lié à l'âge ou d'œdème maculaire diabétique, néovascularisation irienne, hémorragie du vitré, décollement de rétine tractionnel, fibrose pré-rétinienne impliquant la macula, altération structurale du centre de la macula ou traction vitréomaculaire ou membranes épirétiniennes empêchant une amélioration de l'acuité visuelle, uvéite auto-immune ou idiopathique, occlusion de branche veineuse rétinienne bilatérale, baisse de l'acuité visuelle due à une autre maladie, pathologie infectieuse, ▪ Antécédents de traitement : traitement par laser, traitement de la cataracte de moins de 3 mois, chirurgie vitréorétinienne, traitement par corticoïde péri- ou intraoculaire, traitement par anti-VEGF ou tout autre traitement de l'œdème maculaire, y compris les traitements en développement, ▪ Pathologies systémiques : hypertension artérielle ou diabète non contrôlés, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde de moins de 6 mois, insuffisance rénale dialysée ou en attente de greffe.

² Publication des résultats à 24 semaines : Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2014. pii: S0161-6420(14)00790-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.031. [Epub ahead of print].

³ L'OBVR était définie par la présence sur un œil d'une hémorragie rétinienne ou autre signe biomicroscopique d'occlusion d'une veine rétinienne (par exemple lit capillaire télangiectasique) et une dilatation veineuse (ou antécédent de dilatation) touchant un quadrant ou moins de la rétine drainé par la veine incriminée. Les yeux présentant une occlusion veineuse héli-centrale définie par une occlusion veineuse rétinienne touchant deux quadrants (supérieurs ou inférieurs) pouvaient être inclus.

Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aflibercept : injections mensuelles consécutives à la dose de 2 mg le jour 1, puis semaines 4, 8, 12, 16, 20, 24, suivies d'une injection toutes les 8 semaines les semaines 32, 40 et 48, ▪ Laser : les patients étaient traités par photocoagulation maculaire par laser le jour de la randomisation. <p>Des injections simulées et des lasers simulés étaient prévus afin de maintenir l'insu.</p>
Déroulement de l'étude	<p>L'étude s'est déroulée au Canada, aux Etats-Unis et au Japon.</p> <p>Traitement des patients après inclusion et randomisation pendant 48 semaines. Un seul œil par patient devait être traité dans le cadre de l'étude.</p> <p>Après la randomisation, les patients étaient revus à la fin de la première semaine, puis à la fin de la 4^{ème} semaine puis toutes les 4 semaines au-delà. Les traitements étaient administrés jusqu'à la semaine 48, la visite de fin d'étude était réalisée à la semaine 52.</p>
Traitements associés	<p>Traitements de secours possibles à partir de la semaine 12 selon les critères d'éligibilité définis (voir ci-dessous) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ les patients du groupe laser pouvaient être retraités par laser à partir de la semaine 12 et jusqu'à la semaine 20, ▪ les patients du groupe laser pouvaient être traités par aflibercept à partir de la semaine 24 (3 injections mensuelles successives suivies d'une injection toutes les 8 semaines), ▪ les patients du groupe aflibercept pouvaient être traités par laser, uniquement à la semaine 36. <p>Critères d'éligibilité au traitement de secours :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ augmentation de l'épaisseur centrale de la rétine > 50 µm par rapport à la mesure antérieure la plus basse mesurée par OCT, ▪ modifications rétinienne kystiques nouvelles ou persistantes ou fluide sous-rétinien ou œdème persistant diffus dans la région centro-maculaire, ▪ diminution de l'acuité visuelle ≥ 5 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport au meilleur score antérieur associée à toute augmentation de l'épaisseur centrale rétinienne mesurée par OCT par rapport à la meilleure mesure antérieure. <p>En cas de progression vers une néovascularisation un traitement par photocoagulation panrétinienne était autorisé.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de patients ayant obtenu, à la semaine 24, une amélioration ≥ 15 lettres de la MAVC par rapport à sa valeur initiale. La MAVC était mesurée par l'échelle ETDRS à une distance de 4 mètres.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères secondaires ont été analysés selon un ordre hiérarchique prédéfini dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation de la MAVC à la semaine 24, 2. Variation de l'épaisseur rétinienne mesurée par tomographie en cohérence optique à la semaine 24, 3. Variation à la semaine 24 du score total du NEI VFQ-25⁴.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille de l'échantillon a été calculée en faisant l'hypothèse que le pourcentage de patients présentant une amélioration de leur MAVC d'au moins 15 lettres serait de 55 % chez les patients traités par aflibercept et de 30 % chez ceux traités par photocoagulation au laser, soit une différence de 25 %.</p> <p>Il a été calculé qu'un échantillon de 81 patients par groupe de traitement permettrait de détecter cette différence avec une puissance de 90% et une significativité de 5 % (test bilatéral). En prenant en compte une incidence des arrêts prématurés d'étude de 10 %, il a été prévu de randomiser 90 patients dans chaque groupe de traitement.</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses principales ont porté sur la population FAS (<i>Full Analysis Set</i>) définie par les 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>L'analyse du critère principal de jugement a été réalisée par un test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral avec un risque alpha de 5%, ajusté en fonction de la région géographique et de la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ≤ 20/200). Les intervalles de confiance bilatéraux à 95% ont été ajustés pour ces deux facteurs de stratification. Les valeurs manquantes ont été remplacées par la dernière valeur disponible (LOCF).</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés de façon séquentielle, selon l'ordre prévu au protocole (cf. supra). Les tests étaient interrompus quand la supériorité de l'aflibercept n'était plus démontrée.</p>

⁴ *National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire* : score calculé sur la base des réponses à 25 questions, variant de « 0 : vision la pire » à « 100 : vision parfaite ».

Des analyses de sensibilité étaient prévues ainsi que des analyses de l'efficacité en sous-groupes de sexe, d'âge, race, acuité visuelle à l'inclusion, région géographique, perfusion rétinienne initiale, antécédents de tabagisme et réponse anticorps.

Résultats :

► Effectifs de l'étude et caractéristiques des patients inclus

Un total de 183 patients a été randomisé dans l'étude : 91 dans le groupe aflibercept et 92 dans le groupe laser. Quatre-vingt-treize pour cent des patients du groupe aflibercept et 90 % de ceux du groupe laser ont terminé la phase de traitement de 24 semaines. Les principales raisons d'arrêt prématuré de l'étude ont été le retrait de consentement (4,9 %) et un événement indésirable (0 % dans le groupe laser et 3,3 % dans le groupe aflibercept).

La majorité des patients a été incluse dans les centres nord-américains (161 patients versus 20 au Japon).

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes.

Les patients inclus étaient âgés de 65,5 ans en moyenne, un peu plus de la moitié étaient des hommes (54,1 %).

L'acuité visuelle moyenne des patients était de 58,2 lettres (ETDRS), variant de 25 à 73 lettres. La MAVC était $> 20/200$ (≥ 35 lettres lues) chez 93 % des patients et $\leq 20/200$ (≤ 34 lettres lues) chez 7 % des patients. L'épaisseur centrale de la rétine moyenne (ECR) était de 556 μm et variait de 227 à 1 273 μm . L'ancienneté moyenne du diagnostic d'OBVR était de moins de 3 mois chez la majorité des patients (81%). Chez 65 % des patients, la rétine était perfusée, elle était non-perfusée chez 20 % des patients (indéterminée chez 14 %, 2 patients avec données manquantes). La PIO moyenne était de 14,7 mmHg.

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de 57,7 lettres dans le groupe laser et de 58,6 dans le groupe aflibercept. Le score moyen total de l'échelle NEI VFQ-25 était de 75,6 dans le groupe laser et de 77,8 dans le groupe aflibercept.

► Critère de jugement principal

A la semaine 24, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la MAVC ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion a été plus important dans le groupe aflibercept (52,7 %) que dans le groupe laser (26,7 %), soit une différence de 26,1 % (différence ajustée de 26,6 % ; $\text{IC}_{95\%} = [13,0 ; 40,1]$, $p = 0,0003$).

L'analyse en population *per protocole* et les analyses de sensibilité ont confirmé ce résultat.

► Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaire ont été analysés selon l'ordre hiérarchique prévu au protocole.

1. Variation de l'acuité visuelle à la semaine 24

A la semaine 24, la variation moyenne ajustée de la meilleure acuité visuelle corrigée a été plus importante dans le groupe aflibercept (+13,7 lettres) que dans le groupe laser (+3,2 lettres), soit une différence de 10,5 lettres ($\text{IC}_{95\%} = [7,1 ; 14,0]$, $p < 0,0001$) (voir tableau 1).

Tableau 1 : Variation moyenne ajustée de la MAVC à la semaine 24, étude VIBRANT (population FAS, LOCF)

	Laser (n=90)	Aflibercept (n=91)	
Moyenne initiale	57,7	58,6	
Moyenne semaine 24	64,6	75,6	
Variation moyenne / valeur initiale (ET)	6,9 (12,91)	17,0 (11,88)	
Variation moyenne MC	3,2	13,7	
Différence ($\text{IC}_{95\%}$)			10,5 (7,1 ; 14,0)
p			<0,0001

MC : moindres carrés

2. Variation de l'épaisseur centrale de la rétine à la semaine 24

A la semaine 24, la diminution moyenne ajustée de l'épaisseur centrale de la rétine a été significativement plus importante chez les patients du groupe aflibercept (-247,5 μm) que chez ceux du groupe laser (-98,9 μm) soit une différence de -148,6 μm ($\text{IC}_{95\%} = [-179,8 ; -117,4]$, $p < 0,0001$).

3. Variation du score total du NEI VFQ-25 à la semaine 24

Après 24 semaines, il a été observé une amélioration moyenne ajustée du score total NEI VFQ-25 de 5,3 points chez les patients traités par aflibercept et de 2,7 points chez ceux traités par laser. La différence observée de 2,6 points entre les deux groupes n'était pas significative ($\text{IC}_{95\%} = [-0,3 ; 5,5]$; NS).

► **Autres données à visée exploratoire évaluées à la semaine 52**

Le pourcentage de patients ayant terminé les 52 semaines de l'étude était de 80 % dans le groupe aflibercept et de 84 % dans le groupe laser. La principale raison d'arrêt de l'étude était le retrait du consentement (10,9 %). Un événement indésirable était la cause d'arrêt chez 4,4 % des patients du groupe aflibercept *versus* aucun patient dans le groupe laser.

Dans le groupe laser, les patients ont reçu en moyenne 1,7 traitement par laser. Soixante-sept patients de ce groupe (72,8 %) ont été traités par aflibercept en traitement de secours à partir de la semaine 24 et ont reçu en moyenne 4,4 injections d'aflibercept.

Les patients du groupe aflibercept ont reçu en moyenne 9 injections d'aflibercept (médiane : 10 injections) et 9 patients de ce groupe (9,9 %) ont reçu un traitement de secours par laser à la semaine 36.

A la semaine 52, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration la MAVC ≥ 15 lettres a été de 57,1 % dans le groupe aflibercept et de 41,1% dans le groupe laser \pm traitement de secours par aflibercept, soit une différence de 16 % (différence ajustée 16,2 %, $\text{IC}_{95\%} = [2,0 \% ; 30,5 \%]$; $p = 0,0296$).

La variation moyenne ajustée de la meilleure acuité visuelle corrigée a été de 12,4 lettres dans le groupe aflibercept et de 7,1 lettres dans le groupe laser \pm traitement de secours par aflibercept, soit une différence de 5,2 lettres ($p = 0,0035$).

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude VIBRANT

► **De la semaine 0 à la semaine 24**

Près de deux tiers des patients de l'étude a présenté au moins un événement indésirable (EI) pendant le traitement (59 % dans le groupe laser et 64% dans le groupe aflibercept).

L'incidence globale des EI oculaires a été plus importante dans le groupe aflibercept (41 %) que dans le groupe laser (28 %). L'incidence des EI non oculaires a été comparable dans les deux groupes (respectivement 47 % et 50 %).

L'incidence des EI graves (EIG) a été identique dans les deux groupes (10 %). Les EI imputables au traitement ont été peu nombreux (1 %) et aucun EIG n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude.

Le nombre de patients ayant présenté au moins un EI oculaire a été de 37 % dans le groupe aflibercept et de 27 % dans le groupe laser.

Les EI oculaires les plus fréquents, observés à une fréquence ≥ 5 % dans l'un des groupes de traitement, ont été des hémorragies conjonctivales (respectivement 19,8 % dans le groupe aflibercept *versus* 4,3 % dans le groupe laser) et des douleurs oculaires (4,4 % *versus* 5,4 %).

► De la semaine 24 à la semaine 52

Au cours de cette deuxième période, 75,6 % des patients du groupe laser ± traitement de secours par aflibercept et 69,4 % des patients du groupe aflibercept ont présenté au moins un EI.

Un EI oculaire de l'œil étudié été observé à une fréquence comparable dans les deux groupes de traitement : chez 46 % des patients du groupe laser ± traitement de secours par aflibercept et chez 42 % des patients du groupe aflibercept.

Les événements indésirables graves ont été peu fréquents (respectivement 4 % et 8 %), ils étaient tous non oculaires et considérés comme non liés au traitement à l'étude. Aucun événement indésirable n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Aucun décès n'est survenu de la semaine 24 à la semaine 52.

► EI imputables au traitement ou à l'injection

EI oculaires imputables au traitement :

Jusqu'à la semaine 24, 2 événements ont été considérés par l'investigateur comme imputable au traitement à l'étude, irritation et écoulement oculaires chez un patient du groupe laser et augmentation de la pression intraoculaire chez un patient du groupe aflibercept.

Entre la semaine 24 et la semaine 52, un patient de chaque groupe a présenté un EI oculaire de l'œil étudié imputable au traitement (irritation, douleur et hyperhémie oculaires chez un patient du groupe laser ± traitement de secours par aflibercept et trouble vasculaire rétinien chez un patient du groupe aflibercept).

Aucun EI imputable au traitement n'a été observé dans l'œil adelphe.

EI non oculaires imputables au traitement :

Jusqu'à la semaine 24, 2 patients du groupe laser et 1 patient du groupe aflibercept ont présenté un EI non oculaire imputable au traitement (respectivement une hypertension et une augmentation de la pression artérielle dans le groupe laser, une protéinurie associée à la présence de glucose dans les urines, chez un patient du groupe aflibercept).

Entre la semaine 24 et la semaine 52, 1 patient du groupe laser ± traitement de secours par aflibercept a présenté une hypertension artérielle considéré comme imputable au traitement et 3 patients du groupe aflibercept ont eu un EI non oculaire imputable au traitement (augmentation de la créatinine, présence de sang dans les urines, présence de glucose dans les urines).

EI oculaires imputables à l'injection :

Jusqu'à la semaine 24, les EI imputables à l'injection ont été plus fréquents dans le groupe aflibercept (25,3 %) que dans le groupe laser (8,7 %). L'EI le plus fréquent était une hémorragie conjonctivale (observée chez respectivement 18,7 % et 4,3 % des patients). Les autres EI observés chez au moins deux patients étaient une douleur oculaire (respectivement 3,3 % et 4,3 %), une irritation oculaire, une sensation de corps étranger et une augmentation du larmoiement observés uniquement dans le groupe aflibercept chez respectivement 4,4 %, 3,3 % et 2,2 % des patients.

Entre la semaine 24 et la semaine 52, la fréquence des EI oculaires imputables à l'injection a été de 17 % dans les deux groupes. L'EI le plus fréquent a été une hémorragie conjonctivale (10,8 % dans le groupe laser ± traitement de secours par aflibercept et 8,2 % dans le groupe aflibercept). Des irritations oculaires ont été observées uniquement dans le groupe aflibercept (3,5 %) et des douleurs oculaires uniquement dans le groupe laser ± traitement de secours par aflibercept (2,4 %).

Un patient du groupe laser ± traitement de secours par aflibercept a eu un EI imputable à l'injection dans l'œil adelphe.

EI oculaires imputables au laser :

L'incidence des EI oculaires imputables au laser a été faible dans les deux groupes, (jusqu'à la semaine 24 : 3 patients du groupe laser et 2 patients du groupe aflibercept, de la semaine 24 à la semaine 52 : 2 patients du groupe laser ± traitement de secours par aflibercept).

► EI d'intérêt particulier

EI thromboemboliques artériels :

Les EI thromboemboliques artériels qui pourraient être liés au mécanisme d'action des anti-VEGF, ont été considérés comme des événements d'intérêt particulier dans le protocole.

Deux événements de ce type ont été rapportés pendant les 24 premières semaines de traitement : un accident vasculaire cérébral chez un patient du groupe laser (après 4 injections simulées) et entre les semaines 24 et 52, un infarctus du myocarde non fatal (après 7 injections simulées et 3 injections d'aflibercept, chez un patient du groupe laser ± traitement de secours par aflibercept. L'évolution de ces deux événements a été favorable avec guérison et ils n'ont pas été considérés comme imputables au traitement.

Endophtalmie :

Aucun cas d'endophtalmie n'a été observé pendant l'étude.

8.2.2 Données issues du RCP

Les données de tolérance décrites dans le RCP portent sur l'ensemble des indications d'EYLEA :

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'injection ont été observés dans moins de 1 injection intravitréenne d'EYLEA sur 2 200. Ils incluaient la cécité, l'endophtalmie, le décollement de la rétine, la cataracte traumatique, l'hémorragie vitréenne, la cataracte, le décollement du vitré, et l'élévation de la pression intraoculaire

Les effets indésirables observés les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients traités par EYLEA) étaient l'hémorragie conjonctivale (24,9 %), la diminution de l'acuité visuelle (10,7 %), la douleur oculaire (9,9 %), l'élévation de la pression intraoculaire (7,1%), le décollement du vitré (6,8 %), les corps flottants vitréens (6,6 %) et la cataracte (6,6 %).

Effets indésirables systémiques :

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 (voir détails dans le RCP).

8.2.3 Plan de gestion des risques

L'extension d'indication d'EYLEA au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR a conduit à une mise à jour du plan de gestion des risques (PGR). Les risques importants identifiés ou potentiels et les informations importantes manquantes restent inchangés par rapport au dernier examen par la commission. La mise à jour du PGR concerne l'ajout de l'indication OBVR dans l'étude de surveillance post-commercialisation (étude LIBRA).

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-IM 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,
- embry-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'OBVR et de l'OMD (y compris traitement bilatéral par anti-VEGF),
- sécurité à long terme au-delà de 2 ans,
- posologie utilisée dans l'indication commercialisée.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'aflibercept dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse ont été évaluées dans une étude versus photocoagulation au laser, randomisée en double aveugle (n = 183), d'une durée de 52 semaines.

A l'inclusion, les patients devaient avoir une OBVR diagnostiquée dans les 12 mois précédant l'inclusion, un score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de l'œil étudié compris entre 20/320 et 20/40, soit 24 à 73 lettres lues (ETDRS). Ils ne devaient pas avoir eu d'antécédents de traitement de l'œdème maculaire, notamment par laser, anti-VEGF ou corticoïde intravitréen.

Les patients sous aflibercept ont reçu 1 injection mensuelle de 2 mg jusqu'à la semaine 24 puis une injection toutes les 8 semaines de la semaine 32 à la semaine 48. Des injections simulées et des lasers simulés étaient prévus afin de maintenir l'insu. A partir de la semaine 12, les patients pouvaient recevoir un traitement de secours selon des critères d'éligibilité prédéfinis : les patients du groupe laser pouvaient être retraités par laser à partir de la semaine 12 et jusqu'à la semaine 20, les patients du groupe laser pouvaient être traités par aflibercept à partir de la semaine 24 (3 injections mensuelles successives suivies d'une injection toutes les 8 semaines) et les patients du groupe aflibercept pouvaient être traités par laser, uniquement à la semaine 36.

A la semaine 24, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la MAVC ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) a été plus important dans le groupe aflibercept (52,7 %) que dans le groupe laser (26,7 %), soit une différence de 26,1 % (différence ajustée de 26,6 % ; IC_{95%} = [13,0 ; 40,1], p = 0,0003).

Les trois critères de jugement secondaire ont été analysés selon un ordre hiérarchique. Seuls les deux premiers critères de jugement secondaires ont mis en évidence la supériorité de l'aflibercept par rapport au laser en termes de :

- variation moyenne ajustée de la meilleure acuité visuelle corrigée à la semaine 24 : +13,7 lettres avec l'aflibercept *versus* +3,2 lettres avec le laser, soit une différence de 10,5 lettres (IC_{95%} = [7,1 ; 14,0], p < 0,0001).
- diminution moyenne ajustée de l'épaisseur centrale de la rétine à la semaine 24 : -247,5 μm *versus* -98,9 μm , soit une différence de -148,6 μm (IC_{95%} = [-179,8 ; -117,4], p < 0,0001).

Aucune différence significative n'a été observée sur le score de qualité de vie NEI VFQ-25 à la semaine 24.

L'aflibercept n'a été comparé ni au ranibizumab (LUCENTIS), ni à la dexaméthasone en injection intravitréenne (OZURDEX) bien qu'au moment de la mise en route de l'étude VIBRANT (10/04/2012), ces spécialités avaient déjà obtenu une extension d'indication de leur AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR (27/07/2010 pour OZURDEX et

27/06/2011 pour LUCENTIS), et qu'OZURDEX avait obtenu son inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités (février 2011) et était commercialisé depuis novembre 2010. LUCENTIS a été inscrit sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans cette indication en juin 2012 mais était disponible sur le marché du fait de ses autres indications.

Les événements indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) jusqu'à la semaine 24 ont été des hémorragies conjonctivales (19,8 % dans le groupe aflibercept *versus* 4,3 % dans le groupe laser), des douleurs oculaires (4,4 % *versus* 5,4 %), principalement liés à l'injection. Le profil de tolérance est conforme à celui observé dans les autres indications de l'aflibercept. Du fait de l'activité anti-VEGF de l'aflibercept, il existe un risque d'événement indésirable systémique thromboembolique artériel. Aucun cas d'endophtalmie n'a été rapporté au cours de l'étude.

08.4 Programme d'études

Le PGR prévoit la réalisation de 4 études post-autorisation :

- Etude PASS (*Post-authorization safety study*) : étude observationnelle dont l'objectif est d'évaluer le profil de tolérance d'EYLEA ;
- 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-authorization efficacy study*) dans la DMLA : étude post-autorisation randomisée ayant pour objectif principal de comparer le schéma d'administration standard d'une injection toutes les 8 semaines avec 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 : Etude d'efficacité post-autorisation interventionnelle 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 un schéma d'administration permettant d'espacer les intervalles entre deux injections en fonction des résultats visuels et anatomiques (*Treat and Extend*) (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

Comme OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone) et LUCENTIS (ranibizumab en injection intravitréenne), EYLEA est un traitement de première intention de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne. En l'absence de données de comparaison directe entre EYLEA, LUCENTIS et OZURDEX, le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections mensuelles dans le cas d'EYLEA et LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

Il n'y a pas de donnée ayant évalué l'intérêt d'utiliser un deuxième anti-VEGF en cas d'échec de d'un premier anti-VEGF.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF et au cours du suivi. En effet, une évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est donc recommandé de la surveiller. La réalisation d'une OCT est également recommandée pour le diagnostic et le suivi du traitement.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'occlusion de branche veineuse de la rétine (OBVR) est une affection oculaire atteignant la rétine et, en son centre, la macula responsable de la vision des détails. Elle entraîne un retard circulatoire, des infiltrations et un œdème de la macula responsable d'une baisse de l'acuité visuelle.

Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétinienne : on en distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

De par leur faible nombre, le poids des occlusions veineuses rétiniennes sur la santé publique est faible.

La réduction de la déficience visuelle constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).

Au vu des données disponibles à court terme, un impact modéré de la spécialité EYLEA est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement.

En l'absence de donnée disponible ou pertinente, l'impact d'EYLEA sur la qualité de vie et l'organisation des soins n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique est discutable, du fait notamment d'incertitudes les modalités de prise en charge (pas de patients français dans l'étude, réalisation recommandée d'une angiographie avant traitement), sur le nombre d'injections optimal et sur les critères de retraitement.

La spécialité EYLEA, pourrait apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, tout comme LUCENTIS et OZURDEX. Toutefois, aucune donnée ne permet de mettre en évidence un impact supplémentaire d'EYLEA en termes de morbidité par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact d'EYLEA sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, est important dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR).

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 l'indication « traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 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 d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne.

010.3 Population cible

La population cible d'EYLEA dans l'extension d'indication est définie par les patients ayant une baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR.

D'après les données de la « Beaver Dam Eye Study^{5,6} », l'incidence annuelle de l'OBVR est estimée à 0,12 % dans une population âgée de 43 ans à 84 ans. En rapportant ces chiffres à la population française de 43 ans et plus, on estime à 35 000 le nombre de patients atteints d'OBVR chaque année.

Dans cette étude, 17 cas incidents d'œdèmes maculaires ont été identifiés sur les 61 cas d'OBVR (28 %). Sur la base de ces données, on estime ainsi à environ 14.000 le nombre annuel de patients qui développent un œdème maculaire suite à une occlusion veineuse rétinienne. Cependant, ces données ne permettent pas d'estimer le nombre de patients pour lesquels un traitement par EYLEA sera justifié (possibilité de régression spontanée de l'œdème maculaire ou d'évolution vers une forme ischémique ne pouvant être traitée, critère d'acuité visuelle à prendre en compte).

⁵ Klein R., Klein BEK., Moss SE., Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion – the Beaver Dam Eye Study. Tr Am Ophth Soc 2000; 898:133-43

⁶ Klein R, Moss SE., Meuer S. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2005; 123:807-14

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