

## **COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis  
6 avril 2016**

### **dexaméthasone**

#### **OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur**

Boîte de 1 sachet avec applicateur (CIP : 34009 494 071 1 8)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE S.A.S.

Code ATC	<b>S01BA01 (corticoïde intravitréen)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).</p> <p>OZURDEX est indiqué dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.</p> <p>OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophakes, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. »</p>

## **01** INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>27/07/2010 (procédure centralisée) : AMM initiale dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR)</p> <p>16/06/2011 : extension d'indication au traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.</p> <p>29/08/2014 : extension d'indication au traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophakes, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament réservé aux spécialistes en ophtalmologie</p> <p>Médicament d'exception</p>
Classification ATC	<p>S Organes sensoriels</p> <p>S01 Médicaments ophthalmologiques</p> <p>S01B Anti-inflammatoires</p> <p>S01BA Corticoïdes non associés</p> <p>S01BA01 Dexaméthasone</p>

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/02/2011 (JO du 04/02/2011).

Dans ses avis d'inscription et d'extension d'indication des 17/11/2010, 10/09/2012 et 29/04/2015, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) par OZURDEX était :

- important dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR)
  - important dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.
  - modéré dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte, lorsque la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients pseudophakes ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. Il est insuffisant dans les autres cas.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).

OZURDEX est indiqué dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.

OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophakes, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. »

## 04 POSOLOGIE

---

Cf RCP.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

#### 5.1.1 OBVR et OVCR

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge
<b>Autre classe pharmacothérapeutique : anti-VEGF intravitrénien</b>					
<b>LUCENTIS</b> ranibizumab  Novartis Pharma	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
<b>EYLEA</b> Afiblercept  Bayer Santé	Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une OBVR ou OVCR	11/06/2014  06/01/2016	OVCR : Important  OBVR : important	EYLEA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à LUCENTIS, chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).  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.	OUI

#### 5.1.2 Uvéites non infectieuses

OZURDEX n'a pas de comparateur ayant une AMM dans le traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil consécutive à une uvéite non infectieuse.

#### 5.1.3 OMD

Aucun médicament ayant une AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD n'a d'indication strictement superposable à celle d'OZURDEX. Chez les patients pseudophaques, la photocoagulation au laser, LUCENTIS et EYLEA sont des comparateurs cliniquement pertinents. Chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, ILUVIEN est le comparateur cliniquement pertinent en cas d'œdème maculaire chronique uniquement.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication dans l'OMD	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Corticoïde en implant intravitréen</b>					
<b>ILUVIEN</b> Acétonide de fluocinolone  Novex Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante	26/06/ 2013	Modéré	ILUVIEN apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <u>ASMR IV</u> ) dans la stratégie thérapeutique de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chronique chez des patients adultes lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab).	Non
<b>Anti-VEGF en injection intravitréenne</b>					
<b>LUCENTIS</b> Ranibizumab  Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.	22/06/ 2011	<b>Important</b> chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.  <b>Insuffisant</b> dans les autres cas.	Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <u>ASMR IV</u> ) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui
<b>EYLEA</b> Aflibercept  Bayer Santé	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique	18/03/ 2015	<b>Important</b> dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.  <b>insuffisant</b> dans les autres cas.	Comme LUCENTIS, EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apportent une amélioration du service médical rendu mineure ( <u>ASMR IV</u> ) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui

## 05.2 Autres technologies de santé

Dans le traitement de la baisse visuelle secondaire à un œdème maculaire diabétique et dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine : photocoagulation au laser.

### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

## 06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	17 novembre 2010 : demande d'inscription
Indication	<b>Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).</b>
SMR (libellé)	<p>► L'occlusion veineuse rétinienne 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 acuité visuelle.</p> <p>Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétinienne : on distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.</p> <p>► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.</p> <p>► <u>Intérêt de santé publique :</u></p> <p>Le fardeau de santé publique représenté par les occlusions veineuses rétiennes est faible.</p> <p>La réduction de la déficience visuelle constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).</p> <p>Au vu des données disponibles, à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX 700 µg est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement. A moyen et long termes, OZURDEX 700 µg ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.</p> <p>La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection).</p> <p>Cependant, en l'absence d'autres alternatives ayant l'AMM dans cette indication, la spécialité OZURDEX 700 µg pourrait toutefois être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.</p> <p>En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité OZURDEX 700 µg. Cet intérêt est faible.</p> <p>► L'efficacité de la dexaméthasone en implant intra-vitrénien est modeste et limitée dans le temps. Sa tolérance semble meilleure que celle des injections intra-vitrénées répétées de triamcinolone utilisée hors AMM, notamment en ce qui concerne le risque d'endophthalme. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.</p> <p>► Cette spécialité est un traitement de première intention.</p> <p>► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée.</p> <p>Le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intra-vitrénien avec applicateur est important.</p>
ASMR (libellé)	OZURDEX 700 µg, implant intra-vitrénien 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.
Demande d'étude	<p>La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg, sur les points suivants (voir justificatif en annexe) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans OZURDEX 700 µg</li><li>- les caractéristiques des médecins (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...)</li><li>- les modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement)</li><li>- les effets indésirables des patients traités par OZURDEX 700 µg avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,</li><li>- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.</li></ul> <p>La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence.</p> <p>Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg.</p> <p>Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p>

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	19 septembre 2012 : extension d'indication
<b>Indication</b>	<b>TraITEMENT DES ADULTES PRÉSENTANT UNE INFLAMMATION DU SEGMENT POSTÉRIEUR DE L'ŒIL DE TYPE UVÉITE NON-INFECTIONNÉE.</b>
<b>SMR (libellé)</b>	<p>► L'inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite non infectieuse et ses complications (œdème maculaire cystoïde, cataracte, glaucome, décollement de la rétine) se caractérisent par des symptômes douloureux et une baisse d'acuité visuelle, qui peut être brutale et sévère pouvant aller jusqu'à la cécité, entraînant un handicap fonctionnel et une dégradation marquée de la qualité de vie.</p> <p>► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.</p> <p>► <u>Intérêt de santé publique :</u></p> <p>Le fardeau de santé publique représenté par les inflammations du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse est faible.</p> <p>En l'absence d'autres alternatives ayant l'AMM dans cette indication et au vu des données disponibles à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle. A moyen et long termes, OZURDEX ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.</p> <p>La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection notamment).</p> <p>la spécialité OZURDEX apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique.</p> <p>Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.</p> <p>► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.</p> <p>► Cette spécialité est un traitement de première intention.</p> <p>► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.</p> <p>Le service médical rendu par OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitrénien avec applicateur, est <u>important</u> dans cette indication.</p>
<b>ASMR (libellé)</b>	OZURDEX 700 µg, implant intravitrénien avec applicateur, apporte une amélioration du service médical rendu modérée ( <b>ASMR III</b> ) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.
<b>Etudes demandées</b>	<p>La Commission demande que les patients traités par OZURDEX dans cette nouvelle indication soient inclus dans l'étude post-inscription demandée en 2011 dans l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR) et devant apporter les informations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- caractéristiques des patients traités par OZURDEX</li> <li>- les caractéristiques des médecins prescripteurs (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...)</li> <li>- modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement)</li> <li>- effets indésirables des patients traités par OZURDEX avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,</li> <li>- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.</li> </ul>
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	29 avril 2015 : extension d'indication
<b>Indication</b>	<b>TraITEMENT DES PATIENTS ADULTES PRÉSENTANT UNE BAISSE D'ACUITÉ VISUELLE DUE À UN ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE (OMD) CHEZ DES PATIENTS PSEUDOPHAQUES, OU CONSIDÉRÉS COMME INSUFFISAMMENT RÉPONSEURS À UN TRAITEMENT NON CORTICOÏDE OU POUR LESQUELS UN TRAITEMENT NON CORTICOÏDE NE CONVIENT PAS.</b>
<b>SMR (libellé)</b>	<p>► L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.</p> <p>► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif.</p> <p>► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.</p> <p>► OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisé, dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients pseudophaques en cas de œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,</li> <li>- patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde,</li> <li>- patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.</li> </ul> <p>► Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients pseudophaques.</p>

► **Intérêt de santé publique :**

La rétinopathie diabétique est une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés<sup>1,2</sup>. L'OMD est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire<sup>3</sup>. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

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

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

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

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

- des nombreux biais méthodologiques des études et l'absence de concordance entre les résultats des deux études versus injections simulées ;
- des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès 4<sup>ème</sup> mois après l'injection) ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé.
- des effets indésirables fréquents (cataracte, hypertension oculaire, hémorragie conjonctivale)

Un impact supplémentaire d'OZURDEX sur l'organisation des soins pourrait être attendu par rapport à LUCENTIS en termes de réduction du nombre d'injections et de visites de suivi, toutefois, l'augmentation de la pression intraoculaire observée fréquemment sous OZURDEX nécessite une surveillance régulière.

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte est modéré lorsque la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophakes,
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

Il est insuffisant dans les autres cas.

<sup>1</sup> Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

<sup>2</sup> Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

<sup>3</sup> Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 : 431-8.

<b>ASMR (libellé)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à LUCENTIS chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique.</li> <li>- OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de réponse insuffisante à un traitement non corticoïde.</li> <li>- OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.</li> </ul>
<b>Etudes demandées</b>	<p>La Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires sur l'utilisation d'OZURDEX en pratique réelle dans un délai de 2 ans portant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les conditions de mises sous traitement (caractéristiques des patients, contrôle du taux d'HB1Ac, contrôle de la pression artérielle, traitements antérieurs, échec aux traitements antérieurs) ;</li> <li>- les conditions d'utilisation de la spécialité (fréquence des injections, visites de suivi, critères de retraitement et d'arrêt de traitement) ;</li> <li>- l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme dans la population globale des patients traités par OZURDEX et en fonction des sous-groupes définis par l'AMM (patients pseudophaques, patients en échec d'un traitement non corticoïde, patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas).</li> </ul>

## **07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

### **07.1 Efficacité**

Le laboratoire a fourni des données cliniques issues de la littérature :

#### **OBVR et OVCR :**

- une étude observationnelle prospective ayant pour objectif la comparaison de l'association bevacizumab + dexaméthasone en implant intravitrénien à la dexaméthasone en monothérapie<sup>4</sup>
- 5 études observationnelles rétrospectives<sup>5,6,7,8,9</sup> issues de la revue de la littérature parmi lesquelles, seule l'étude Pommier (2012)<sup>5</sup> a été réalisée en France, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'implant de dexaméthasone : Chez 220 patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OVCR ou une OBVR (de moins de 3 mois pour 52,2 % des patients, de 3 à 6 mois pour 13,7 % et de plus de 3 mois pour 34,1 % des patients), un gain de MAVC d'au moins 15 lettres a été obtenu chez 50,8 % des patients à 3 mois et 33,9 % des patients à 6 mois ;
- une analyse *post-hoc* des études cliniques randomisées GENEVA de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'effet de la durée de l'œdème maculaire sur les résultats cliniques obtenus après traitement par implant de dexaméthasone<sup>10</sup> : cette analyse a montré que la durée de l'œdème maculaire est associée à un risque significativement plus faible d'obtenir des améliorations significatives de l'acuité visuelle 6 ou 12 mois après le traitement, ce qui suggère qu'un traitement précoce de l'OVCR, en particulier pour l'OBVR, peut être associé à de meilleurs résultats cliniques.

#### **Uvéites non infectieuses :**

- une étude observationnelle prospective réalisée en Allemagne dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX après 24 semaines<sup>11</sup> chez 84 patients ;
- une étude observationnelle rétrospective réalisée au Royaume-Uni et en Espagne dont l'objectif était d'évaluer les résultats cliniques et les modes de traitement d'un implant intravitrénien de dexamethasone dans un cadre clinique ainsi que les complications et le nombre de réinjections intravitrénennes<sup>12</sup> chez 63 patients ;
- une étude observationnelle rétrospective réalisée au Royaume-Uni dont l'objectif était de décrire les résultats à long-terme dans l'utilisation répétée d'implants dedexaméthasone<sup>13</sup> chez 38 patients.

#### **OMD :**

- une étude prospective de phase II versus bevacizumab en simple aveugle<sup>14</sup> ;

<sup>4</sup> Mayer WJ, Remy M, Wolf A et al. Comparison of Intravitreal Bevacizumab Upload Followed by a Dexamethasone Implant versus Dexamethasone Implant Monotherapy for Retinal Vein Occlusion with Macular Edema. Ophtalmologica 2012; 228(2):110-6

<sup>5</sup> Pommier S et Meyer F. Résultats d'une Etude Multicentrique de l'Implant de Dexaméthasone dans l'œdème maculaire des Oblitérations veineuses rétinianes : étude RE.MI.DO. Réalités ophtalmologiques. 2012;195:Cahier 1.

<sup>6</sup> Capone A, Singer MA, Dodwell DDG et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). RETINA. 2014;34:342–351.

<sup>7</sup> Augustin IJ, Holz FG, Haritoglou C et al. Retrospective, Observational Study in Patients Receiving a Dexamethasone Intravitreal Implant 0,7 mg for Macular Oedema Secondary to Retinal Vein Occlusion. Ophtalmologica 2015;233:18-26 .

<sup>8</sup> Coscas G, Augustin A, Bandello F et al. Retreatment with OZURDEX for macular edema secondary to retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol 2014;24:1-9.

<sup>9</sup> Kim M, Lee DH, Byeon SH, Koh HJ et al. Comparison of intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for the treatment of macula oedema associated with branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol ; 2015;0:1–6.

<sup>10</sup> Yeh W-S, Haller JA, Lanzetta P et al. Effect of the Duration of Macular Edema on Clinical Outcomes in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant. Ophtalmology 2012;119:1190–1198

<sup>11</sup> Pleyer U, Klamann M, Laurent TJ et al. Fast and sucessful Managment of Intraocular inflammation with a single intravitreal Dexamethasone Implant. Ophtalmologica 2014;232:223-229.

<sup>12</sup> Zaranz-Ventura J, Carreno E, Johnsyan RL et al. Multicenter Study of Intravitreal Dexamethasone Implant in Noninfectious Uveitis: Indications, Outcomes, and Reinjection Frequency. Am J Ophthalmol. 2014;158:1136–1145.

<sup>13</sup> Tomkins-Netzer O, Taylor SR, Bar A et al. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis. Ophtalmology 2014;121:1649-54.

- une étude observationnelle prospective réalisée en Espagne dont l'objectif était de définir le temps moyen de première réapparition de l'œdème maculaire diabétique (OMD) après une première injection d'un implant intravitréen de dexaméthasone, réduisant le fardeau des visites mensuelles pendant un traitement en régime PRN<sup>15</sup> ;
- une étude observationnelle prospective réalisée en Espagne dont l'objectif était d'évaluer et comparer l'efficacité d'un implant de dexaméthasone chez les patients naïfs ou ayant un œdème maculaire réfractaire à d'autres traitements<sup>16</sup> chez 76 patients.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 29/04/2015.

## 07.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance couvrant la période du 27 juillet 2010 au 31 mars 2015.

Aucune modification du RCP concernant les rubriques « Effets indésirables » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ne sont intervenues depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 29 avril 2015.

Pour rappel, trois cas de cécité, associés à la migration de l'implant, entraînant un œdème de la cornée chez les patients ayant des antécédents de rupture de la capsule postérieure ont été rapportés. Ce point a été ajouté à la section « Contre-indications » du RCP.

Une revue des cas rapportant une migration du dispositif avec ou sans œdème de la cornée a été faite dans le PSUR 6 (28 janvier 2013 – 27 janvier 2014). Sur la base de cette analyse, le CCDS a été mis à jour afin d'inclure :

- dans la rubrique « contre-indications » : implant intraoculaire à fixation iridienne ou transsclérale,
- dans la section « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des informations supplémentaires sur le risque de migration de l'implant dans la chambre antérieure pouvant entraîner un œdème de la cornée qui peut évoluer jusqu'à nécessiter une greffe de la cornée.

La revue des cas d'intérêt a conduit à la modification de la rubrique « Effets indésirables » avec l'ajout des effets indésirables suivants : endoptalmie, complication lors de l'implantation, migration du dispositif, hypotonie oculaire et décollement de la rétine.

<sup>14</sup> Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ et al. The BEVORDEX Study. A Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Dexamethasone for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2014;1-9.

<sup>15</sup> Panozzo G, Gusson E, Panozzo G and Mura GD. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema: indications for a PRN regimen of treatment. Eur J Ophthalmol 2015; 25:347-51

<sup>16</sup> Escobar-Barranco JJ, Pina-Marin B and Fernandez-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. Ophtalmologica 2015;233:176-85

## 07.3 Données d'utilisation/de prescription

### 7.3.1 Etude LOUVRE 1 dans le traitement des occlusions veineuses rétiennes

Cette étude observationnelle prospective a été mise en place à la demande de la Commission de la transparence qui souhaitait disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg, sur les points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans OZURDEX 700 µg ;
- les caractéristiques des médecins (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...) ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par OZURDEX 700 µg avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.

<b>Référence</b>	<b>Etude LOUVRE 1 (en cours de publication)</b> Cette étude est enregistrée sous le numéro NCT01618266 dans la base de données clinicaltrials.gov
<b>Type de l'étude</b>	<b>Etude prospective, multicentrique, longitudinale proposée à un échantillon aléatoire représentatif d'ophtalmologistes exerçant en centre hospitalier, en clinique privée ou en cabinet privé et traitant des occlusions veineuses rétiennes (OVR) en France métropolitaine.</b>
<b>Date et durée de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Durée totale : 4 ans avec 2 ans de suivi</li><li>- Inclusion des patients : novembre 2011 à août 2012</li><li>- Dernier patient suivi : octobre 2014</li></ul>
<b>Objectif de l'étude</b>	<p><u>Principal :</u> Etudier l'évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) des patients 6 mois après un traitement par OZURDEX</p> <p><u>Secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Etudier l'évolution de la MAVC des patients à 6 semaines, 4 mois, 12, 18 et 24 mois après un traitement par OZURDEX</li><li>- Décrire les caractéristiques des patients pris en charge pour une OVR avec ou sans OZURDEX</li><li>- Décrire les médecins assurant cette prise en charge</li><li>- Décrire les modalités de prise en charge</li><li>- Décrire les Événements Indésirables (EIs) survenus chez les patients traités par OZURDEX pendant l'injection et au cours du suivi</li><li>- Décrire, au cours du suivi à 24 mois, l'évolution de la qualité de vie.</li></ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Patient atteint d'un œdème maculaire (OM) suite à une OVR</li><li>- Homme ou femme, âgé de 18 ans ou plus</li></ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	48 centres en France métropolitaine avec une répartition d'activité public/privé de 30/70 %.  Les visites de suivi (inspirées par la pratique courante), ont été les suivantes : J0, S6 ( $\pm$ 2 semaines), M4 ( $\pm$ 2 semaines), M6 ( $\pm$ 2 semaines), M12 ( $\pm$ 2 mois), M18 ( $\pm$ 2 mois) et M24 ( $\pm$ 2 mois).
<b>Produits étudiés</b>	OZURDEX, implant intravitrénien à libération prolongée dosé à 0,7 mg de dexaméthasone avec applicateur.
<b>Critère de jugement principal</b>	Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) des patients 6 mois après un traitement par OZURDEX 0,7 mg.

<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>1) Le pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins 15 lettres à 6 mois par rapport à l'inclusion a été estimé.</p> <p>2) La différence de la MAVC entre 6 mois et l'inclusion a été décrite et testée en fonction de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. ancienneté de l'œdème maculaire en utilisant les classes suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>i. <math>\leq 1</math> mois, 1-6 mois, <math>&gt; 6</math> mois</li> <li>ii. <math>&lt; 3</math> mois vs. <math>\geq 3</math> mois.</li> </ul> </li> <li>b. diagnostic (OBVR, OVCR)</li> <li>c. statut du patient naïf ou non (naïf de tout traitement, naïf d'OZURDEX, traité par OZURDEX)</li> <li>d. trajectoire thérapeutique au cours du suivi.</li> </ul> <p>3) Les différences de la MAVC entre les visites de suivi (S6, M4, M12, M18 et M24) et l'inclusion ont été décrites d'une part sur la population d'analyse et en fonction (M12 et M24) de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. ancienneté de l'œdème maculaire en utilisant les classes suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>i. <math>\leq 1</math> mois, 1-6 mois, <math>&gt; 6</math> mois</li> <li>ii. <math>&lt; 3</math> mois vs. <math>\geq 3</math> mois.</li> </ul> </li> <li>b. diagnostic (OBVR, OVCR)</li> <li>c. statut du patient naïf ou non (naïf de tout traitement, naïf d'OZURDEX, traité par OZURDEX)</li> <li>d. trajectoire thérapeutique au cours du suivi</li> <li>e. atteinte non ischémique</li> <li>f. statut du cristallin à l'inclusion</li> </ul> <p>4) Les pourcentages de patients ayant une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins 15 lettres par rapport à l'inclusion ont été décrits à S6, M4, M12, M18 et M24.</p> <p>5) Les comorbidités ont été décrites en fonction de l'ancienneté de l'œdème maculaire.</p> <p>6) L'impact sur la qualité de vie a été étudié à l'aide de l'évolution du score du National Eye Institute-Visual Fonction Questionnaire-25 (NEI-VFQ25) (différence du score entre les visites de suivi (à M4 et M24) et la visite à J0). Le score du NEI-VFQ25 a été étudié.</p> <p>7) Les modalités de prise en charge ont été décrites, notamment concernant les décisions de retraitement (nombre de retraitements avec OZURDEX et délais entre les retraitements).</p> <p>8) Les événements indésirables (EI) (codés en MedDRA et validés par un expert) ont été recueillis et décrits tout au long de l'étude.</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>A partir des résultats du rapport de l'étude clinique GENEVA (Haller <i>et al.</i> Am Acad Ophtalmol ; 2010), les hypothèses de calcul ont porté sur la différence moyenne de la MAVC entre M6 et J0. En se basant sur Différence moyenne de la MAVC de 6.8 (SD = 11,7) et une précision de 1.5 lettres, un nombre de perdus de vue estimé à environ 20 % (10 % par an) et 5 % de données inexploitables, un total d'environ <b>300 patients</b> traités OZURDEX devait être inclus pour avoir environ <b>230 dossiers exploitables à M24</b>.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Les données quantitatives ont été décrites par leur effectif, leur moyenne, leur écart type, leur médiane et leurs valeurs extrêmes. Les données qualitatives ont été décrites par leur effectif et leur pourcentage. Les intervalles de confiance bilatéraux à 95 % ont été fournis lorsque cela a été jugé pertinent.</p> <p><u>Analyse sur le critère principal et sur les principaux critères secondaires :</u> L'étude de la significativité de l'évolution de la MAVC à 6, 12 et à 24 mois a été également analysée comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A l'intérieur de chaque strate ainsi que sur la population totale par le test des signes et rangs de Wilcoxon ou le test de Student (si les conditions d'utilisation étaient respectées) ;</li> <li>- Entre les strates par le test de Wilcoxon ou le test de Student si les conditions d'utilisation étaient respectées).</li> </ul> <p>L'analyse du critère principal a tout d'abord été réalisée sur la totalité des patients inclus dont les données relatives à la MAVC étaient disponibles à J0 et à M6 sans remplacement des données manquantes, cette analyse étant la version de référence.</p> <p>Une analyse de sensibilité a été réalisée sur l'analyse du critère de jugement principal comme demandée par la HAS en remplaçant les données manquantes pour chaque visite d'une part par la valeur médiane (valeur médiane de l'échantillon), et d'autre part par la plus mauvaise valeur obtenue post injection.</p> <p>Par ailleurs, l'évolution de la MAVC a été estimée avec son intervalle de confiance à 95 % via la méthode des moindres carrés à 6, 12 mois et à 24 mois par un modèle ANCOVA soumis pour chacune de ces visites séparément. Le modèle utilisé était un modèle linéaire avec la strate comme effet fixe et la valeur de la MAVC à l'inclusion en covariable.</p> <p>La méthode du maximum de vraisemblance restreinte a été utilisée pour estimer les paramètres de (co)variance.</p>



## **Principaux résultats :**

### **► Population de médecins participants**

Parmi la liste exhaustive de 150 ophtalmologistes identifiés par IMS Health, un tirage au sort initial de 50 centres médecins a été réalisé en fonction des strates suivantes : 75 % privés et 25 % publics, et selon la taille du centre basée sur le nombre moyen d'OVRs pris en charge dans le centre (3 classes : « gros recruteur » (> 10 OVRs/mois), « moyen recruteur » (6-10 OVRs/mois) et « faible recruteur » ( $\leq 5$  OVRs/mois). Une liste complémentaire de 25 centres a également été tirée au sort afin d'atteindre l'objectif de 50 centres recrutés, pour pallier aux refus.

Au total, 76 centres ont été contactés pour participer à cette étude. Sur les 59 centres ayant accepté de prendre part à l'étude (77,6 %), 48 centres ont pré-inclus au moins un patient (81,4 %).

Les médecins inclus étaient âgés en moyenne de 43 ans, principalement des hommes (72,3 %) et exerçaient en cabinet privé dans 53,2 % des cas, en clinique privée dans 17,0 % des cas, en CHU pour 17,0 % d'entre eux et en centre hospitalier pour 10,6 % des cas. La grande majorité d'entre eux (85,1 %) ont reçu une formation dédiée à l'injection d'OZURDEX. Le nombre d'injections intravitréennes pratiquées était en moyenne de 762 par an. La durée d'activité en injection intravitréenne était en moyenne de 9 ans.

### **► Effectif des patients inclus**

Parmi les 520 patients qui ont été vus en consultation dans le cadre d'un OM faisant suite à une OVR, 376 patients traités par OZURDEX ont été inclus dans cette étude, cependant, seuls 375 patients ont composé la population d'analyse car un patient n'avait pas de mesure de sa MAVC à l'inclusion.

Les patients ont été suivis pendant 2 ans. Au cours du suivi, sur les 375 patients inclus dans l'étude, 97 patients ont arrêté prématurément de l'étude, soit 25,9 % de la population totale de l'étude :

- 43 patients (11,5 %) pour violation du protocole dont 41 pour suivi impossible, 1 pour participation à une autre étude et 1 pour arrêt d'étude à la demande du patient
- 23 patients (6,1 %) en « Échec » lié à un « Manque d'efficacité »
- 11 patients (2,9 %) « Satisfait du traitement »
- 9 patients (2,4 %) « Perdu de vue »
- 11 patients (2,9 %) « Autres » raisons :
  - o 8 (2,1 %) « Décès »
  - o 3 (0,8 %) « EI non lié ».

Un total d'environ 300 patients traités par OZURDEX devait être inclus pour avoir une puissance de 100 % et environ 230 dossiers exploitables à M24. L'objectif a été atteint puisque 278 patients ont été suivis jusqu'au terme de l'étude.

### **► Caractéristiques des patients**

Les patients de la population d'analyse sont âgés en moyenne de 70 ans (29-93 ans) et une majorité d'entre eux sont des hommes (54,9 %).

Le diagnostic lié à l'œil étudié est une OBVR pour 53,9 % des cas et une OVCR pour 46,1 % des cas. Le type d'atteinte est principalement de type non ischémique (56,2 %).

L'œdème maculaire est en moyenne présent depuis près d'1 an (10,8 mois) et le score ETDRS est en moyenne égal à 48 lettres.

Parmi les patients inclus dans l'étude :

- 38,9 % des cas n'ont jamais été traités pour leur OVR ;
- 39,9 % ont déjà été traités par OZURDEX ;
- 21,2 % ont déjà été traités par d'autres traitements pour leur OVR à l'exception d'OZURDEX.

A l'inclusion :

- 55,7 % des patients avaient une cataracte, opérée dans 27 % des cas et non opérée dans 28,9 % des cas ;
- 13,9 % des patients avaient un glaucome, 19,5 % une hypertension ;
- 4,3 % avaient subi une vitrectomie ;
- 1,3 % (5 patients) avaient une DMLA.

Les antécédents de traitements étaient :

- un traitement ophtalmologique général lié à l'OVR (notamment aspirine, hémodilution, VEINAMITOL) : 28,9 % des patients
- un traitement ophtalmologique local lié à l'OVR : 52,3 % des patients dont OZURDEX (39,6 %), laser maculaire (14,9 %), laser périphérique (14,9 %), triamcinolone en injection intravitréenne (13 %), AVASTIN (9 %), LUCENTIS (6,4 %).

Les patients non traités par OZURDEX avaient une PIO à l'inclusion plus importante que celle des patients traités par OZURDEX (17 mmHg versus 14,6 et 14,7 mmHg), une atteinte ischémique plus fréquente (19,7 % des patients non traités versus 8,5 % des patients traités par OZURDEX et un OM plus ancien (17 mois en moyenne versus 11 mois).

#### ► Comparaison des caractéristiques des patients entre patients pré-inclus (n = 470 atteints d'OVR) traités par OZURDEX (n = 392) ou non traités par OZURDEX (n = 78)

Des différences ont été observées entre les caractéristiques des patients pré-inclus traités par OZURDEX ou non traités par OZURDEX sur :

- le type d'atteinte : plus d'ischémie chez les non traités par OZURDEX (19,7 % versus 8,5 %) ;
- la naïveté vis-à-vis du traitement : antécédents de traitement par OZURDEX plus fréquents chez les patients traités par OZURDEX à la pré-inclusion (39,2 % versus 29,5 %) ;
- l'épaisseur de la rétine plus importante chez les patients traités par OZURDEX (514 µm versus 413 µm) ;
- la pression intraoculaire (PIO) plus importante chez les patients non traités par OZURDEX (ce qui peut s'expliquer par les précautions d'emploi chez les patients traités par OZURDEX concernant la PIO).

#### ► Conditions de réalisation de l'acte

L'injection d'OZURDEX a été associée à :

- une antibiothérapie locale en pré-injection (70,9 %) et/ou en post-injection (98,9 %) ;
- l'administration d'un antibiotique à la fin de l'injection (58,1 %)
- la prescription d'une antibiothérapie de plusieurs jours (97,6 %).

Dans 100 % des cas, la povidone a été utilisée comme technique d'asepsie.

L'injection a été réalisée dans une salle dédiée à l'injection (59,2 %) ou dans un bloc (40,8 %).

Des événements indésirables sont survenus au cours de l'injection dans 1,3 % des cas.

#### ► Nombre d'injections d'OZURDEX

Le nombre d'injections d'OZURDEX reçues au cours du suivi à 24 mois a été de 964 pour les 375 patients analysés, soit en moyenne 2,57 injections par patient à 24 mois de suivi. La fourchette a été de 1 à 7 traitements : 29,3 % des patients ont reçu 2 traitements, 18,8 % 3 traitements, 13,7 % 4 traitements, 12,1 % 5 traitements, 5,1 % 6 traitements et 1,0 % 7 traitements.

#### ► Retraitements au cours de la période de suivi

Parmi les 375 patients analysés à 24 mois, 61 patients (16,3 %) ont reçu une seule injection d'OZURDEX et n'ont jamais été retraités, ni par OZURDEX, ni par un autre traitement compte tenu de la MAVC ≥ 15 lettres atteinte (ces patients sont en succès thérapeutique).

Parmi les 314 patients restants :

- 106 (28,3 %) ont été retraités uniquement par OZURDEX et ont reçu en moyenne 2,37 injections (entre 1 et 6 injections maximum) au cours du suivi à 24 mois.
- 208 (55,5 %) ont été retraités dont :
  - o 145 (38,7 %) retraités par OZURDEX avec en moyenne 2,33 injections (entre 1 et 6 injections maximum), puis ont été mis sous un autre traitement :
    - 93 (64,1 %) patients ont reçu des anti-VEGF (LUCENTIS : 83 patients ; AVASTIN : 7 patients et EYLEA : 3 patients),
    - 89 patients ont été également traités par laser
    - 8 patients par des traitements généraux liés à l'OVR.

Le changement thérapeutique vers d'autres traitements est intervenu en moyenne 10 mois après la première injection d'OZURDEX.

- o 63 (16,8 %) qui ont reçu d'autres traitements liés à l'OVR après la 1<sup>ère</sup> injection d'OZURDEX :
  - 47 patients (74,6 %) ont reçu un anti-VEGF (LUCENTIS : 39 patients, AVASTIN : 6 patients et EYLEA : 2 patients),
  - 31 patients ont été également traités par laser et
  - 10 patients par des traitements généraux liés à l'OVR.

Le changement thérapeutique vers d'autres traitements est intervenu en moyenne à 5,5 mois après la première injection d'OZURDEX.

#### ► Critère de jugement principal : évolution de la MAVC à 6 mois après traitement par OZURDEX

Dans la population d'analyse (n = 375), sans imputation des données manquantes (analyse principale), la MAVC a varié de 47,56 ( $\pm$  21,21) lettres à l'inclusion à 54,24 ( $\pm$  23,32) à 6 mois, soit une différence de 5,1 lettres ( $p < 0,001$ ).

La variation statistiquement significative de MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion a été confirmée par les deux analyses de sensibilité en fonction de la méthode d'imputation :

- pour l'imputation par la valeur médiane : + 6,8 lettres  $\pm$  20,52 ( $p < 0,001$ )
- pour l'imputation par la valeur minimale : + 4,3  $\pm$  19,43 ( $p < 0,001$ )

Toutefois, le seuil de variation minimal cliniquement pertinent n'a pas été atteint dans l'analyse avec imputation par la valeur minimale.

Pour rappel, dans les deux études GENEVA de phase III, l'amélioration de la MAVC à 6 mois après une injection d'OZURDEX était de 4,6 lettres et de 5,5 lettres.

#### ► Autres analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal

Des analyses de sensibilité ont également été faites en fonction du diagnostic, de l'ancienneté de l'œdème maculaire, de la trajectoire thérapeutique et du statut du cristallin.

Une amélioration de la MAVC à 6 mois statistiquement significative a été observée quels que soient le diagnostic du patient, les antécédents de traitements, l'ancienneté de l'œdème maculaire et la trajectoire thérapeutique.

Toutefois, les résultats montrent que l'importance de cette amélioration est variable en fonction de certains sous-groupes.

Ainsi, les patients dont l'ancienneté de leur œdème maculaire était < 3 mois ont eu une amélioration plus importante que ceux dont l'ancienneté était  $\geq$  3 mois et les patients naïfs de tout traitement ou naïfs d'OZURDEX ont eu une amélioration de la MAVC plus importante que ceux déjà traités par OZURDEX. Il est à noter que les patients avec un œdème maculaire récent ou non traité par OZURDEX ou tout autre traitement avaient une MAVC à l'inclusion plus faible que les patients ayant un œdème maculaire ancien ou déjà traité. Par conséquent, il semble que les traitements antérieurs ont déjà permis une amélioration de la MAVC et que la marge d'amélioration d'un nouveau traitement se trouve alors réduite.

Les patients pseudophaques et les patients phaques sans cataracte ont obtenu un gain de MAVC statistiquement significatif, plus important que celui des patients phaques avec cataracte (amélioration

non significative). Par conséquent, il apparaît que les effets bénéfiques d'un traitement par OZURDEX ne peuvent être profitables au patient en présence d'une cataracte.

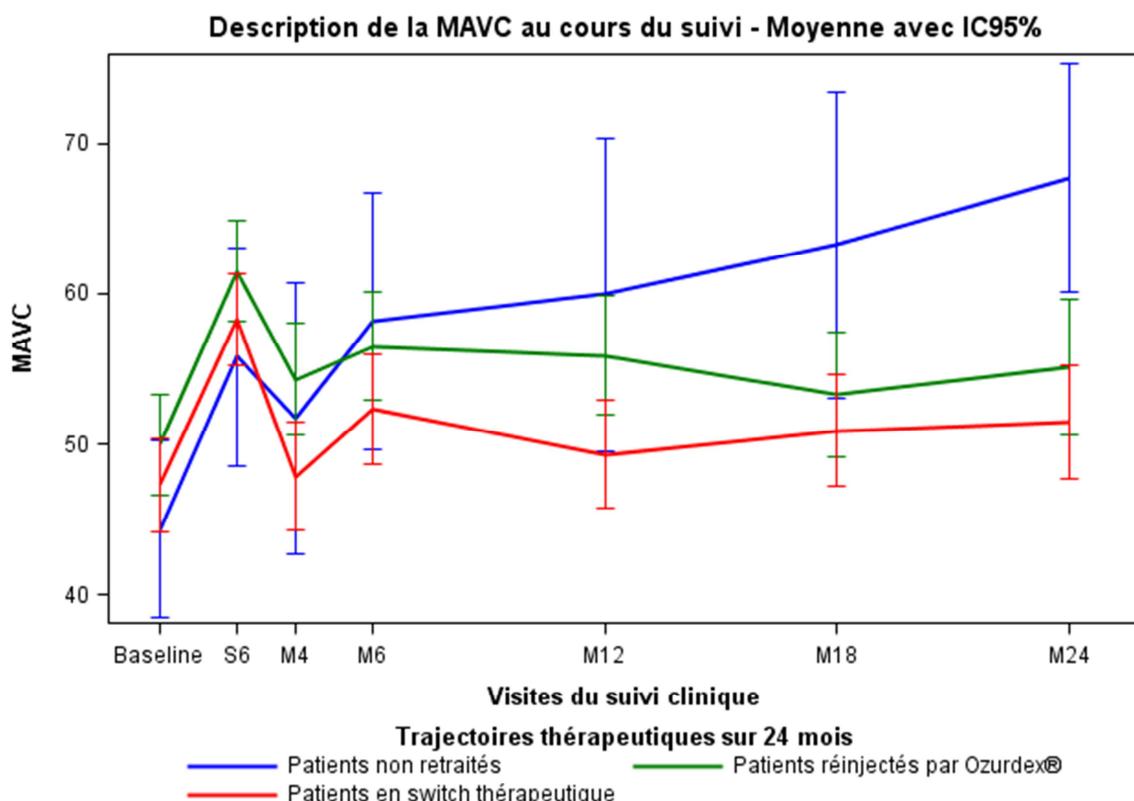
#### ► Pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC $\geq 15$ lettres

Dans la population d'analyse, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres a été de 31,3 % au 6<sup>ème</sup> mois et de 38,7 % au 24<sup>ème</sup> mois.

#### ► Evolution de la MAVC au cours des 24 mois de suivi

La description de la MAVC a été réalisée sur l'ensemble des patients de la population d'analyse et en fonction des sous-populations de patients qui ont reçu une unique injection d'OZURDEX, ceux qui ont été retraités par OZURDEX et ceux qui ont changé de traitement (« switch thérapeutique » ; voir Figure 1).

Figure 1 : Evolution de la MAVC au cours des 24 mois de suivi dans les 3 sous-groupes étudiés



Au cours du suivi, il est observé une amélioration constante de la MAVC dans l'ensemble de la population d'analyse : passant de 48 lettres à l'inclusion à 54 lettres à 6 mois et 24 mois, avec un pic d'efficacité à 6 semaines de 58,9 lettres.

Cependant, ce sont les patients qui ont reçu une seule injection d'OZURDEX qui ont eu l'amélioration de la MAVC la plus importante : de 44 lettres à l'inclusion à 58 lettres à 6 mois et 68 lettres à 24 mois. Ces derniers étaient à l'inclusion dans 56,7 % des cas des patients naïfs de tout traitement, 25,0 % des cas des patients déjà traités par OZURDEX et dans 18,3 % des cas des patients naïfs d'OZURDEX.

Les patients qui ont été retraités uniquement par OZURDEX ont maintenu leur MAVC entre 6 et 24 mois : 56,5 lettres à 6 mois et 55 lettres à 24 mois. Versus 50 lettres à l'inclusion.

De même, chez les patients qui étaient en switch thérapeutique (à  $8,67 \pm 6,42$  mois en moyenne), l'amélioration de la MAVC n'a pas progressé entre 6 et 24 mois : 52 lettres à 6 mois et 51,5 lettres à 24 mois versus 47 lettres à la l'inclusion.

## ► Analyse du changement moyen de l'épaisseur rétinienne (OCT) par rapport à l'inclusion

Dans la population d'analyse, il a été observé une réduction de l'épaisseur rétinienne au cours du suivi avec un pic notamment à la 6<sup>ème</sup> semaine (-231 microns) par rapport à J0. L'épaisseur rétinienne a diminué de 554 microns à J0 à 366 microns au 6<sup>ème</sup> mois (-34 %) et cette dernière est restée stable à 376 microns jusqu'à 24 mois (-32 %).

## ► Qualité de vie

Le score total de qualité de vie NEI-VFQ25 dans l'ensemble de la population d'analyse (n = 375) a varié de 75,94 ( $\pm$  16,91) à l'inclusion à 78,65 ( $\pm$  16,37) au 24<sup>ème</sup> mois, soit une différence de 2,20 ( $p < 0,001$ ).

Aucune différence significative sur le score total NEI-VFQ25 entre l'inclusion et le 24<sup>ème</sup> mois n'a été observée dans les sous-groupes « patients non retraités suite à une injection d'OZURDEX », « patients retraités par OZURDEX » et « patients ayant changé de traitement ».

## ► Tolérance

Parmi les 375 patients de la population d'analyse, 69,6 % ont déclaré au moins un événement indésirable (EI) au cours des 24 mois de suivi, 64,8 % au moins un EI ophtalmologique, 43,8 % au moins un EI lié au traitement et 21,9 % ont eu un EI grave.

Parmi les patients ayant déclaré au moins un EI (261), 60,5 % d'entre eux sont des patients qui ont changé de thérapeutique au cours du suivi, dans une moindre mesure, il s'agit de patients réinjectés par OZURDEX (28,3 %) et des patients qui ont reçu une seule injection d'OZURDEX et non retraités suite au gain important de leur MAVC obtenu au cours du suivi (11,1 %).

L'intensité était légère ou modérée pour 88,7 % des EI déclarés.

Parmi les 399 EI ophtalmologiques (88,3 % des EI totaux), seuls 38 (8,4 % des EI totaux) ont été considérés comme sévères.

Parmi les 107 EI graves (23,7 % des EI totaux), 37 (8,8 % des EI totaux) ont été considérés comme liés au traitement.

Les EI les plus fréquents ont été une cataracte ou une hypertonie oculaire. Aucune endophthalmie n'a été déclarée au cours du suivi.

Les EI liés au traitement ont été pour :

- 26,5 %, une augmentation de la PIO, l'intensité était légère dans la majorité des cas (61,3 %) ;
- 15,3 %, de cataractes, l'intensité était légère dans la plus de la moitié des cas (55 %) ;
- 2,9 %, de cataractes sous-scapulaires, l'intensité était légère dans la majorité des cas (61,5 %). Seules 7 hypertonies intraoculaires, 2 cataractes et 1 cataracte sous-scapulaire ont été considérées comme sévères.

### 7.3.2 Suivi annuel des prescriptions d'OZURDEX

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) suite au remboursement d'OZURDEX a demandé à Allergan France SAS de faire un suivi annuel des prescriptions d'OZURDEX dans ses différentes indications (OVR et traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil consécutive à une uvéite non infectieuse).

Les résultats de cette enquête menée par CEGEDIM/IMS, depuis 2012, montrent que :

- Le nombre de prescriptions d'OZURDEX par an par 32 ophtalmologistes interrogés a été en moyenne de 591 pour les OVR et 246 pour les uvéites non infectieuses du segment postérieur. Ces ophtalmologistes pratiquaient en moyenne 895 IVT d'OZURDEX dans l'OVR et 348 IVT dans l'uvéite non infectieuse du segment postérieur soit 1,5 traitement annuel par patient. Le nombre d'yeux traités par patients était en général de 1 (1 pour l'OVR et 1,1 pour l'uvéite) en sachant que

- dans 99 % des cas l'atteinte était unilatérale dans l'OVR et 93 % des cas pour l'uvéite non infectieuse.
- La 1<sup>ère</sup> injection dans l'OVR intervenait en moyenne 8,3 mois suite au diagnostic et dans l'uvéite non infectieuse un an après le diagnostic établi. Le temps moyen entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> injection était de 5,2 mois dans l'OVR ou l'uvéite non infectieuse.
  - Les patients traités par OZURDEX dans l'OVR et l'uvéite non infectieuse étaient respectivement dans 49 % et 48 % des cas des hommes. Les patients atteints d'OVR étaient plus âgés que les patients atteints d'une uvéite non infectieuse (72 ans versus 69 ans). Les patients atteints d'une OVR souffraient dans 56 % des cas d'une OBVR et dans 44 % des cas d'une OVCR. La majorité de ces IVT se pratiquait dans le secteur privé libéral (57 % pour OVR et 54 % pour les uvéites non infectieuses).
  - Dans le traitement de l'OVR, OZURDEX était perçu comme très efficace dans 41 % des cas, efficace dans 48 % des cas, très bien toléré dans 28 % des cas, bien toléré dans 48 % des cas et moyennement toléré dans 21 % des cas.
  - Dans le traitement de l'uvéite, OZURDEX était perçu comme très efficace dans 41 % des cas, efficace dans 51 % des cas, très bien toléré dans 16 % des cas, bien toléré dans 62 % des cas et moyennement toléré dans 21 % des cas.

## 07.4 Résumé & discussion

### OBVR et OVCR :

Le laboratoire a fourni 6 études observationnelles issues de la littérature dont une étude française non comparative ayant montré un gain de MAVC d'au moins 15 lettres après 3 mois (50,8 % des patients) et 6 mois 33,9 %) et une analyse *post-hoc* des études pivots GENEVA ayant évalué l'effet de la durée de l'œdème maculaire lié à une OVR sur la réponse au traitement. Cette analyse a montré que la durée de l'œdème maculaire était associée à un risque significativement plus faible d'obtenir des améliorations significatives de l'acuité visuelle 6 ou 12 mois après le traitement, ce qui suggère qu'un traitement précoce de l'OVR, en particulier pour l'OBVR, peut être associé à de meilleurs résultats cliniques.

Par ailleurs le laboratoire a présenté les résultats de l'étude observationnelle LOUVRE 1 réalisée à la demande de la Commission de la transparence. Cette étude avait pour objectif de décrire les caractéristiques des patients atteints d'occlusions veineuses rétinienennes (OVR) traités par OZURDEX ainsi que les modalités de prise en charge de ces patients, l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie et la tolérance d'OZURDEX avec un suivi de 2 ans.

Cette étude a inclus 48 centres participants, ayant inclus 376 patients dont 375 ont été analysés (1 patient exclu sans mesure de MAVC à l'inclusion).

La répartition du type d'occlusion veineuse rétinienne était à peu près équilibrée avec 54 % d'OBVR et 46 % d'OVCR. Cinquante six pour cent (56 %) des patients avaient une forme oedémateuse et 35 % une forme mixte (oedémause et ischémique). Il est à noter que la contre-indication d'OZURDEX dans les formes ischémiques n'a pas été bien respectée car près de 9 % des OVR avaient une forme ischémique.

A l'inclusion, 56 % des patients avaient une cataracte, opérée dans 27 % des cas, et 33 % un glaucome ou une hypertension intraoculaire.

La majorité des patients avaient des antécédents de traitements (61 %), principalement par OZURDEX (40 %) et laser (30 %).

Cette étude montre que les injections sont réalisées dans de bonnes conditions en termes de formation du médecin (85 % ont été formés à l'injection intravitréenne), d'expérience des injections intravitréennes (762 injections/an, 9 ans d'expérience en moyenne), de condition d'asepsie et d'administration d'un antibiotique local en pré- ou post-injection (98,9 %) et d'antibiothérapie générale (prescription d'une antibiothérapie sur plusieurs jours chez 97,6 % des patients). Aucun cas d'endophthalme n'a été rapporté au cours de l'étude.

Le RCP prévoit la possibilité d'une 2<sup>ème</sup> injection d'OZURDEX après 6 mois chez les patients qui ont une réponse au traitement suivie d'une baisse d'acuité visuelle et qui, selon l'avis du médecin pourraient bénéficier d'un nouveau traitement sans être exposé à un risque significatif. Le nombre moyen d'injections a été de 2,57 (entre 1 et 6 injections au maximum) par patient après 24 mois de suivi et 16 % (n = 61) des patients n'ont reçu qu'une seule injection et n'ont pas eu d'autres traitements. Dans ce sous-groupe de patients, il a été observé le maintien de l'efficacité du traitement jusqu'à la fin du suivi.

Pour le reste des patients (n = 314), 28,3 % ont été retraités par OZURDEX et 55,5 % ont changé de traitement après une période de 10 mois environ.

La MAVC moyenne a varié de 47,6 à 54,2 lettres à 6 mois (critère de jugement principal), soit une différence de 5,1 lettres, statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). Ce résultat a été confirmé par les deux analyses de sensibilité avec imputation par la valeur médiane (+6,8 lettres,  $p < 0,001$ ) et imputation par la valeur minimale (+4,3 lettres ( $p < 0,001$ ). Cette amélioration s'est maintenue au cours des 24 mois de suivi. Ces résultats confirment une efficacité modeste à la limite du seuil de pertinence clinique en termes de variation moyenne de la MAVC. Parmi les patients analysés, environ un tiers de patients ont eu une bonne réponse au traitement : 31,3 % ont eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres au 6<sup>ème</sup> mois et 38,7 % au 24<sup>ème</sup> mois. Toutefois, ce résultat doit être relativisé du fait de la méthodologie non comparative de l'étude.

Les analyses de sensibilité en sous-groupes suggèrent une efficacité comparable quel que soit le type d'OVR (OBVR ou OVCR), et que l'intérêt du traitement par OZURDEX chez les patients ayant un œdème maculaire ancien et/ou déjà traité par OZURDEX ou d'autres traitements est limité. Ce résultat corrobore celui issu de l'analyse *post-hoc* des études pivots GENEVA qui a montré que la durée de l'œdème maculaire était associé à un risque significativement plus faible d'obtenir des améliorations significatives de l'acuité visuelle 6 ou 12 mois après le traitement, en particulier pour l'OBVR.

Ces analyses de sensibilité suggèrent aussi un intérêt limité du traitement par OZURDEX chez les patients phakes avec cataracte (29 % des patients inclus avaient une cataracte non opérée).

Dans cette étude observationnelle sur 24 mois, la tolérance d'OZURDEX a été conforme au profil de tolérance connu de la molécule avec principalement la survenue d'élévations de la PIO (26,5 % des patients) dont l'intensité était légère dans la majorité des cas (61,3 % des cas), des cataractes (15,3 % des patients) dont l'intensité était légère dans 55 % des cas.

Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 17/11/2010, toutefois, elles montrent que la population atteinte d'un œdème maculaire lié à une occlusion veineuse rétinienne qui peut bénéficier le plus du traitement par OZURDEX doit être mieux définie et les contre-indications respectées.

#### **Uvéites non infectieuses :**

Le laboratoire a fourni 3 études observationnelles réalisées en Allemagne ou au Royaume-Uni sur de petits effectifs.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 19/12/2012.

#### **OMD :**

Le laboratoire a fourni 2 études observationnelles réalisées en Espagne et une étude clinique de phase II versus bevacizumab qui n'a pas d'AMM dans cette indication.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 29/04/2015.

## **08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

---

### **08.1 OBVR et OVCR**

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), le ranibizumab (LUCENTIS), l'aflibercept (EYLEA) et la déexaméthasone en implant intravitrénien (OZURDEX) sont les traitements de première intention.

Seules des données de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX sont disponibles dans les OVCR ; elles ne permettent pas de recommander un traitement par rapport à l'autre en raison de faiblesses méthodologiques (déviations majeures au protocole).

En l'absence de données démontrant la supériorité de l'un de ces médicaments par rapport aux autres, le choix entre EYLEA, LUCENTIS et OZURDEX doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels, du schéma de traitement et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections pluriannuelles 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 d'un premier anti-VEGF.

Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR, la photocoagulation au laser en grille peut être utilisée dans les formes datant de plus de 3 mois.

Des traitements chirurgicaux de l'œdème maculaire peuvent être mis en œuvre : vitrectomie, neurotomie radiale optique, anastomose veineuse choriorétinale, gainotomie adventielle artérioveineuse. Ces traitements n'ont pas été évalués dans le cadre d'une étude clinique.

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 ou d'OZURDEX 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.

### **08.2 Uvéites non infectieuses**

La prise en charge des uvéites du segment postérieur non infectieuses a pour objectif le traitement l'inflammation, d'une part, au niveau local pour éviter les complications de type œdème maculaire cystoïde responsable de cécité, et d'autre part, au niveau systémique en cas de maladie systémique ou auto-immune sous-jacente.

Le traitement local habituel des uvéites du segment postérieur non infectieuses fait habituellement appel aux corticoïdes topiques, péri-oculaires ou par injections intravitrénennes. Toutefois, ces traitements n'ont pas d'AMM dans cette indication.

En cas de maladie systémique diagnostiquée, des corticoïdes par voie systémiques et immunosuppresseurs peuvent être utilisés, le choix du traitement se faisant en fonction de la pathologie sous-jacente.

OZURDEX est le seul traitement local corticoïde ayant une AMM dans les uvéites du segment postérieur non infectieuses. Il s'agit d'un traitement de première intention.

## 08.3 OMD

Selon les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie, validées par la Fédération France Macula (FFM) et le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR), publiée en juin 2015 sur le site de la SFO<sup>17</sup>, la stratégie thérapeutique de l'OMD est la suivante :

**« Il est recommandé une optimisation de la prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle qui est un préalable à tout traitement de l'œdème maculaire diabétique.**

En cas de baisse d'acuité visuelle significative due à un OMD sévère (c'est à dire avec atteinte centrale) :

- Une vitrectomie peut être proposée en cas d'OMD tractionnel.
- S'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie pourra être proposée devant l'échec des traitements par injections intravitréennes.
- En l'absence de traction, un traitement par injections intravitréennes sera proposé de première intention. Seul ce traitement permettra d'obtenir un gain rapide d'acuité visuelle. Il sera éventuellement complété ultérieurement par un traitement par laser.

Trois traitements peuvent être proposés en première intention devant un OMD sévère associé à une baisse de l'acuité visuelle : les anti-VEGFs (ranibizumab et afibbercept) ou l'implant de dexaméthasone.

Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGFs sera proposé de première intention chez les patients présentant un OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle.

Le choix entre les 2 anti-VEGFs disponibles, LUCENTIS et EYLEA sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologues prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les 2 traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le traitement par injections intravitréenne d'implant de dexaméthasone (OZURDEX) pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM :

- chez le patient pseudophaque
- chez le patient phaque, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGFs. S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est clair, il devra être prévenu du risque de cataracte.
- ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré, d'aphaque, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille, en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose..).

Un traitement par laser pourra être associé secondairement au traitement par injections intravitréennes, sur les zones d'OM périfovéales persistantes, en respectant les précautions déjà énoncées.

Enfin, le traitement par ILUVIEN pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGFs.

---

<sup>17</sup> Pascale MASSIN, Stéphanie BAILLIF, Catherine CREUZOT-GARCHER, Franck FAJNKUCHEN, Laurent KODJIKIAN disponible sur le site de la SFO : [http://www.sfo.asso.fr/sites/sfo.prod/files/files/FICHE-INFO-MEDECIN/Recommandations\\_traitement\\_OMD\\_juin15\(1\).pdf](http://www.sfo.asso.fr/sites/sfo.prod/files/files/FICHE-INFO-MEDECIN/Recommandations_traitement_OMD_juin15(1).pdf)

S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. On pourrait néanmoins le tenter aussi en cas d'échec sous OZURDEX.

Les Facteurs influençant le choix des traitements, outre le contrôle des facteurs systémiques, le choix du traitement dépendra

- de l'acuité visuelle et de la gêne fonctionnelle ressentie par le patient, en tenant compte des exigences professionnelles et notamment du besoin de conduire
- du type d'OMD : localisation et sources des diffusions (microanévrismes...)
- de la présence d'un élément tractionnel associé à l'OMD
- de la sévérité de l'ischémie rétinienne associée, notamment rubéose irienne
- de l'état du cristallin : cristallin clair, cataracte, pseudophaque, implant à fixation irienne, aphaque
- de la pression intraoculaire et de l'existence d'un glaucome
- de la possibilité du patient à venir tous les mois, de la compliance du patient
- de l'existence de contre-indications aux différents traitements, notamment antécédents cardio-vasculaires récents, grossesse, antécédents oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...). »

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 ou d'OZURDEX 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.

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **09.1 Service Médical Rendu**

#### **9.1.1 OBVR et OCVR**

► L'occlusion veineuse rétinienne 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 acuité visuelle.

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

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► L'efficacité de la dexaméthasone en implant intra-vitrénien est modeste et limitée dans le temps. Sa tolérance semble meilleure que celle des injections intra-vitréennes répétées de triamcinolone utilisée hors AMM, notamment en ce qui concerne le risque d'endophtalmie. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Intérêt de santé publique :

Le poids des occlusions veineuses rétiennes sur la santé publique est faible. La réduction de la déficience visuelle est un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).

Au vu des données cliniques disponibles, à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX 700 µg est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement. En l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique a été évaluée dans une étude observationnelle LOUVRE 1. Cette étude a confirmé les résultats des études cliniques, à savoir une efficacité modeste en termes de gain d'acuité visuelle à 6 mois à la limite de la pertinence clinique, qui s'est maintenue jusqu'à 24 mois, et ont montré que dans la majorité des cas, les patients reçoivent 2 injections d'OZURDEX. Les mesures préventives pour diminuer le risque d'endophtalmie ont été observées (antibiothérapie, mesures d'asepsie, formation du médecin à l'injection intravitréenne) mais la contre-indication dans les formes ischémiques n'a pas été respectée. Compte tenu de ces résultats, il peut être considéré qu'OZURDEX répond partiellement au besoin de santé publique.

Toutefois, du fait de l'existence de nouvelles alternatives ayant l'AMM dans cette indication (LUCENTIS et EYLEA) et en l'absence de donnée comparative permettant de mettre en évidence la supériorité d'un médicament par rapport à l'autre et compte tenu de la tolérance d'OZURDEX, il ne peut être conclu à un impact positif supplémentaire d'OZURDEX sur la santé publique par rapport à ces alternatives.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intravitrénien avec applicateurs reste important dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).**

#### **9.1.2 Uvéites non infectieuses**

► L'inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite non infectieuse et ses complications (œdème maculaire cystoïde, cataracte, glaucome, décollement de la rétine) se caractérisent par des symptômes douloureux et une baisse d'acuité visuelle, qui peut être brutale

et sévère pouvant aller jusqu'à la cécité, entraînant un handicap fonctionnel et une dégradation marquée de la qualité de vie.

- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Cette spécialité est un traitement de première intention.
- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Le poids de l'inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse sur la santé publique est faible. En l'absence d'alternatives ayant l'AMM dans cette indication et au vu des données disponibles à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle. A moyen et long termes, OZURDEX ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de donnée, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection notamment).

La spécialité OZURDEX apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique.

Au total, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intravitrénien avec applicateurs reste important dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.**

### 9.1.3 OMD

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

- Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisé, dans les cas suivants :

- patients pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,
- patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde,
- patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

- Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients pseudophaques.

► Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique est une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés<sup>18,19</sup>. L'OMD est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire<sup>20</sup>. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

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

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

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

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

- des nombreux biais méthodologiques des études et l'absence de concordance entre les résultats des deux études versus injections simulées ;
- des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès 4<sup>ème</sup> mois après l'injection) ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé.
- des effets indésirables fréquents (cataracte, hypertension oculaire, hémorragie conjonctivale)

Un impact supplémentaire d'OZURDEX sur l'organisation des soins pourrait être attendu par rapport à LUCENTIS en termes de réduction du nombre d'injections et de visites de suivi, toutefois, l'augmentation de la pression intraoculaire observée fréquemment sous OZURDEX nécessite une surveillance régulière.

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

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intravitrénien avec applicateurs reste modéré dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte lorsque la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :**

- **pseudophaques en cas d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,**
- **ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.**
- **ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.**

**Il reste insuffisant dans les autres cas.**

<sup>18</sup> Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

<sup>19</sup> Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

<sup>20</sup> Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 : 431-8.

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM, à l'exception des patients adultes atteints de baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique ne répondant pas aux critères suivants :**

- baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10,
- prise en charge du diabète a été optimisée,
- patients pseudophaques ayant un œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

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

## **010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

---

► **Conditionnements**

Il est adapté 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.