



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juillet 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. EYLEA - Examen – Extension d'indication

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Nous passons à EYLEA. Nous faisons entrer l'experte.

*(Madame le Professeur Elsa Kermorvant rejoint la séance.)*

**Mme LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Kermorvant en situation de conflit d'intérêts.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Bonjour, Elsa. Nous allons voir ensemble le dossier EYLEA, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous allons te passer la parole, ainsi qu'à Clara Locher comme experte interne.

Je vais devoir vous laisser. Je suis désolé, j'ai une autre réunion, donc je vais passer la main à Michel Clanet, le Vice-Président, pour mener la discussion. Je reste deux minutes et j'y vais.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous allez évaluer la demande d'extension d'indication de la spécialité EYLEA, dont le principe actif est l'aflibercept dosé à 40 milligrammes par millilitre en solution injectable en seringue préremplie.

Il s'agit d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital. Concernant le mode d'administration, il s'agit d'une injection intravitréenne pouvant aller jusqu'à deux injections au maximum au total par œil.

Ce produit est indiqué pour le traitement de la rétinopathie du prématuré avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou la rétinopathie du prématuré agressive postérieure.

Cette AMM dans cette extension d'indication a été obtenue en décembre 2022 via une procédure centralisée.

Le laboratoire revendique un SMR modéré, une ASMR V versus la photocoagulation au laser, sans ISP.

Je ne vais pas détailler la pathologie, mais je fais peut-être juste un petit rappel sur la classification des RDP. La classification internationale des RDP définit les RDP selon la localisation de l'atteinte, que l'on appelle donc les zones, leur étendue et l'aspect de la jonction entre la rétine saine et la rétine avasculaire. Elle définit également les stades « pré-plus » et « plus », caractérisés par une dilatation et une tortuosité vasculaires plus ou moins marquées.

Sur la base de ces différents critères, il a été défini deux types de RDP, les RDP de type 1, qui nécessitent un traitement et qui sont ciblées par l'indication d'EYLEA, et les RDP de type 2, qui ne nécessitent pas ou pas encore de prise en charge thérapeutique. Il est également précisé dans l'indication d'EYLEA les rétinopathies du prématuré agressives postérieures, qui constituent des formes sévères à identifier et à traiter en urgence afin d'éviter la progression vers des stades plus sévères, par exemple des stades 5 avec un décollement total de la rétine.

La prise en charge de référence s'effectue par la photocoagulation par laser, qui a été prise comme comparateur dans les différentes études du dossier que je vais vous présenter par la suite. Il existe également les injections intravitréennes d'anti-VEGF, qui sont recommandées par la Société française d'ophtalmologie, mais au cas par cas, pour les formes postérieures agressives de la zone I et plus généralement lorsque la zone avasculaire reste importante, comme les stades 3 de la zone I.

Aujourd'hui, trois traitements sont disponibles :

- le bévacizumab, AVASTIN, qui est utilisé par certains ophtalmologues dans le traitement de la RDP, qui toutefois est une spécialité qui n'a pas d'AMM dans cette indication et dont la formulation n'est pas adaptée à une injection intravitréenne, et dont la dose optimale chez les prématurés n'a pas été établie ;
- le ranibizumab, LUCENTIS, qui possède l'AMM dans cette indication, mais n'est pas pris en charge en France suite à l'avis défavorable de la CT en 2021 lors de son évaluation ;
- l'aflibercept, EYLEA, qui est évalué aujourd'hui.

Je fais un petit rappel avant de passer aux données de l'évaluation de LUCENTIS en 2021 par la CT. Il s'agissait de la même indication qu'EYLEA et la CT avait rendu un SMR insuffisant justifié par :

- l'absence de démonstration de la supériorité par rapport au laser sur le même critère de jugement que le produit évalué aujourd'hui ;
- les nombreuses limites méthodologiques de l'étude ;
- l'absence de données à long terme sur l'efficacité et la tolérance, et notamment l'impact sur le passage systémique de ces anti-VEGF, qui est encore mal connu.

Passons maintenant aux données d'efficacité disponibles. Ce dossier repose majoritairement sur l'étude FIREFLEYE, qui était une étude de phase 3 de non-infériorité, randomisée selon un ratio d'allocation pour 1, réalisée en ouvert, comparative versus la photocoagulation au laser chez 171 nourrissons prématurés atteints de RDP.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients sans RDP active et sans résultat structurel défavorable à la semaine 24. L'analyse principale qui a été réalisée sur une population que l'on peut décrire comme ITT modifiée, avec une évaluation du critère de jugement par l'investigateur, n'a pas démontré la non-infériorité. La non-infériorité n'a donc pas été établie.

Les autres analyses de sensibilité qui ont été réalisées sur ce même critère de jugement ont montré les mêmes résultats, c'est-à-dire que la non-infériorité n'a pas été établie.

Concernant les autres données qui ont été fournies par le laboratoire ou décrites dans le dossier, nous avons l'étude FIREFLEYE NEXT, qui est en réalité une étude d'extension à long terme de l'étude FIREFLEYE, avec dans le dossier aujourd'hui des résultats d'une analyse

intermédiaire jusqu'à 2 ans d'âge chronologique des enfants. Les résultats, malgré le fait qu'elle soit uniquement descriptive, ont montré une efficacité similaire au laser concernant le taux de RDP actives et les résultats structurels défavorables.

Ont également été mentionnées les études BUTTERFLEYE et BUTTERFLEYE NEXT dans le dossier, qui sont en fait les études réalisées aux États-Unis et similaires à FIREFLEYE et FIREFLEYE NEXT. Malheureusement, les résultats ont été les mêmes que pour les études FIREFLEYE, c'est-à-dire que la non-infériorité n'a pas été établie dans ces études menées aux États-Unis.

Enfin, une dernière étude a été fournie et mentionnée dans le dossier. Il s'agit de l'étude dite de synthèse des preuves, qui en fait reprend les données de FIREFLEYE, mais en emboîtant les effectifs du groupe laser avec les résultats de deux études historiques, celles menées avec le bévacizumab et le ranibizumab. Il s'agit de la seule étude qui suggère la non-infériorité d'EYLEA par rapport à la photocoagulation au laser.

Je fais un petit point sur le profil de tolérance. Ce produit est disponible chez l'adulte dans plusieurs indications ophtalmologiques. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont l'hémorragie conjonctivale, l'hémorragie rétinienne, la baisse de l'acuité visuelle, les douleurs oculaires, la cataracte, l'augmentation de la pression intraoculaire, le décollement du vitré, les corps flottants vitréens. Le profil de sécurité chez les nourrissons prématurés atteints de RDP semble globalement similaire à celui décrit dans la population adulte.

Je vous ai mis dans ce tableau les résultats des effets indésirables dans l'étude FIREFLEYE, avec les effets indésirables totaux, systémiques et oculaires dans l'œil traité. Néanmoins, il persiste des incertitudes concernant la sécurité à long terme du produit compte tenu de l'exposition systémique dans cette population de nourrissons plus vulnérable et du mécanisme d'action de l'affibercept, dont les conséquences sont encore mal connues sur le développement chez le nourrisson.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Elsa Kermorvant, qui est pédiatre néonatalogiste à l'hôpital Necker, et le Docteur Clara Locher, qui nous a donné son avis méthodologique sur les études.

*(Monsieur le Professeur Cochat quitte la séance. La présidence est assurée par Monsieur le Professeur Clanet.)*

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Madame Kermorvant, vous avez la parole.

**Mme le Pr KERMORVANT.-** Merci beaucoup. Je suis effectivement pédiatre néonatalogiste à Necker avec un intérêt de recherche particulier pour la rétinopathie du prématuré, autant sur le plan clinique que fondamental au laboratoire.

Je voulais aussi vous signaler, avant de commencer ma présentation, que je fais partie du groupe de rédaction du PNDS qui est en train d'être élaboré au sujet de la prise en charge de la rétinopathie du prématuré, et à l'initiative du CRMR OPHTARA. Ce PNDS est encore loin d'être finalisé, mais je pense qu'on pourra en parler si vous le souhaitez.

La pathologie concernée est la rétinopathie du prématuré. C'est une pathologie multifactorielle du développement rétinien, incluant le développement neuronal rétinien, mais ce qui nous concerne ici, c'est la partie vasculaire de la pathologie et ses complications, avec comme risque évolutif majeur le décollement de rétine et donc la malvoyance.

C'est la pathologie qui est responsable de la majorité des séquelles visuelles des anciens prématurés et une des principales causes de cécité infantile évitable dans le monde, en sachant que les pays émergents sont très atteints.

Qui dit malvoyance dit conséquences potentielles à l'échelle d'une vie entière, chez les enfants qui sont aussi souvent fragiles d'un point de vue neurodéveloppemental et chez lesquels une malvoyance par-dessus des troubles neurodéveloppementaux peut avoir des conséquences catastrophiques.

En termes d'épidémiologie en France, puisque l'incidence de la rétinopathie est très variable selon les pays, on estime à environ 30 % la proportion d'enfants de moins de 32 semaines qui vont développer une rétinopathie, tous stades. Parmi eux, grosso modo, 10 % à 20 % vont éventuellement développer une rétinopathie plus sévère, puisqu'heureusement, la majorité des formes se résolvent seules.

Pour ce qui concerne les rétinopathies sévères, qui nous intéressent particulièrement puisque ce sont elles qui font l'objet du traitement, l'incidence est assez difficile à évaluer parce qu'en fait, les estimations en France sont basées sur l'étude EPIPAGE, mais qui date de 2011, à une époque où on ne prenait pas en charge des enfants extrêmement prématurés, qui sont les plus à risque de développer une rétinopathie et à une époque où la majorité du dépistage se faisait par ophtalmoscopie indirecte et non pas par caméra grand champ numérique. On a montré largement depuis que ce mode de dépistage par ophtalmoscopie indirecte sous-estimait beaucoup l'incidence de la pathologie.

Néanmoins, on peut estimer qu'environ 110 à 240 enfants par an en France sont susceptibles de développer une forme sévère nécessitant un traitement.

La stratégie thérapeutique, comme on vous l'a précisé, repose sur la photocoagulation laser, qui consiste à brûler la rétine avasculaire qui est responsable de la sécrétion de VEGF à l'origine des néovascularisations. Cette photocoagulation laser est indiquée dans les formes sévères de la maladie pour éviter l'évolution vers le décollement de rétine, qui dans l'évolution naturelle va concerner 50 % des enfants avec une forme sévère.

Le taux de succès habituellement rapporté par les opérateurs expérimentés est d'environ 80 % à 90 %, en tout cas à court terme.

Concernant les comparateurs cliniquement pertinents, c'est bien sûr la photocoagulation laser, et on a parlé des autres anti-VEGF, qui posent un certain nombre de questions. Les deux autres les plus utilisés sont le bévécizumab, qui est le plus souvent administré aux États-Unis mais qui effectivement n'a pas d'AMM en ophtalmologie. L'AMM n'a jamais été demandée par le laboratoire. C'est avec une posologie le plus souvent qui correspond à la moitié de la dose chez l'adulte, mais qui n'est pas du tout adaptée chez le bébé, avec beaucoup de questionnements sur les effets délétères à long terme de fortes doses. Aussi, c'est une

formulation complètement inadaptée qui nécessite, pour être utilisée, un reconditionnement en PUI obligatoire.

L'autre anti-VEGF qui est pas mal utilisé est le ranibizumab, qui a donc une AMM dans l'indication de rétinopathie, mais qui n'est pas pris en charge suite à l'avis défavorable de la CT en 2020.

Concernant la couverture du besoin médical, je résumerais les choses comme étant une couverture partielle. Il y a un risque de réactivation qui peut nécessiter un complément de traitement qui va concerner 10 % à 20 % des enfants, mais surtout, le laser peut être complètement impossible à effectuer dans certaines situations, en particulier quand l'enfant est trop instable pour subir une anesthésie générale. Les enfants qui ont une rétinopathie sévère sont des enfants qui ont une dysplasie bronchopulmonaire sévère, chez lesquels on peut craindre une grande décompensation respiratoire sévère si on les réintube pour une anesthésie générale. Dans certains cas, on hésite.

On peut aussi avoir des conditions locales défavorables en lien avec une hémorragie intraoculaire ou des opacités cornéennes qui empêchent de bien voir le fond d'œil, et donc qui empêchent la réalisation du fond d'œil.

C'est aussi un geste qui est très difficile, qui nécessite un opérateur très compétent. Il y en a assez peu en France. C'est un geste qui prend 60 à 90 minutes par œil. C'est très minutieux.

Il y a donc des situations où le laser est compliqué voire impossible à faire.

La deuxième raison pour laquelle on peut considérer que le besoin médical est partiellement couvert est qu'à terme, en particulier dans les formes les plus sévères, vu qu'avec le laser on brûle la rétine avasculaire, cette rétine devient complètement non fonctionnelle, ce qui à long terme entraîne inéluctablement une réduction du champ visuel. La deuxième conséquence fréquente après le laser est un risque accru de myopie forte qui va concerner, après les grandes études menées aux États-Unis, la moitié à deux tiers des enfants, et la moitié de ces enfants myopes développeront une myopie à plus de -4 dioptries, ce qui est très significatif.

Concernant les données disponibles, le laboratoire a principalement présenté l'étude FIREFLEYE, mais j'ai trouvé que les résultats de l'étude BUTTERFLEYE, qui n'ont pas encore été publiés et ont juste été présentés au dernier congrès de l'ARVO en mai, mais que l'on peut trouver dans l'analyse de la FDA et sur Clinicaltrial, venaient quand même bien corroborer ceux de FIREFLEYE et donner plus de poids à ces résultats.

Concernant la représentativité de la population étudiée, globalement elle est représentative, avec juste un petit bémol sur la population de FIREFLEYE, où deux tiers des enfants étaient pris en charge dans des pays à revenus intermédiaires, c'est-à-dire avec des standards de soins inférieurs à ceux que l'on a en France, et puis avec des enfants qui généralement développent une rétinopathie en étant un peu plus matures.

À l'inverse, BUTTERFLEYE a inclus beaucoup d'enfants aux États-Unis, plus représentatifs de ce que nous voyons.

Le choix du comparateur était complètement adapté, puisque c'était le laser.

Le critère de jugement principal est complètement pertinent puisqu'il correspond à l'objectif à court terme du traitement de la rétinopathie, c'est-à-dire l'absence d'évolution vers le décollement de rétine. Les critères de jugement secondaires le sont aussi, puisqu'ils concernent le taux de réactivation et de retraitement, qui sont les risques principaux à court terme.

Un autre critère de jugement très important est le devenir à long terme sur la fonction visuelle et les conséquences éventuelles à long terme sur le neurodéveloppement, dont on n'a pas encore de résultat, mais dont l'analyse est prévue jusqu'à 5 ans, ce qui paraît très raisonnable.

Comme on vous l'a dit, les deux études sont des études de non-infériorité et aucune des deux études, ni FIREFLEYE ni BUTTERFLEYE, n'a atteint le critère de non-infériorité, mais probablement par manque de puissance parce que les taux de succès du laser qu'ils ont pris pour émettre leurs hypothèses étaient ceux de l'étude RAINBOW et BEAT-PPR, qui sont très faibles. Dans ces deux études, c'était 58 % et 66 % de succès de laser, ce qui est très en dessous de ce que l'on attend normalement avec un opérateur entraîné.

En revanche, quand on regarde les chiffres bruts, les taux de succès aussi bien du laser que de l'aflibercept sont élevés et similaires dans les deux essais, ce que j'ai trouvé être un point positif.

L'étude de synthèse des preuves qui était prévue a priori suggère aussi un intérêt à court terme de l'aflibercept par rapport au laser.

En termes de tolérance, il y a un certain nombre d'événements indésirables qui sont décrits, mais ils sont liés à la prématurité. Ce sont des choses que l'on voit de façon très banale chez les enfants extrêmement prématurés. Je n'ai pas repéré d'alerte sur la sécurité et la tolérance à moyen terme à 2 ans, d'après les données de suivi FIREFLEYE NEXT.

En termes de limites spécifiques, ce sont deux essais ouverts, mais il n'y a aucune autre possibilité puisque le comparateur est le laser, et évidemment le laser laisse des cicatrices sur le fond d'œil donc on ne peut même pas faire une évaluation en aveugle du critère de jugement principal.

Une limite était que l'évaluation du critère de jugement principal et l'indication de traitement et de retraitement étaient faites par les investigateurs. La limite est qu'une partie a été faite par ophtalmoscopie indirecte, qui est invérifiable. C'était un point très critique sur l'étude RAINBOW pour le ranibizumab. En revanche, là, les évaluations étaient faites avec une meilleure qualité puisque dans FIREFLEYE, il y a une évaluation par caméra numérique avec une relecture centralisée, non pas en aveugle, mais au moins une relecture par un expert indépendant, qui représente 91 % des patients dans l'étude FIREFLEYE et 63 % dans l'étude BUTTERFLEYE. J'ai donc trouvé que le biais lié à cela était bien moindre que dans l'étude RAINBOW.

Il y a eu des études de sensibilité menées et notamment dans le sous-groupe qui a bénéficié d'une relecture centralisée des fonds d'yeux, et les résultats sont concordants, ce qui était rassurant aussi.

En ce qui concerne le délai d'évaluation du critère de jugement principal, l'un des reproches que l'on pouvait faire aux études BEAT-ROP pour le bévacizumab et RAINBOW pour le ranibizumab était une évaluation trop précoce, puisque les anti-VEGF sont associés à un risque de récurrence tardive important, donc si on évalue le critère de jugement principal trop tôt, on ne voit pas ces récurrences tardives.

FIREFLEYE évaluait le critère de jugement principal à 24 semaines du traitement, ce que l'on peut considérer comme peut-être un peu juste. En revanche, BUTTERFLEYE l'examinait à 1 an de vie, et là on commence à avoir un délai un peu plus satisfaisant. Les données à 1 an étaient disponibles aussi pour une grande partie des enfants inclus dans FIREFLEYE, avec des données concordantes avec l'évaluation à 24 semaines. C'est de nouveau un biais qui est atténué par rapport aux autres études sur les autres anti-VEGF.

À 2 ans, dans l'étude FIREFLEYE NEXT, nous avons une efficacité similaire au laser concernant les résultats structurels défavorables et les données de sécurité.

En conclusion, concernant l'apport thérapeutique du médicament, il n'y a pas d'impact attendu du tout sur la mortalité. La rétinopathie n'est pas une maladie mortelle.

En revanche, potentiellement, les anti-VEGF semblent réduire le risque de myopie à long terme. C'est quelque chose qui n'est pas du tout démontré spécifiquement pour l'aflibercept, mais dans la mesure où c'est le laser qui augmente le risque de myopie, le fait de ne pas recourir au laser pourrait avoir un impact potentiel sur ce risque.

En ce qui concerne l'organisation des soins, pour le coup, l'impact est potentiellement important puisque les anti-VEGF peuvent être administrés éventuellement au lit du malade sous anesthésie locale et sédation, même si on préfère une anesthésie générale très courte, alors que le laser nécessite d'aller au bloc dans un centre expert.

L'impact sur la qualité de vie est impossible à évaluer actuellement en l'absence de données de suivi suffisantes, en particulier sur le risque de myopie.

Dans la stratégie thérapeutique, je crois que clairement, le fait qu'on manque de données de suivi à long terme ne permet pas du tout d'envisager que les anti-VEGF en général et l'aflibercept en particulier puissent être une alternative totale au laser. En revanche, les données d'efficacité dans FIREFLEYE et BUTTERFLEYE, qui sont élevées avec l'aflibercept, laissent penser que dans certaines situations spécifiques, en particulier où le laser est difficile à faire ou est associé à un risque d'effet à long terme non souhaité, l'aflibercept pourrait permettre de traiter les enfants correctement.

Ces situations sont de trois grands types. Dans les formes très actives de la maladie, que l'on appelle les formes agressives, qui vont évoluer vers le décollement de rétine potentiellement en quelques jours, une semaine ou dix jours, le traitement est indiqué dans les 72 heures, donc il faut être en capacité de l'organiser pour le laser, et d'autre part les anti-VEGF ont un effet plus rapide que le laser. C'est-à-dire que l'atténuation de la maladie survient quelques jours après les anti-VEGF, alors que pour le laser cela prend au moins une semaine, puisque le mécanisme d'action est différent.

La deuxième situation pour laquelle on pourrait penser que l'aflibercept serait utile, ce sont les atteintes étendues en zone I, certaines atteintes en zone I, en particulier les formes « plus », pour éviter de faire un laser très précocement qui va s'accompagner d'une réduction importante du champ visuel et d'un risque de myopie forte plus important, puisque le risque de myopie forte semble corrélé au nombre d'impacts laser reçus et à l'étendue de la maladie.

La troisième situation, c'est quand on ne peut pas effectuer le laser ou une anesthésie générale. Il est particulièrement important de traiter quand même ces enfants. La population cible serait donc plus restreinte à mon sens que l'AMM, et il serait plutôt réservé aux situations que je viens de décrire.

Il y a des recommandations particulières quand même liées aux incertitudes sur le long terme. Tous les anti-VEGF sont accompagnés d'un risque de récurrence plus important que le laser, d'un risque de réactivation de la maladie plus important que le laser, avec une réactivation plus tardive quand elle survient, et l'aflibercept en fait partie. Ce n'est pas l'anti-VEGF qui donne le plus de récurrences, ce n'est pas celui qui en donne le moins non plus. On va dire qu'il est intermédiaire. Cela nécessite que les enfants puissent être suivis de façon très rigoureuse et prolongée après le traitement pour dépister la réactivation et éventuellement faire un traitement complémentaire et surveiller les données de sécurité à long terme, notamment sur le neurodéveloppement.

L'autre recommandation, c'est que le choix de la stratégie fasse l'objet d'une décision multidisciplinaire, puisque ce sont des enfants fragiles. Il est donc important qu'anesthésistes, néonatalogues et ophtalmologues discutent ensemble. À ce titre, l'indication en ville demandée pour l'AMM ne me paraît pas adaptée. Je pense que cela doit rester un traitement hospitalier et réservé aux ophtalmologues experts dans la pathologie.

J'avais un questionnement sur le conditionnement puisque la posologie est à 20 % de la dose adulte et d'un centième de la dose commercialisée, mais nous pourrions en discuter après.

Je suis disponible pour vos questions.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Clara ?

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** J'avais en charge de regarder la méthodologie de l'étude FIREFLY. Vous l'aurez compris, côté résultats, il persiste une incertitude puisque la non-infériorité n'est pas démontrée. Nous allons voir qu'il y a aussi des questions méthodologiques sur cette étude.

Enfin, la première a déjà été répondue par l'expert, c'est l'absence de double aveugle, qui s'entend parfaitement compte tenu de modalités de traitement extrêmement différentes, avec d'un côté le laser et de l'autre les injections de l'anti-VEGF. Finalement, vous avez déjà répondu à ma question qui était de savoir s'il était possible de faire une évaluation du critère de jugement en aveugle, mais visiblement le laser laisse des cicatrices, en tout cas des modifications qui font que n'importe quel évaluateur serait de toute manière en ouvert du traitement reçu. C'est un biais qui est inhérent à la modalité de traitement et qu'on ne peut pas gommer dans ce contexte.

Le deuxième point concernant la méthodologie, c'est que c'est une étude de non-infériorité. Avant d'évaluer les résultats d'une étude de non-infériorité, il y a un prérequis indispensable qui est de s'assurer que la photocoagulation au laser a été utilisée dans les conditions les plus favorables pour mettre en évidence une efficacité. Là, c'est pareil, cela a été a priori répondu par l'expert puisque finalement, par rapport aux autres études qui ont comparé un anti-VEGF à la photocoagulation, on est dans le contexte où il y a la meilleure efficacité pour la photocoagulation au laser. On est à environ 95 % ici alors qu'on est plutôt à 58 % ou 68 % dans les deux autres, donc a priori, ce prérequis est rempli, la photocoagulation a été utilisée dans les bonnes conditions.

Ce qui m'a gênée, c'est que quand on fait une étude de non-infériorité, on doit définir un seuil de non-infériorité et ce seuil doit être défini au regard de l'efficacité de la photocoagulation. Pour le coup, dans le dossier je n'ai rien trouvé que me permette d'appréhender correctement l'efficacité réelle de la photocoagulation. Quand on accepte une borne de non-infériorité de -5 %, je ne sais pas si cela représente 100 % de l'efficacité de la photocoagulation ou 50 %, ou 30 % ou 10 %.

Vous y avez partiellement répondu aussi. Si j'ai bien compris, la rétinopathie est spontanément résolutive dans 85 % des cas. Évidemment, ce n'est pas la situation des patients qui sont inclus dans cette étude, qui sont des cas graves, mais la donnée que je n'ai pas, c'est le côté spontanément résolutif chez les patients inclus dans cette étude.

**Mme le Pr KERMORVANT.**- En l'absence de traitement, c'est 50 % d'évolution défavorable et 50 % de régression de la pathologie spontanément.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.**- C'est dommage que dans un essai de non-infériorité, l'industriel ne justifie pas correctement son seuil. Pour moi, un seuil de -5 %, si l'efficacité est de 10 %, cela veut dire qu'on accepte une perte d'efficacité de la moitié en relatif, et cela ne devient plus acceptable. Un seuil de -5 % sur une efficacité qu'on estime à environ 30 % de différence en termes de valeur absolue, cela devient acceptable. En tout cas, dans le dossier, il n'y avait rien sur cette justification du seuil de non-infériorité.

Ensuite, cela m'a surpris que dans le groupe contrôle, c'est-à-dire les patients traités au laser, on accepte qu'il y ait un traitement de secours par l'afibercept dans la mesure où il n'y avait pas le niveau de preuve pour étayer son efficacité. Un traitement de secours par un traitement dont on est en train d'évaluer l'efficacité, je trouve cela très surprenant comme démarche. Normalement, si c'est un traitement de secours, cela veut dire qu'il a déjà fait preuve de son efficacité. On est dans un contexte où il y a deux autres médicaments de la même classe thérapeutique qui ont été testés et qui n'ont pas réussi à montrer leur efficacité, ou en tout cas à minima leur non-infériorité.

Ensuite, sur l'approche bayésienne, c'est une façon d'analyser les résultats d'un essai clinique, mais ce n'est évidemment pas la façon majoritaire puisqu'on n'a pas de données, mais on ne doit pas être loin de 99,9 % de nos essais qui sont analysés sur une des méthodes fréquentistes.

En l'occurrence, dans la mesure où l'a priori qui a été choisi est un a priori non informatif, cela ne va pas changer grand-chose à l'analyse en tant que telle. Cela va simplifier un peu

l'appropriation et l'interprétation des résultats. Quand on dit que l'a priori est non informatif, cela veut dire qu'on ne se sert pas des données précédentes pour améliorer l'efficacité du traitement à l'étude ou au contraire pour la défavoriser de manière à montrer que si en ayant un a priori qui défavorise le traitement on a malgré tout une différence, c'est une analyse qui montre de manière rigoureuse que le traitement a un intérêt.

Là, quand on a un a priori non informatif, cela veut dire que la conclusion de l'essai dépend uniquement des données observées et pas d'a priori qui peuvent être parfois subjectifs ou au contraire basé sur les études précédentes.

Le point que je souligne dans le rapport, c'est le fait que le seuil de probabilité a posteriori qui a été choisi pour déclarer la non-infériorité a été fixé à 95 % et qu'on aurait pu s'attendre à un seuil un peu plus élevé, 97,5 %, pour s'approcher de l'idée d'un essai fréquentiste ou on aurait un risque alpha de 2,5 en unilatéral. Là, c'est un peu plus permissif, en quelque sorte, que ce qu'on aurait pu attendre. C'est pareil pour l'intervalle de crédibilité, qui est calculé à 90 % alors qu'on aurait pu le calculer à 95 %.

Malgré ces seuils qui sont inférieurs à ce qu'on peut attendre, l'étude est négative. C'est-à-dire que la non-infériorité n'est pas démontrée.

Ensuite, ce qui m'a un peu chagrinée dans cet essai, c'est que c'est présenté comme une maladie orpheline, ce qui explique que beaucoup de centres et beaucoup de pays aient recruté des patients, et qu'au final, on inclut 118 patients en moins de 1 an, si je me souviens bien. D'après ce qui a été présenté, en France on a entre 120 et 240 patients cibles. Cela me laisse à penser que malgré le fait que ce soit une maladie orpheline, on aurait pu quand même largement améliorer le niveau de preuve en ayant inclus plus de patients sans que ce soit un effort qui, dans la durée, aurait nécessité trop de temps, pour se donner les garanties de démontrer une non-infériorité.

Je ne sais pas, je suis assez dubitative. Nous avons un essai qui est négatif. Nous avons même deux essais qui sont négatifs, même si BUTTERFLYE n'est pas présenté dans le dossier. Nous avons une synthèse des données qui conclut à la non-infériorité, mais au final on voit que c'est normal puisque dans les deux études précédentes, le laser montrait une efficacité qui était bien moins importante.

La question est de savoir pourquoi, dans les deux études précédentes, l'efficacité était seulement de 60 % à 70 % quand elle est de 80 % dans cet essai FIREFLEYE. Tant qu'on n'a pas compris pourquoi il y avait cette différence sur le bras contrôle entre ces deux essais précédents et celui-ci, on ne peut pas être satisfait de cette synthèse des données qui effectivement, si je le dis autrement, défavorise le bras contrôle.

Voilà un peu le tour de ce que j'avais à vous dire. Je suis disponible pour les questions.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Le chef de projet veut ajouter un petit point.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je voulais juste ajouter une précision concernant les traitements de secours. Les patients qui avaient recours à un traitement de secours, c'est-à-

dire le laser dans le groupe aflibercept ou l'aflibercept pour les patients du groupe laser, étaient exclus de l'analyse.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Non, ils n'étaient pas exclus. Ils étaient considérés en échec.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Oui, pardon, ils étaient considérés comme des échecs.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** C'est encore plus problématique dans une étude en ouvert où finalement, le clinicien qui veut potentiellement essayer dans le bras laser de donner une chance supplémentaire au patient va défavoriser le bras contrôle. En fait, on rajoute un biais avec ce type de procédé, avec ce traitement de secours qui in fine fait passer le patient dans le bras échec. Pour moi, cela rajoute un biais important. C'est une source de biais.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Madame Kermorvant voulait réagir.

**Mme le Pr KERMORVANT.-** Oui. Je voulais répondre à la question des taux de succès du laser dans les études RAINBOW et BEAT-ROP. L'hypothèse, c'est que les opérateurs n'étaient pas suffisamment expérimentés. Il faut vous imaginer dans une rétine de tout petit bébé. Il faut faire des impacts quasiment confluents, donc ce sont 1 000 à 1 500 impacts sur une rétine de tout petit bébé. Les impacts se voient très bien, même quand on n'est pas expert. Cela se voit comme le nez au milieu de la figure, cela fait des points blancs sur la rétine. Si on laisse des zones non brûlées, cela laisse une réserve de VEGF qui va continuer à faire évoluer la maladie, donc l'expérience de l'opérateur est très importante dans le succès du laser.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Étienne Lengliné ?

**M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Bonjour et merci de votre analyse. Je crois que vous aviez aussi participé à l'expertise de LIGENTIS quand nous l'avions vu dans la même indication. Quel est votre point de vue sur les deux différents dossiers ? Nous avons aussi une étude négative. D'après ce que j'ai compris, l'évaluation du critère de jugement n'était pas exactement faite de la même façon dans les deux études, mais sinon, en tout cas pour un non-expert, cela semble être des dossiers assez proches.

**Mme le Pr KERMORVANT.-** Les deux grosses différences entre les études, hormis le fait que l'une était une étude de non-infériorité et pas l'autre, étaient de deux types. La première était en effet la façon d'évaluer le critère de jugement principal. C'est-à-dire que dans l'étude RAINBOW pour le ranibizumab, c'était majoritairement en ophtalmoscopie indirecte. C'est-à-dire que c'est l'ophtalmologue qui vient prendre son ophtalmoscope indirect, qui regarde tout seul, et il est seul à voir ce qu'il voit. Personne ne peut contrôler ce qu'il regarde. Comme c'était les investigateurs qui faisaient les fonds d'yeux, qui décidaient de l'échec ou non du traitement, cela faisait un énorme biais dans l'évaluation du critère de jugement principal, qui est en grande partie atténué dans l'étude FIREFLEYE et BUTTERFLEYE parce qu'il y a beaucoup plus d'évaluations avec des caméras numériques.

Cela veut dire qu'on fait des photographies du fond d'œil que l'on peut envoyer à un expert qui va faire l'évaluation de façon indépendante de la décision thérapeutique prise par

l'investigateur. Ce n'est pas une évaluation en aveugle, ce qui est impossible puisqu'on voit les impacts lasers de façon très claire et très facile, mais cela permet de vérifier que l'évaluation faite par l'investigateur était adaptée ou pas. C'est une grosse différence entre les deux études.

La deuxième différence, c'est le taux de succès du laser, puisqu'il était très faible dans RAINBOW. Évidemment, il était plus facile de montrer une supériorité des anti-VEGF, qui n'a d'ailleurs pas été montrée.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Merci. Jean-Christophe Mercier ?

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Merci, Elsa, pour ton rapport. Je voulais savoir si les lieux où a été fait le laser, en particulier les centres plutôt occidentaux par rapport à l'étude RAINBOW, où je crois me souvient qu'il y avait beaucoup de centres d'Europe de l'Est et au-delà, pourraient faire une différence dans l'interprétation.

**Mme le Pr KERMORVANT.-** On a encore ce biais dans FIREFLEYE puisqu'il y a encore beaucoup d'enfants inclus en Russie, en Turquie et dans d'autres pays comme cela, moins dans BUTTERFLEYE où il y a beaucoup plus de centres américains. La différence, c'est plutôt la prise en charge globale des enfants et le fait que les enfants qui développent des rétinopathies sont plus matures qu'en France. Après, je ne suis pas sûre que cela induise une différence sur l'efficacité du traitement.

Après, sur les anti-VEGF, il y a beaucoup de publications rétrospectives de mauvaise qualité qui sont issues justement des pays à ressources intermédiaires parce qu'ils ont moins accès au laser que nous, aussi.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Ces variants dans la prise en charge limitent de beaucoup l'extension d'une étude qui serait considérée comme positive. C'est cela ?

**Mme le Pr KERMORVANT.-** C'est une des raisons, outre le fait qu'on manque de données de sécurité à long terme, qui font qu'actuellement je pense qu'aucun anti-VEGF, dont l'afibercept, ne peut être considéré comme une alternative pour dire « on ne fait plus de laser et on fait des anti-VEGF à tout le monde ».

Par contre, il y a des situations où on est quand même en difficulté pour faire le laser chez les enfants les plus fragiles, ou tout simplement parce que les conditions locales ne permettent pas de faire le laser dans de bonnes conditions. Les ophtalmologues, dans certaines situations, n'ont pas d'autre choix que de recourir aux anti-VEGF.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Comment cela se passe-t-il à l'heure actuelle et comment avez-vous accès à l'anti-VEGF ? Combien de patients, dans votre expérience, avez-vous traités comme cela ?

**Mme le Pr KERMORVANT.-** Je suis dans un centre où l'on traite beaucoup de rétinopathies. Les enfants sont pris en charge dans le service où je travaille en réanimation et descendus au bloc pour le laser. La plupart du temps, ce sont des enfants qui ont un laser. Vous voyez, aujourd'hui il y a une petite fille qui va avoir une injection d'anti-VEGF parce que l'opératrice est absente, c'est urgent, elle est très dysplasique et nous ne voulions pas lui faire subir une

anesthésie générale longue. Elle fait 1,2 kilogramme, donc elle ne descend pas au bloc, elle est trop petite. Elle est opérée en chambre et elle va avoir une injection de ranibizumab puisque la PUI de Necker ne reconditionne pas le bévacizumab. Voilà comment cela se passe.

Pour la rédaction du PNDS, nous avons fait une petite enquête au niveau des centres. Les uns utilisent le bévacizumab, les autres le ranibizumab. Pour l'instant, l'aflibercept, qui est plus nouveau, n'est pas encore beaucoup utilisé, mais c'est au cas par cas, en fonction des conditions locales, de la disponibilité des opérateurs et de l'état de santé des enfants.

Il y a quand même un manque à combler dans la prise en charge puisque le laser ne permet pas de couvrir toutes les situations auxquelles nous faisons face.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- J'ai une dernière question. Ce que vous nous avez dit, et en particulier maintenant, êtes-vous en train de l'écrire dans le PNDS ?

**Mme le Pr KERMORVANT.**- La rédaction du PNDS n'est pas du tout finalisée. La philosophie qui va en ressortir va être que les anti-VEGF, pour l'instant, ne doivent être utilisés que dans les situations que je viens de vous exposer où l'on ne peut pas faire le laser et pas universellement remplacer le laser. C'est seulement dans les situations où on n'est pas bien pour faire le laser.

Il n'y a aucune recommandation quant au type d'anti-VEGF à utiliser, mais simplement le résumé des essais randomisés, qui se comptent sur les doigts d'une main, et une phrase disant que le choix de l'anti-VEGF est laissé à l'appréciation des cliniciens et que les choses seront amenées à évoluer avec l'évolution des données dans la littérature. C'est très vague, mais pour l'instant on ne peut pas faire beaucoup plus.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.**- J'ai juste une question. On voit bien que là, vous êtes coincée par le niveau de preuve qui est insatisfaisant. Est-on dans un contexte où vraiment on ne peut pas faire mieux, comme niveau de preuve ?

**Mme le Pr KERMORVANT.**- On pouvait très clairement faire mieux que BEAT-ROP et RAINBOW. Il me semble que certes, il y a des limites méthodologiques à ces deux études de non-infériorité, mais il y a quand même un taux de succès assez conséquent pour l'aflibercept. Il a l'air de faire son travail quand même, même si la non-infériorité n'est pas démontrée. Vous allez peut-être me dire que je me trompe, mais pour moi, la non-infériorité consiste à dire qu'on peut considérer que c'est une alternative et cesser de faire le traitement de référence.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.**- Sous réserve d'avoir des intérêts autres. On accepte de consentir à une perte d'efficacité, quand même. -5 %, ce n'est pas négligeable.

**Mme le Pr KERMORVANT.**- De toute façon, on sait qu'il y a plus de récurrences et que les récurrences sont plus tardives, donc les anti-VEGF ne sont pas complètement la panacée non plus, mais il me semble - et il nous semble, puisque c'était un peu l'avis de tout le monde dans le groupe du PNDS - que dans les situations très particulières que je vous ai décrites où le laser ne peut pas être réalisé ou expose à un risque de conséquences visuelles importantes à long terme, les anti-VEGF ont une certaine place quand même.

Après, évidemment, nous n'avons pas d'étude comparative entre les différents anti-VEGF qui sont sur le marché. Il y a une méta-analyse d'études rétrospectives qui place l'aflibercept entre le bévacizumab et le ranibizumab en termes d'efficacité, de demi-vie et de récurrence. Il y a quand même un besoin médical à combler pour certaines situations où le laser est compliqué à faire.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Sylvie Chevret ? Ensuite, nous nous arrêterons.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Je voulais juste dire que ce qui est rassurant, c'est quand même que l'estimation ponctuelle est dans le sens d'une supériorité. Elle n'est pas démontrée parce que la borne inférieure est à -8 au lieu d'être à -5, mais on n'est pas non plus dans une situation où le taux de succès est supérieur avec le laser. Est-ce que ce n'est pas rassurant aussi ?

**Mme le Pr KERMORVANT.-** Si je peux ajouter un commentaire, le traitement de la rétinopathie, ce n'est pas juste « one shot ». Il ne s'agit pas de dire « on fait un traitement et on n'en parle plus ». Même avec le laser, on suit les enfants. Parfois, il y a besoin de refaire du laser et quand les anti-VEGF sont utilisés dans les situations particulières que je vous ai décrites, en urgence ou dans les formes ultra-sévères et très étendues de la maladie, les ophtalmologues peuvent décider, de façon qui n'est pas rare, de faire un traitement complémentaire pour complètement faire régresser la maladie et éviter le risque de récurrence.

Je crois qu'il ne faut pas raisonner de façon complètement binaire en disant « c'est le laser ou l'anti-VEGF », mais plutôt une combinaison des deux, et laisser une place aux anti-VEGF dans certaines situations, même s'il y a plus de risques de récurrence et même si les récurrences sont tardives, en encadrant bien les choses et le suivi.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** En termes d'événements indésirables, n'y a-t-il pas aussi un bénéfice potentiel sur les effets secondaires ?

**Mme le Pr KERMORVANT.-** Il y a un bénéfice potentiel sur la myopie forte, mais il est démontré avec un niveau de preuve qui n'est pas bon non plus. Ce sont des études rétrospectives, donc pour l'instant, on ne peut pas affirmer que les anti-VEGF réduisent le risque de myopie forte à long terme et donc représentent un avantage par rapport au laser, mais c'est une potentialité.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Très bien. Nous allons vous remercier et nous allons en discuter et réfléchir à tout ce que vous nous avez dit. Merci, Madame. Bonne fin d'après-midi.

*(Madame le Professeur Elsa Kermorvant quitte la séance.)*

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Nous sommes dans une situation où nous sommes avec un dossier qui nous montre que l'étude est négative vis-à-vis de la non-infériorité, et où en même temps — et je vais redemander à Clara et à Sylvie de nous en parler — il y a une certaine efficacité des anti-VEGF. La question est donc de savoir si nous allons vers le service médical rendu insuffisant ou si comme le suggère l'experte nous nous dirigeons vers le laser d'abord et, dans le cas où le laser n'est pas possible, nous laissons une petite ouverture pour un anti-

VEGF, et à ce moment-là, quels sont les éléments qui nous permettraient de le dire. À ce moment-là, je ne vois pas la différence qu'il y a avec LUCENTIS, même s'il y a quelques points de différence de méthodologie, et il faudrait donc revoir LUCENTIS. Qu'en pensez-vous ?

Sylvie, tu as levé la main.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Ce qui m'avait frappée, c'est le côté bayésien et la discussion que nous avons eue tout à l'heure sur l'essai de non-infériorité qui réclamait, pour un autre laboratoire, 10 000 sujets.

Là, en plus, ils ont utilisé un modèle complexe parce qu'ils ont tenu compte de l'effet sur les deux yeux. Je ne sais pas si cela a été vraiment dit. Comme c'est une pathologie souvent bilatérale, ils ont potentialisé un peu l'analyse et ils ont vraiment pris en compte toutes les données. Je suis toujours un peu partagée parce que c'est vrai que le niveau de preuve n'est pas formidable, mais c'est une pathologie rare, ce sont des enfants prématurés. Je trouve que quand même, le laboratoire a fait un effort sur un essai, avec tous ses défauts.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Je suis d'accord, parce qu'ils se sont installés dans 60 centres, mais à partir du moment où on met en place un essai dans 60 centres, on a fait le plus dur. C'est décevant. Se dire qu'il manque un peu de données pour être vraiment convaincu de la non-infériorité, c'est dommage. C'est dommage de s'être donné tous ces moyens pour finalement manquer de puissance.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Est-ce qu'ils ont fait un calcul d'effectif ? Quelles étaient leurs hypothèses ?

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Il y avait un calcul d'effectif qui acceptait une borne de 5 %, c'est-à-dire une perte d'efficacité de 5 % en valeur absolue.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** C'est basé sur des simulations. Il n'y a pas de formule comme en fréquentiste pour calculer un effectif. C'est aussi un des défauts reconnus du bayésien. C'est le côté un peu magique. « Je dis que c'est rare alors je fais une analyse bayésienne, je n'ai pas d'effectif, je n'ai pas de taux d'erreur parce que je ne me place pas sous l'hypothèse nulle ».

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Ils ne donnaient pas d'a priori, l'a priori était non informatif, donc cela n'a pas de réel intérêt quand il n'y a pas d'a priori informatif.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** L'intérêt, c'est de pouvoir quantifier la taille de l'effet. C'est pour cela que je trouve qu'ils ne sont pas allés jusqu'au bout pour mieux décrire la variabilité du critère de jugement, parce que l'intérêt pour moi du bayésien, c'est que comme tu l'as dit, tu peux calculer des probabilités du fait que l'écart entre les deux groupes sur ton critère soit de 5 %, ou plus petit ou plus grand. Tu peux ne pas te contenter simplement d'un intervalle de crédibilité qui se rapproche du fréquentiste. Tu peux complètement donner un histogramme de la variabilité de l'effet. Je ne sais pas s'ils l'ont donné, mais je ne l'ai pas vu.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Si, ils ont donné la probabilité a posteriori.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Non, mais la loi de la taille de l'effet, puisque l'intérêt du bayésien, pour moi, c'est que tu décris de manière formelle l'incertitude que tu as sur la différence d'effet entre tes deux groupes, alors que dans un test d'hypothèse, tu fais l'hypothèse qu'il n'y a pas de différence et tu calcules la chance que tu as d'avoir vu ce que tu as observé.

Là, c'est la loi a posteriori dans les deux groupes. C'est cela ?

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Oui.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Chaque densité, c'est un groupe de traitement. C'est cela ?

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Oui, et aflibercept, ce sont les traits d'as.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Ils n'ont pas fait la même chose pour la différence ?

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Je n'ai pas vu pour la différence. Après, le CSR fait 10 400 pages.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** De toute façon, tu as raison. Ce sont les limites des seuils, en fait. C'est la même chose pour les tests de signification. Je suis sur un dossier où on m'a demandé si c'était significatif ou non, et j'ai envie de dire qu'en fait on s'en fiche. Quand on en est à se demander si le degré de signification corrigé est à 2,5 %, à 2,49 % ou à 2,52 %, c'est un peu fou de penser que toute la conclusion et notre interprétation reposent sur cela.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Autrement dit, Sylvie et Clara, quelle est votre conclusion sur l'approche méthodologique ? Là, il y a une discussion en particulier sur l'approche bayésienne. On a l'impression que vous avez quelques difficultés toutes les deux, et en tout cas moi, je suis un peu perdu dans tout cela. Quelle est la conclusion ?

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Pour moi, ils ont essayé de faire quelque chose avec les moyens qu'ils avaient sans vouloir inclure trop de sujets.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Patrick Niaudet ?

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** Je pense que l'experte nous a dit qu'il y avait un besoin pour certains patients, donc il faut tenir compte de cela. Maintenant, cette étude apporte-t-elle quelque chose de plus par rapport à ce que nous avons analysé avec LUCENTIS ? Je ne l'ai pas suffisamment en mémoire pour dire si l'étude actuelle est meilleure ou apporte plus d'éléments pour l'accepter, mais je pense qu'il est difficile de refuser l'accès à ce médicament aux prématurés qui en ont besoin.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** J'aurais voulu demander si les injections intravitréennes étaient compliquées à faire. Elle nous a dit que le laser, c'était compliqué.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Non, globalement c'est là-dessus que repose le design de non-infériorité. En gros, c'est une facilité à utiliser les injections d'aflibercept versus le

recours à des anesthésies qui sont plus profondes pour le laser. C'est l'avantage qu'ils mettent en avant pour consentir à une certaine perte d'efficacité.

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** L'acte lui-même est plus simple.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** L'acte lui-même est plus simple, plus rapide et nécessite une anesthésie plus légère. En tout cas, c'est la théorie. C'est ce qui est amené en théorie pour justifier du recours à une étude de non-infériorité.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Pour moi, Clara, la perte d'efficacité dont tu parles est juste liée à une incertitude, en fait.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Il persiste une incertitude.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** On n'arrive pas à démontrer formellement le fait que les données ne puissent pas être compatibles avec une légère perte d'efficacité.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Inversement, en gros, la différence entre les deux groupes est de 3,4 en faveur de l'aflibercept, avec un intervalle de crédibilité qui va de -8 à +16. Il y a 90 % de chances, en gros, que cette différence d'efficacité soit entre -8 et +16. Le seuil inférieur qui avait été choisi était de -5. L'intervalle de crédibilité est à 90 %.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** C'est un problème de précision. Je pense que c'est un problème de taille de l'effet.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Oui. Même si c'est une maladie rare, si on voit qu'en France il y a 240 patients comme population cible, les patients existent quand même. On n'est pas non plus dans une maladie ultra-rare avec 10 patients par an dans le monde.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.** Jean-Christophe Mercier ?

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** J'irai dans le sens de Patrick. C'est-à-dire que si la démonstration n'est pas parfaite, tant s'en faut, en réalité, Elsa Kermorvant nous a bien expliqué qu'il y avait des situations dans lesquelles le laser n'était pas possible, ne serait-ce que cette petite fille cet après-midi.

**Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.-** Pour des raisons pratiques.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Oui, donc il convient d'avoir une alternative. Le SMR peut être jugé faible, modéré, que sais-je encore, mais je serais partisan de prendre le médicament.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Hugues Blondon ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** C'est un peu pour aller dans le même sens. Je pense que le point important de la discussion, ce n'est pas une discussion de spécialiste sur l'approche bayésienne. C'est de savoir pragmatiquement s'il faut que l'on prenne ce médicament ou pas. Bon.

On a un traitement de référence qui est le laser, qui est efficace et qui est bien démontré, et ce nouveau médicament ne fait pas la preuve de la non-infériorité. Soit, donc il ne peut pas être mis en première intention, mais il fait quand même à mon avis la démonstration d'une efficacité, puisqu'on a un taux d'efficacité brut qui est clairement plus élevé que ce qu'on peut attendre de l'histoire naturelle de la maladie, donc ce traitement a une efficacité.

Je crois clairement que dans les situations où le traitement de référence n'est pas applicable, dans cette pathologie grave qui met en péril le pronostic visuel des enfants, il faut faire le pari de prendre ce médicament en deuxième intention. Cela me paraît très clair.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Albert Trinh Duc ?

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Je voudrais savoir, pour les plus anciens, pourquoi en 2020 sur LUCENTIS vous avez dit « non », alors que les besoins étaient les mêmes et alors que probablement à l'époque le laser était beaucoup moins développé qu'il ne l'est maintenant, avec donc un taux d'efficacité qui était peut-être un peu moins bon — je ne sais pas si on peut tenir compte de cela dans RAINBOW -, et pourquoi on dirait « oui » aujourd'hui.

Deuxièmement, est-ce qu'on peut demander une étude post-inscription, et laquelle ? L'experte n'a pas su proposer quelque chose. Allons-nous toujours rester avec cette incertitude ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour répondre à cette question, pour LUCENTIS, nous avons un pourcentage de répondants qui était également important, de l'ordre de 80 %, mais la commission avait penché plutôt du côté négatif méthodologique de l'étude qui ne sortait pas même si les besoins à l'époque avaient été exprimés de la même manière par le Professeur Elsa Kermorvant. Il y avait 80 % versus 62 % avec un p à 0,0254, avec un risque alpha qui avait été prévu à 2,5 % dans l'étude.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Comme l'a rappelé l'expert, ce qui avait joué aussi, c'est l'évaluation du critère qui était quand même beaucoup plus contestable, la technique même utilisée qui était moins adaptée.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Oui, et il y a l'incertitude sur la tolérance à long terme aussi qui avait joué.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Je donne la parole à Étienne, puis nous allons voter.

**M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Du coup, j'ai bien entendu qu'il y avait un besoin pour les patients qui ne pouvaient pas avoir de laser, mais en fait, chez ces patients nous n'avons aucune donnée vu que les patients de l'essai, par définition, pouvaient avoir le laser. C'est quand même un peu gênant de porter notre décision juste sur l'existence d'un besoin, surtout que j'ai quand même entendu qu'en dehors de la problématique du laser versus aflibercept, il y a d'autres problématiques qui ont été évoquées, notamment sur le risque à long terme neurodéveloppemental qui est inconnu, le risque de récurrence qui est plus important, le conditionnement qui n'est pas adapté.

Je suis quand même assez partisan d'évaluer le dossier de la même façon que LUCENTIS et de mettre un SMR insuffisant, surtout que pour des raisons de commodité, la contre-indication

ou la difficulté à faire du laser sera plus importante dès lors que le traitement sera disponible et aura une indication. En effet, nous avons bien compris que c'était beaucoup plus commode de faire une injection d'anti-VEGF que d'emmener l'enfant au bloc faire du laser. Je suis un peu réticent.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Tu proposerais donc l'absence de traitement pour les patients chez qui on ne peut pas faire de laser pour des raisons tout à fait objectives ?

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Je pense que suivant la façon dont on voit les choses, on peut charger plus l'un ou plus l'autre. Là, tu charges un peu plus les anti-VEGF, mais on a entendu aussi que sur le laser, il n'y avait pas le long terme, il y avait les myopies, il y avait un certain nombre de complications qui sont au long cours.

Le deuxième élément, Étienne, c'est qu'on a 200 enfants et qu'ils sont pris en charge dans des centres spécialisés. Je ne crois pas que ces enfants se baladent n'importe où dans la prise en charge. Je crois que nous arrêtons là la discussion. Nous allons voter un SMR et une ASMR. Dans le cas d'un SMR insuffisant, ce sera un SMR insuffisant. Dans le cas où un SMR passe avec une ASMR, il est clair que dans ces conditions, nous le prenons dans la restriction du périmètre telle qu'elle a été envisagée par l'experte, c'est-à-dire quand le laser ne peut pas être réalisé, les conditions très rares. Ensuite, chacun a son opinion. Je vous propose que nous votions.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Est-ce que nous ne pouvons pas mettre aussi une condition avec une EPI ?

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Je veux bien une EPI, mais alors la semaine prochaine je pense que nous allons avoir à discuter d'une EPI en Bureau. C'est une chose de dire que l'on met une EPI, c'est autre chose de construire une EPI qui puisse répondre à la question.

Je veux bien que quelques personnes puissent éventuellement réfléchir à l'EPI, mais cela fait plusieurs fois que nous avons demandé des EPI pendant les réunions et que nous avons dit finalement que nous ne faisons pas d'EPI parce que les EPI telles qu'envisagées étaient un peu trop compliquées à monter. Je veux bien qu'on y réfléchisse et nous pourrions éventuellement en reparler avec le chef de projet si jamais cela passait. Je vous propose que nous votions.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je vous rappelle qu'il y a déjà une étude en cours à long terme qui est prévue pour une durée de 5 ans, donc nous pouvons simplement demander les résultats de cette étude à long terme. Par ailleurs, je vous rappelle que l'experte a recommandé aussi qu'on limite l'inscription à la liste collectivités, et donc qu'on n'autorise pas l'inscription à la liste ville, et qu'on précise en plus dans la stratégie que la prescription doit se faire après une réunion de concertation pluridisciplinaire.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Est-ce que le fait que l'on pourrait avoir une présentation de l'étude BUTTERFLEYE dans quelque temps changerait quelque chose ? J'ai l'impression moi aussi qu'elle est négative. Non ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Oui, elle a les mêmes résultats.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** L'experte a dit qu'elle était un peu meilleure.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** En fait, nous avons déjà les résultats de BUTTERFLEYE qui ont été présentés dans l'AMM américaine, mais cela n'a pas été publié. Nous avons déjà les résultats. C'est une étude à 52 semaines et pas à 24 semaines, et les résultats sont pareils. On va être dans la même situation, c'est-à-dire la non-infériorité non démontrée.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Nous allons nous arrêter là parce que nous avons d'autres dossiers. Nous votons sur le SMR et l'ASMR puisque l'ISP n'est pas demandée.

**Mme KELLEY, pour la HAS.-** C'est le SMR et l'ASMR et il y a un SMR insuffisant puisqu'il y a le miroir à voter. Je reviens juste sur la remarque du chef de projet sur la liste ville qui ne serait pas dans le scope. Il faut quand même que nous nous prononcions, en matière de SMR et d'ASMR, sur chacune des deux listes revendiquées par l'industriel, donc ce serait un SMR insuffisant sur la liste ville, mais je ne comprends pas trop.

**M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Il y a des prématurés qui sont traités en ville ?

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Ce sont les collectivités, donc ce sont les établissements hospitaliers privés ou publics.

**M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Pourquoi demandent-ils la liste ville ? Je ne comprends pas.

**Mme KELLEY, pour la HAS.-** Ils demandent la liste ville, donc il faut que nous nous prononcions.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** C'est parce qu'il y a beaucoup d'ophtalmologues qui sont installés en ville et qui continuent, mais je suis absolument d'accord, les prématurés sont plutôt à l'hôpital et plutôt dans les services de néonatalogie.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Voilà. Allons-y.

**Mme KELLEY, pour la HAS.-** Je vous propose que dans le miroir, ce soit à la fois un SMR insuffisant pour le reste de l'AMM et pour la ville.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** D'accord.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Mme LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 20 votants. Concernant le SMR, il y a 4 voix pour un SMR modéré, 13 voix pour un SMR faible et 3 voix pour un SMR insuffisant. Concernant le niveau d'ASMR, il y a 20 voix pour une ASMR V. Il y a 20 voix pour le SMR insuffisant en miroir. C'est donc un SMR faible et une ASMR V.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour bien préciser les choses, c'est un SMR faible dans les situations où le laser ne peut pas être utilisé et un SMR insuffisant en miroir. C'est une ASMR V. Est-ce versus la stratégie ou versus le laser ?

**M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** C'est dans la stratégie.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** C'est la stratégie.

**Mme KELLEY, pour la HAS.-** Par contre, est-ce les cas où le laser n'est pas possible ou contre-indiqué ? Par rapport au point que soulevait Étienne et au risque de mésusage, ne faut-il pas dire « en cas de contre-indication au laser » ?

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** C'est dans le périmètre, puisque nous avons restreint le périmètre. Cela va être écrit dans la restriction du périmètre du SMR.

**Mme KELLEY, pour la HAS.-** Oui, mais quelle sera cette restriction ? Est-ce que ce sera en cas de contre-indication au laser ou quand le laser ne sera pas possible ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je vous propose de préciser les cas de figure décrits par l'experte.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** C'est la contre-indication au laser ou le laser impossible.

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** C'est aussi le cas impossible parce que la personne n'est pas là pour le faire et qu'il y a urgence.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Il y a les formes très actives où il faut aller très vite. Je crois qu'il y avait trois situations.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Elle a également ajouté les situations où le fait de faire le laser aurait un trop gros impact sur l'état clinique des patients.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** C'est l'anesthésie générale qui est contre-indiquée, donc il y a une contre-indication au laser. On ne peut pas les endormir, donc cela revient au même.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Les trois cas étaient : la forme très active de la maladie, l'atteinte étendue en zone I pour limiter les conséquences visuelles à long terme du laser, et en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Voilà. Très bien.