

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

EYLEA (aflibercept), anti-VEGF

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la baisse d'acuité visuelle secondaire une occlusion de branche veineuse rétinienne.

L'essentiel

- ▶ EYLEA a désormais l'AMM dans le traitement de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR).
- ▶ Son efficacité a été démontrée par rapport à la photocoagulation au laser mais il n'a pas été comparé à LUCENTIS ni à OZURDEX.
- ▶ Comme LUCENTIS, c'est un traitement de première intention qui apporte un progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR.

Indications préexistantes

- EYLEA avait déjà l'AMM chez l'adulte dans le traitement de :
 - la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
 - la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)
 - la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Dans le traitement de la baisse visuelle due à une OBVR, la photocoagulation maculaire peut être utilisée dans les formes datant de plus de 3 mois. Les autres traitements de première intention sont OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone) et LUCENTIS (ranibizumab en injection intravitréenne). Tous les patients ne répondent pas à ces traitements ou leur réponse est parfois insuffisante.
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 sous traitement de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible, il est donc recommandé de la surveiller. La réalisation d'une tomographie par cohérence optique (OCT) est également recommandée pour le diagnostic et le suivi du traitement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
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'OBVR. En l'absence 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, il faut prendre en compte pour l'instauration de l'un de ces traitements :
 - 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.Il n'y a pas de donnée ayant évalué l'intérêt d'utiliser un deuxième anti-VEGF en cas d'échec d'un premier anti-VEGF.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance de l'aflibercept dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OBVR 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 devaient être naïfs 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. 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 de nouveau traités 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 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 % ($p = 0,0003$).
L'aflibercept a été supérieur 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 ($p < 0,0001$).
 - 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 ($p < 0,0001$).Aucune différence significative n'a été observée sur le score de qualité de vie NEI VFQ-25 à la semaine 24.
- 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.
- L'aflibercept n'a été comparé, ni au ranibizumab (LUCENTIS), ni à la dexaméthasone en injection intravitréenne (OZURDEX).

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
- Médicament d'exception.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par EYLEA est important
- Comme LUCENTIS, EYLEA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 6 janvier 2016 (CT-14682) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »