

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
29 avril 2015****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.

DCI	Dexaméthasone
Code ATC (2015)	S01BA01 (corticoïde)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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 répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. »

SMR	<p>Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte, le service médical rendu par OZURDEX est <u>modéré</u> 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pseudophaques, - ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde. - ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. <p>Il est <u>insuffisant</u> dans les autres cas.</p>
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> - OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. - OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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. - OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula, - insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde. - pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	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) 16/06/2011 : extension d'indication au traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. 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 pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception

Classification ATC	2015 S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01B Anti-inflammatoires S01BA Corticoïdes non associés S01BA0 Dexaméthasone
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des Collectivités dans l'extension d'indication 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 répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

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 pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. »

04 POSOLOGIE

« OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir rubrique Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Une nouvelle administration peut être envisagée chez les patients traités par OZURDEX qui ont présenté une réponse initiale au traitement et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier une nouvelle fois de ce traitement, sans être exposés à un risque significatif.

Une nouvelle administration peut être réalisée après environ six mois si le patient présente une baisse d'acuité visuelle et/ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne, secondaire à la récurrence ou à l'aggravation de l'œdème maculaire diabétique.

À ce jour, il n'y a aucune donnée concernant l'efficacité ou la tolérance suite à l'administration de doses répétées au-delà de 7 implants d'OZURDEX. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Le maintien de l'équilibre glycémique¹ et tensionnel² permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.

La photocoagulation au laser est le premier traitement à avoir démontré son efficacité dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD. La photocoagulation au laser focale s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Plus récemment les anti-VEGF, ranibizumab (2011) et aflibercept (2014) ont obtenu une AMM dans cette indication. Ils sont à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Ces traitements permettent d'obtenir un gain d'acuité visuelle par rapport au laser seul. En l'absence d'études spécifiques, ils ne sont pas recommandés dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

Une photocoagulation dite en grille peut parfois s'envisager en cas d'œdème de type diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF.

En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiniens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intra-vitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

¹ DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86

² UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

Dans les OMD chroniques, en cas d'échec de ces traitements, un implant d'acétate de fluocinolone (ILUVIEN) est indiqué si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

La dexaméthasone en implant (OZURDEX) a une AMM dans la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez les patients pseudophaques ou insuffisamment répondeurs aux traitements non corticoïdes ou chez lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication dans l'OMD	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Corticoïde en implant intravitréen					
ILUVIEN 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 (ASMR IV) 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
Anti-VEGF en injection intravitréenne					
LUCENTIS Ranibizumab Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.	22/06/2011	Important 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. Insuffisant 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 (ASMR IV) 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
EYLEA Aflibercept Bayer Santé	EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique				

06.2 Autres technologies de santé

Autres traitements non médicamenteux :

- la photocoagulation par laser
- la vitrectomie.

► Conclusion

Chez des 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.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
USA	Oui	Indication AMM
Allemagne	Oui	Indication AMM, à l'hôpital ou en ville
Italie	En cours	
Espagne	Oui depuis le 30/09/2014	Indication AMM, à l'hôpital
Portugal	Oui depuis le 17/11/2014	Indication AMM, à l'hôpital
Royaume-Uni	En cours (SMC/NICE)	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité d'OZURDEX dans le cadre de la prise en charge des patients ayant une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD repose principalement sur deux études pivot de protocoles identiques (études MEAD N°206207-010 et N°206207-011³) ayant comparé pendant 3 ans un implant intravitréen de dexaméthasone dosé à 350 µg ou 700 µg à des injections simulées. Note : dans la mesure où le dosage de dexaméthasone à 350 µg n'a pas d'AMM, seuls les résultats du dosage à 700 µg seront présentés comparativement aux injections simulées.

Une étude a été réalisée pour montrer la non-infériorité d'OZURDEX par rapport à LUCENTIS (ranibizumab) chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle (étude 024).

Pour des raisons de confidentialité, cette étude ne sera pas présentée ci-après, toutefois, la Commission de la transparence a tenu compte des résultats de cette étude dans ses conclusions.

³ Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al³. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in patients with Diabetic Macular Oedema. *Ophthalmology* 2014 ;121:1904-14

8.1.1 Etudes versus injections simulées

	Etudes MEAD N°206207-010 et N°206207-011
Objectif principal de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'implant intravitréen de dexaméthasone pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique en comparaison à des injections simulées..
Méthode	Etudes comparatives versus placebo (injections simulées), randomisées en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age \geq 18 ans, ▪ Diabète de type I ou II avec HbA1C \leq 10%, ▪ Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) \geq 34 et \leq 68 lettres ETDRS (20/50 ou moins, mais au moins 20/200 équivalent Snellen) pour l'œil étudié, ▪ Epaisseur rétinienne à l'OCT \geq 300 μm dans l'œil étudié, ▪ OMD dans l'œil étudié impliquant le centre de la macula (fovéa) associée à la rétinopathie diabétique avec l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - traitement médical antérieur pour l'OMD, - traitement antérieur par laser dont le laser le plus récent était réalisé au moins 3 mois avant l'inclusion dans l'étude, de l'avis de l'investigateur, le patient serait en mesure d'améliorer de 15 lettres ou plus sa meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à l'inclusion, malgré la présence de lésions cicatricielles liées au laser, - de l'avis de l'investigateur, le patient ne pourrait pas tirer bénéfice d'un traitement par laser, - refus du traitement au laser par le patient.
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toute chirurgie oculaire de l'œil étudié dans les 90 jours précédant la sélection, ▪ Traitement laser à moins de 3 mois de l'inclusion, ▪ Diabète non contrôlé ou traité depuis peu ou avec passage d'hypoglycémiant oraux vers l'insuline depuis moins de 4 mois avant l'inclusion, ▪ HbA1c supérieur à 10 % au moment de l'inclusion, ▪ Traitement intravitréen de corticoïdes au cours des 6 mois précédant le recrutement (triamcinolone), ▪ Traitement intravitréen d'anti-VEGF au cours des 3 mois précédant le recrutement, ▪ Traitement par corticoïdes systémiques dans le mois précédent l'inclusion, ▪ Antécédent de glaucome, d'hypertension oculaire, ▪ Antécédent de PIO élevée en réponse à un traitement corticoïdes, une PIO > 23 mmHg ou PIO > 21 mmHg si traitement concomitant de l'œil étudié par un ou \geq 2 agents hypotonisants lors de la sélection, ▪ MAVC < 34 lettres dans l'œil non étudié, ▪ Aphakie ou présence de lentille intraoculaire, ▪ Antécédent de vitrectomie pars plana ou de chorioretinopathie sévère, ▪ Anticipation d'un besoin de chirurgie ou traitement laser dans l'année, ▪ Néovascularisation de la rétine, ▪ Infection oculaire, ▪ OBVR ou OVCR, uvéite, œdème maculaire cystoïde pseudophaque, ou toute autre maladie dans l'œil de l'étude qui aurait pu contribuer à l'œdème maculaire.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dexaméthasone 700 μg en implant intravitréen ▪ dexaméthasone 350 μg en implant intravitréen (hors AMM), ▪ Injection simulée <p>Quel que soit le traitement injecté (ou simulé pour le placebo), l'évaluateur était différent de l'injecteur pour préserver l'évaluation masquée.</p>

Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement à J0 dans l'œil étudié. ▪ Suivi des patients tous les 1,5 mois la première année, puis tous les 3 mois les deux années suivantes. Les patients re-traités au 36^{ème} mois avaient une visite supplémentaire au 39^{ème} mois. ▪ Retraitement possible à la même dose et avec un maximum de 7 traitements sur les 3 ans, si l'épaisseur rétinienne dans la zone centrale était > 175 µm à l'OCT ou selon l'interprétation de l'OCT par les investigateurs visant à déterminer tout signe d'œdème rétinien résiduel composé de kystes rétiens ou toute augmentation de l'épaisseur rétinienne à l'intérieur ou à l'extérieur de la zone centrale.
Traitements associés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Photocoagulation panrétinienne en cas de RD proliférative, à l'appréciation de l'investigateur et du patient ▪ Chirurgie de la cataracte à l'appréciation de l'investigateur et du patient
Traitements interdits au cours de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Corticoïde par voie systémique ▪ Immunosuppresseurs ▪ Warfarine ou héparine ▪ Dialyse ▪ Traitement pour l'œdème maculaire incluant les IVT de corticoïdes autres que celui de l'étude, corticoïde par voie périoculaire, traitements chirurgicaux ou au laser pour l'œdème maculaire, anti-VEGF et tout autre traitement pour l'œdème maculaire.
Critères de jugement principaux	<p><u>Critère choisi par l'EMA et le reste du monde :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite). <p><u>Critère choisi par la FDA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC \geq 15 lettres à 3 ans par rapport à la valeur initiale.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation moyenne de la MAVC à 3 ans par rapport à la valeur initiale ▪ % de patient avec une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins de 15 lettres à 3 ans par rapport à l'inclusion. ▪ % de patient avec une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins de 10 lettres à 3 ans par rapport à l'inclusion.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de patients inclus dans chaque étude de phase III était basé sur l'analyse du critère principal d'efficacité entre les implants de dexaméthasone 350 µg et 700 µg par rapport à l'injection simulée (pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC au moins égale à 15 lettres).</p> <p>A partir des études cliniques sur l'OVR (206207-008 et 206207-009), il a été observé que la variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion était de 6,9 lettres et 2,9 lettres respectivement pour le groupe OZURDEX et le groupe injection simulée. L'écart-type observé était de 10 lettres. Pour les études 206207-010 et 011, il a été supposé une différence moyenne de 4 lettres (delta) de la variation moyenne de la MAVC d'OZURDEX versus l'injection simulée et d'une augmentation de 20% de l'écart type (12 lettres) lié d'une part au nombre accru des injections multiples et lié d'autre part à une plus longue durée de l'étude.</p> <p>Par conséquent, avec un risque α à 5% un nombre total de 510 patients dans chaque étude, permettait d'obtenir une puissance de 86% (test de Chi2 bilatéral).</p>
Analyse statistique	<p>L'analyse du critère principal (Variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) a été réalisée par une analyse de la covariance (ANCOVA) avec le traitement comme variable à effet fixe et la MAVC à l'inclusion comme covariable dans la population en ITT pour chaque étude individuelle.</p> <p>Dans le plan d'analyse statistique prévu pour l'analyse combinée des études, le critère principal a été analysé par un modèle d'analyse de la covariance (ANCOVA) avec comme facteurs <u>le traitement</u> et <u>l'étude</u> et comme covariable la MAVC à l'inclusion.</p> <p>La méthode « LOCF » a été utilisée pour l'imputation des valeurs manquantes,</p>

excepté pour les analyses sur les critères secondaires, le % de visites avec un gain ≥ 15 lettres de la MAVC et le critère « données jusqu'à l'événement » pour lesquels les données observées ont été choisies.

Le test Cochran-Mantel-Haenszel a été utilisé pour l'analyse de l'amélioration de la MAVC ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale à 3 ans (%).

Une analyse combinée des deux études MEAD était prévue au protocole.

De nombreuses analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole, toutefois, la randomisation n'a pas été stratifiée selon ces sous-groupes et aucune procédure de gestion du risque α n'a été prévue. Par conséquent, ces analyses doivent être considérées à titre exploratoire. Parmi ces analyses en sous-groupes figurent les analyses chez les patients phaqes et pseudophaques et chez les patients ayant reçu ou non d'autres traitements (laser, anti-VEGF) avant l'étude.

Résultats :

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

➤ Etude 010

Un total de 494 patients a été inclus (population ITT), dont 163 dans le groupe dexaméthasone 700 μg (OZURDEX), 166 dans le groupe dexaméthasone 350 μg et 165 dans le groupe placebo.

Parmi les patients inclus, le pourcentage de patients ayant terminé les trois années d'étude a été de 65,6 % dans le groupe OZURDEX, 71,1 % dans le groupe dexaméthasone 350 μg et 42,4 % dans le groupe injections simulées.

Les principales raisons d'arrêt prématuré de l'étude ont été la survenue d'un événement indésirable (10,9 % sur l'ensemble de 3 groupes) et le manque d'efficacité notamment dans le groupe injections simulées (22,4 % dans le groupe injections simulées versus 5,5 % et 8,4 % dans les groupes dexaméthasone 700 μg et 350 μg).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes dans les 3 groupes.

L'âge moyen des patients était de 63 ans. Le pourcentage d'hommes (61,5 %) était plus élevé que celui des femmes (38,5 %).

L'ancienneté moyenne du diabète était de 16 ans avec une majorité de patients atteints d'un diabète de type 2 (91,1 %) et 70,0 % des patients avaient à l'inclusion un taux de HbA1c ≤ 8 %. La pression artérielle systolique moyenne (PAS) était de 140,6 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne (PAD) moyenne était de 78,8 mm Hg.

L'ancienneté moyenne de l'OMD avant l'inclusion était de 28,39 mois. L'OMD était de type focal dans 37,9 % des cas, diffus dans 19,2 % des cas et intermédiaire dans 37,0 % des cas. L'épaisseur centrale de la rétine moyenne mesurée à l'OCT était de 454,4 μm .

La MAVC moyenne des yeux étudiés était de 56,3 lettres sur l'échelle ETDRS.

Les patients avaient été traités précédemment pour leur OMD par laser dans 71,5 % des cas, par anti-VEGF dans 10,1 % des cas, par un corticoïde intravitréen dans 16,4 % des cas et 23,9 % des patients étaient naïfs de tout traitement.

A l'inclusion, 71,5 % des patients avait un œil étudié phaqué (cristallin naturel) et 28,5 % avaient un œil pseudophaqué (cristallin artificiel = opéré de la cataracte).

La pression intraoculaire (PIO) moyenne était de 15,4 mm Hg.

➤ Etude 011

Un total de 554 patients a été inclus (population ITT), dont 188 dans le groupe dexaméthasone 700 μg , 181 dans le groupe dexaméthasone 350 μg et 185 dans le groupe placebo.

Parmi les patients inclus, le pourcentage de patients ayant terminé les trois années d'étude a été de 63,1 % dans le groupe OZURDEX, 62,9 % dans le groupe dexaméthasone 350 µg et 44,1 % dans le groupe injections simulées.

Les principales raisons d'arrêt prématuré de l'étude ont été la survenue d'un événement indésirable (14,2 % sur l'ensemble de 3 groupes) et le manque d'efficacité notamment dans le groupe injections simulées (7,5 % et 6,2 % dans les groupes dexaméthasone 700 µg et 350 µg et 25,3 % dans le groupe injections simulées).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient globalement homogènes dans les groupes étudiés.

L'âge moyen des patients était de 61,9 ans. Le pourcentage d'hommes (59,9 %) était plus élevé que celui des femmes (40,1 %).

L'ancienneté moyenne du diabète était d'environ 16 ans avec une majorité de patients atteints d'un diabète de type 2 (92,2 %). On peut noter un déséquilibre entre les groupes en termes de taux d'HB1C reflétant un moins bon contrôle du diabète dans les groupes traités par dexaméthasone avec un taux d'HB1C > 8 % chez 36,2 % des patients du groupe OZURDEX, 34,3 % de ceux du groupe dexaméthasone 350 µg versus 25,9 % dans le groupe injections simulées.

La pression artérielle systolique moyenne (PAS) était de 137,4 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne (PAD) moyenne était de 79,0 mm Hg.

L'ancienneté moyenne de l'OMD avant l'inclusion était de 24,5 mois. L'OMD était de type focal dans 39,4 % des cas, diffus dans 19,1 % des cas et intermédiaire dans 35,6 % des cas. L'épaisseur centrale de la rétine moyenne mesurée à l'OCT était de 472,0 µm.

La MAVC moyenne des yeux étudiés était de 56,0 lettres sur l'échelle ETDRS. Les patients avaient été traités précédemment pour leur OMD par laser dans 62,3 % des cas, par anti-VEGF dans 7,2 % des cas, par un corticoïde intravitréen dans 19,3 % des cas et 31,2 % des patients étaient naïfs de tout traitement.

A l'inclusion, 75,8 % des patients avait un œil étudié phaque et 24,2 % avaient un œil pseudophaque.

La pression intraoculaire (PIO) moyenne était de 15,4 mm Hg.

Nombre d'injections au cours de l'étude :

➤ Etude 010

Le nombre moyen d'injections au cours des 3 ans a été de 4,2 injections dans le groupe OZURDEX et de 3,2 dans le groupe injections simulées (à noter qu'il y a eu beaucoup d'arrêts prématurés de l'étude dans ce groupe).

➤ Etude 011

Le nombre moyen d'injections au cours des 3 ans a été de 4,1 injections dans le groupe OZURDEX et de 3,3 dans le groupe injections simulées (à noter qu'il y a eu beaucoup d'arrêts prématurés de l'étude dans ce groupe).

Critère de jugement principal (voir tableau 1) :

La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées en termes de Variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale (3 ans) (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) a été démontrée uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 2,1 lettres ($p = 0,016$), toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

Critères de jugement secondaires (voir tableau 2) :

Dans les deux études MEAD, OZURDEX a été supérieur aux injections simulées en termes de :

- pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 10 lettres avec des différences de 8,8 % dans l'étude 010 ($p = 0,038$) et de 11,5 % dans l'étude 011 ($p = 0,003$) ;
- pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres avec des différences de 15,6 % dans l'étude 010 ($p = 0,038$) et de 9,7 % dans l'étude 011 ($p = 0,040$).

OZURDEX a été supérieur aux injections simulées en termes de variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 3,2 lettres ($p = 0,020$), toutefois cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

Tableau 1 : Variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale (3 ans) (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) (population ITT)

	Etude 206207-010		Etude 206207-011	
	OZURDEX N = 163	injection simulée N = 165	OZURDEX N = 188	injection simulée N = 185
MAVC(ETDRS) à l'inclusion (\pm EC)	56,2 ($\pm 10,05$)	56,8 ($\pm 8,66$)	55,9 ($\pm 9,83$)	67,0 ($\pm 8,76$)
Variation de la MAVC de 1,5 mois à 3 ans (ASC) par rapport à l'inclusion (\pm ET)	4,1 ($\pm 8,16$)	1,9 ($\pm 7,74$)	2,9 ($\pm 8,55$)	2,0 ($\pm 8,20$)
Différence OZURDEX versus injection simulée IC _{95%} p	2,1 [0,4 ; 3,8] 0,016		0,8 [-0,9 ; 2,4] 0,366	

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT)

	Etude 206207-010		Etude 206207-011	
	OZURDEX N = 163	injection simulée N = 165	OZURDEX N = 188	injection simulée N = 185
% de patients ayant un gain ≥ 15 lettres à 3 ans	22,1	13,3	22,3	10,8
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC _{95%} p	8,8 [0,5 ; 17,0] 0,038		11,5 [4,1 ; 19] 0,003	
% de patients ayant un gain ≥ 10 lettres à 3 ans	38,7	23,0	34,6	24,9
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC _{95%} p	15,6 [5,8 ; 25,4] 0,002		9,7 [0,5 ; 18,9] 0,040	
Variation moyenne de la MAVC à 3 ans par rapport à l'inclusion	4,1 ($\pm 8,16$)	0,8 ($\pm 7,74$)	1,3 ($\pm 17,03$)	-0,0 ($\pm 15,41$)
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC _{95%} p	3,2 [0,5 ; 5,9] 0,020		1,1 [-2,1 ; 4,3] NS	

Analyses sur les sous-groupes de patients retenus dans l'indication de l'AMM (analyses prévues dans le protocole, pas de stratification de la randomisation) :

▪ **Patients pseudophaques (voir tableau 3) :**

Dans les deux études MEAD, OZURDEX a été supérieur au placebo chez les patients pseudophaques en termes de variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) avec une différence de 6,9 lettres (p = 0,001) dans l'étude 010 et de 3,6 lettres (p = 0,018) dans l'étude 011. La différence entre les groupes a atteint le seuil de pertinence clinique (5 lettres) uniquement dans l'étude 010.

OZURDEX a été supérieur au placebo chez les patients pseudophaques en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC \geq 15 lettres uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 15,4 % (p = 0,017).

▪ **Patients ayant reçu d'autres traitements (laser, anti-VEGF) avant l'inclusion (voir tableau 4) :**

Dans les deux études MEAD, OZURDEX a été supérieur au placebo chez les patients ayant des antécédents de traitement en termes de variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 2,6 lettres (p = 0,011), toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

Dans les deux études MEAD, OZURDEX a été supérieur aux injections simulées chez les patients ayant des antécédents de traitements en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC \geq 15 lettres avec une différence de 10,9 % (p = 0,20) dans l'étude 010 et 9,8 % (p = 0,032) dans l'étude 011.

Tableau 3 : Résultats dans le sous-groupe des patients pseudophaques (population ITT)

	Etude 206207-010		Etude 206207-011	
	OZURDEX N = 44	injection simulée N = 50	OZURDEX N = 42	injection simulée N = 51
Variation moyenne de la MAVC de 1,5 mois à 3 ans (ASC) par rapport à l'inclusion	9,5 (\pm 10,45)	2,6 (\pm 10,42)	4,9 (\pm 7,89)	1,3 (\pm 7,02)
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC _{95%} p	6,9 [2,7 ; 11,1] 0,001		3,6 [0,6 ; 6,6] 0,018	
% de patients ayant un gain \geq 15 lettres à 3 ans	34,1	16,0	11,9	5,9
Différence OZURDEX versus inj. Simulée IC _{95%} p	15,4 [2,8 ; 28,0] 0,017		6,0 [-5,7 ; 17,8] NS	

Tableau 4 : Résultats dans le sous-groupe des patients ayant des antécédents de traitement par laser ou anti-VEGF (population ITT)

	Etude 206207-010		Etude 206207-011	
	OZURDEX N = 123	injection simulée N = 127	OZURDEX N = 124	injection simulée N = 134
Variation moyenne de la MAVC de 1,5 mois à 3 ans (ASC) par rapport à l'inclusion	3,8 (± 8,49)	1,6 (± 7,13)	2,7 (± 8,97)	1,8 (± 7,92)
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC _{95%} p	2,6 [0,6 ; 4,6] 0,011		0,7 [-1,3 ; 2,6] NS	
% de patients ayant un gain ≥ 15 lettres à 3 ans	22,0	11,0	21,0	11,2
Différence OZURDEX versus inj. Simulée IC _{95%} p	10,9 [1,8 ; 20,0] 0,020		9,8 [0,8 ; 18,7] 0,032	

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Analyse combinée des études MEAD

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement par OZURDEX ou à la procédure d'injection les plus fréquemment rapportés ont été : cataracte (20,1 % versus 6 % avec les injections simulées), augmentation de la PIO (27,7 % versus 2,3 %), hémorragie conjonctivale (16,4 % versus 9,7 %), hypertension oculaire (5,8 % versus 1,1 %).

L'augmentation de la PIO n'a pas dépassé 3,2 mm Hg à toutes les visites dans le groupe traité par OZURDEX.

L'incidence des événements indésirables oculaires graves liés au traitement a été de 4,6 % dans le groupe OZURDEX et de 0,3 % dans le groupe injections simulées. Il s'agissait principalement de cataracte (10 patients versus 3) et d'hémorragie intravitréenne (10 patients versus 5).

Les événements oculaires graves liés à l'injection (détachement de rétine, glaucome, endophtalmie) ont concerné moins de 1 % des patients.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance relatives aux indications dans l'œdème maculaire consécutif à une OBVR ou une OVCR et dans le traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse, couvrant la période du 17 juin 2009 au 28 février 2014.

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 « Effet indésirable » avec l'ajout des effets indésirables suivants : endophtalmie, complication lors de l'implantation, migration du dispositif, hypotonie oculaire et décollement de la rétine.

8.2.3 Données issues du RCP

Les données de tolérance recueillies avec partir des cliniques relatives à l'ensemble des indications d'OZURDEX ont permis d'établir la liste des effets indésirables et leur fréquence : Les effets indésirables très fréquents ($\geq 10/100$) observés avec OZURDEX sont : augmentation de la PIO, cataracte et hémorragie conjonctivale.

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $<1/10$) observés avec OZURDEX sont : maux de tête, Hypertension oculaire, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré*, acuité visuelle réduite*, trouble/altération de la vision, décollement du vitré*, corps flottants du vitré*, opacités du vitré*, blépharite, douleur oculaire*, photopsie*, œdème conjonctival*, hyperémie conjonctivale*.

* : Effets indésirables considérés comme étant liés à la procédure d'injection intravitréenne (la fréquence de ces effets indésirables est proportionnelle au nombre de traitements reçus).

« Œdème maculaire diabétique

La tolérance d'OZURDEX chez des patients présentant un œdème maculaire diabétique a été évaluée dans deux études de phase III, randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo. Dans les 2 études, 347 patients au total ont été randomisés et ont reçu OZURDEX et 350 patients ont reçu un placebo.

Pendant toute la durée de l'étude, la cataracte et l'augmentation de la PIO étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX (voir ci-dessous).

Dans les études cliniques de l'OMD sur trois ans, 87 % des patients dont l'œil phaqué a été traité par OZURDEX présentaient à l'inclusion un certain degré d'opacification du cristallin/de cataracte précoce. Pour l'ensemble des études sur trois ans, l'incidence de tous les types de cataracte observés (p. ex., cataracte corticale, cataracte diabétique, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, cataracte lenticulaire, cataracte) était de 68 % chez les patients dont l'œil phaqué a été traité par OZURDEX tout au long de l'étude. 59 % des patients dont l'œil phaqué a été étudié, ont dû subir une chirurgie de la cataracte avant la visite finale à trois ans, la majorité des interventions ayant été réalisée au cours des 2^e et 3^e années.

La PIO moyenne dans l'œil étudié était la même à l'inclusion dans les deux groupes de traitement (15,3 mmHg). L'augmentation moyenne par rapport à la PIO initiale n'a pas dépassé 3,2 mmHg à toutes les visites dans le groupe traité par OZURDEX ; la PIO moyenne étant maximale lors la visite réalisée 1,5 mois après l'injection et retrouvant environ sa valeur à l'inclusion dans les 6 mois suivant l'injection. Le taux et l'amplitude de l'augmentation de la PIO suite à un traitement par OZURDEX n'ont pas augmenté suite à une nouvelle injection.

Chez 28 % des patients traités par OZURDEX, l'augmentation de la PIO était ≥ 10 mm Hg par rapport à la valeur initiale lors d'une ou de plusieurs visites de l'étude. À l'inclusion 3 % des patients ont eu recours à un ou plusieurs médicaments visant à diminuer la PIO. Dans l'ensemble 42 % des patients ont eu recours à des médicaments visant à réduire la PIO à un moment ou à un autre au cours des études sur trois ans, avec une majorité de patients recevant plus d'un traitement. L'utilisation maximale (33 %) a eu lieu au cours des 12 premiers mois et est restée similaire d'une année sur l'autre.

Au total, 4 patients (1 %) traités par OZURDEX ont subi une intervention de l'œil étudié pour traiter une augmentation de la PIO. Un patient a dû subir une intervention chirurgicale par incision (trabéculéctomie) suite à une augmentation de la PIO cortisonique ; un patient a subi une trabéculéctomie suite à la présence de fibrine dans la chambre antérieure qui bloquait l'évacuation de l'humeur aqueuse, provoquant ainsi une augmentation de la PIO ; un patient a subi une iridotomie pour un glaucome à angle fermé et un patient a subi une iridectomie secondaire à une chirurgie de la cataracte. Aucun patient n'a eu recours à un retrait de l'implant par vitrectomie pour contrôler la PIO. »

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX, implant intravitréen de dexaméthasone dosé à 700 µg dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD repose sur deux études cliniques (MEAD 010 et 011) de protocoles identiques versus placebo (injections simulées), randomisées en simple aveugle (évaluateur masqué), d'une durée de 3 ans. L'étude comportait aussi un bras dexaméthasone 350 µg (dosage non validé par l'AMM).

Les patients inclus avaient un OMD dû un diabète de type I ou II, impliquant le centre de la macula. Leur acuité visuelle était ≥ 34 et ≤ 68 lettres ETDRS. Les patients inclus ne pouvaient pas bénéficier d'un traitement au laser ou refusaient un traitement au laser. Le diabète devait être contrôlé avec une HbA1C ≤ 10 %.

Les patients ont reçu leur traitement à J0 puis des retraitements étaient possibles, avec un maximum de 7 traitements au cours des 3 années d'étude, si l'épaisseur rétinienne dans la zone centrale était > 175 µm à l'OCT ou selon l'interprétation de l'OCT par les investigateurs visant à déterminer tout signe d'œdème rétinien résiduel composé de kystes rétiens ou toute augmentation de l'épaisseur rétinienne à l'intérieur ou à l'extérieur de la zone centrale. Ces critères de retraitement ne tiennent pas compte aussi de l'acuité visuelle contrairement aux préconisations de l'AMM.

Les études 010 et 011 ont inclus, respectivement, 494 et 554 patients. Il convient de noter qu'un pourcentage important de patients a arrêté prématurément l'étude (34,4 et 36,9 % dans le groupe OZURDEX et 57,6 et 55,9 % dans le groupe injections simulées). La principale cause d'arrêt prématuré de l'étude dans le groupe injections simulées était due au manque d'efficacité (22,4 et 25,3 % versus 5,5 % et 7,5 % dans le groupe OZURDEX). Dans l'ensemble des groupes, le pourcentage d'arrêt de traitement pour effets indésirables était comparable, de 10 et 14 % dans respectivement dans les 010 et 011. Le calcul des effectifs de ces deux études n'a pas tenu compte d'un pourcentage prévisible d'arrêt prématuré de l'étude. Par ailleurs, aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été prévue au protocole.

Les caractéristiques des patients étaient globalement homogènes entre les groupes mais les patients du groupe OZURDEX dans l'étude 011 avait un moins bon contrôle de leur diabète avec un pourcentage de patients ayant un taux d'HB1c > 8 % de 36,2 % comparativement aux patients du groupe injections simulées (25,9 %).

Dans la population ITT, la variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans (aire sous la courbe) par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe OZURDEX que dans le groupe injections simulées seulement dans l'étude 010 : 4,1 lettres avec OZURDEX versus 1,9 lettres avec les injections simulées, soit une différence de 2,1 lettres ($p = 0,016$). Toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente (< 5 lettres).

Dans les deux études, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 3 ans a été plus important avec OZURDEX qu'avec les injections simulées :

- Etude 010 : 22,1% versus 13,3 % soit une différence de 8,8 % ($p = 0,038$)
- Etude 011 : 22,3 % versus 10,8 % soit une différence de 11,5 % ($p = 0,003$)

Des analyses en sous-groupes, prévues au protocole (sans stratification de la randomisation), ont été réalisées notamment chez les patients pseudophaques et chez les patients ayant reçu d'autres traitement avant l'inclusion (laser, anti-VEGF) :

- Chez les patients pseudophaques :
 - La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées a été démontrée dans les deux études, en termes de variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans par rapport à l'inclusion avec une différence de 6,9 lettres ($p = 0,001$) dans l'étude 010 et de 3,6 lettres ($p = 0,018$) dans l'étude 011, cette dernière valeur n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique.
 - La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 3 ans a été démontrée uniquement dans l'étude 010 (24,2 % versus 8,8 %, $p = 0,017$)
- Chez les patients avec antécédents de traitements :
 - La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées en termes de variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans (Aire sous la courbe) par rapport à l'inclusion a été démontrée uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 2,6 lettres ($p = 0,11$), toutefois cette différence n'est pas cliniquement pertinente.
 - La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 3 ans a été dans les deux études : 22,0 % versus 11,0 % dans l'étude 010 ($p = 0,020$) et 21,0 % versus 11,2 % dans l'étude 011 ($p = 0,032$).

Au total, les résultats des deux études MEAD ont en évidence des effets de faible amplitude avec OZURDEX par rapport aux injections simulées, n'atteignant pas toujours la significativité statistique dans l'étude 011, notamment pour le critère de jugement principal (variation de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans), et atteignant le seuil de pertinence clinique pour ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients pseudophaques. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des biais liés notamment au pourcentage important d'arrêts prématurés de l'étude dont il n'a pas été tenu compte dans le calcul des effectifs et pour lequel aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été prévue au protocole de ces deux études et, dans l'étude 011, à un moins bon contrôle du diabète chez les patients traités par OZURDEX. De plus, la non prise en compte de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque α pour les nombreuses analyses en sous-groupes réalisées ne permettent pas de conclure sur l'intérêt d'OZURDEX dans ces sous-groupes, en particulier, chez les patients pseudophaques et chez les patients ayant reçu des traitements antérieurs (laser, anti-VEGF). On ne dispose pas de données spécifiques chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

La tolérance au cours des études MEAD a été conforme au profil de tolérance connu de la dexaméthasone en implant intravitréen avec une fréquence importante de cataracte (20,1 % avec OZURDEX versus 6,0 % avec les injections simulées), d'augmentation de la PIO (27,7 % versus 2,3 %) et d'hémorragie conjonctivale (16,4 % versus 9,7 %).

Les événements oculaires graves liés à l'injection (décollement de rétine, glaucome, endophtalmie) ont concerné moins de 1 % des patients.

08.4 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle est un préalable à tout traitement de l'œdème maculaire diabétique.

La photocoagulation au laser et les anti-VEGF intravitréens sont des traitements de première intention.

La photocoagulation au laser focale s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa. Les anti-VEGF sont réservés aux formes diffuses d'œdème maculaire ou focale atteignant le centre de la fovéa.

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 optimisée, dans les cas suivants :

- patients pseudophaques en cas 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'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 optimisée, 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^{4,5}. 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 maculaire⁶. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

⁴ Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

⁵ Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

⁶ 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.

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^{ème} 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 :

- pseudophaques,
- 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique :

- chez les patients pseudophaques,
- ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. »

et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte :

- **OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS chez les patients pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique.**
- **OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.**
- **OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.**

010.3 Population cible

La population cible d'OZURDEX dans son extension d'indication est définie par les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique, pour lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophaques en cas de forme diffuse ou de fuites centrales
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est de 4,6 % (Mandereau-Bruno⁷) soit, en se rapportant à la population générale française âgée de 18 ans et plus (données INED 2015), une population de 2 302 000 patients.

La prévalence de l'œdème maculaire diabétique chez les diabétiques a été estimé à 4,8 % (Delcourt, 2009⁸) soit 110 000 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 73 260 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Entred) soit 36 630 patients.

Patients pseudophaques ayant un OMD diffus ou avec fuites centrales :

Environ la moitié des OMD sont diffus (Romero, 2007⁹) soit environ 18 315 patients.

OMD avec fuites centrales (avis d'expert) : environ 10 000 patients.

Soit un total de 28 315 patients.

La proportion des pseudophaques peut être évaluée sur la base des études (MEAD, 024, VISTA et VIVID) autour de 30 % soit **8 500** patients pseudophaques ayant un OMD diffus ou avec fuites centrales avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique.

Patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde : selon avis d'experts, la proportion de patients non répondeurs à un traitement par anti-VEGF et/ou par laser peut être

⁷ Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse- Edoth S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(30-31):493-9. <http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/> 2014_30-31_1.html

⁸ Delcourt et al. Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French population. Diabetes Metab 2009 ; 35:431-8.

⁹ Romero P et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. J Diabetes Complications 2007; 21:172-80.

estimée entre 15 et 20 % soit une population de **5 500 à 7 300** patients ayant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique, non répondeurs à un traitement non corticoïde.

Patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne conviendrait pas : selon avis d'expert, la proportion des patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne conviendrait pas peut être estimée entre 20 et 35 % soit une population de **7 300 à 12 800** patients ayant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique pour lesquels un traitement non corticoïde ne conviendrait pas.

Au total, la population cible d'OZURDEX dans son extension d'indication peut être estimée entre 21 300 et 28 600 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

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.

► **Demandes de données**

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 :

- 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) ;
- les conditions d'utilisation de la spécialité (fréquence des injections, visites de suivi, critères de retraitement et d'arrêt de traitement) ;
- 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).