



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 octobre 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 22 février 2007 (JO du 3 octobre 2007).

VISUDYNE 15 mg, poudre pour solution pour perfusion
Flacon de 15 mg (CIP : 355 307-6)

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Vertéporfine

Code ATC : S01LA01

Liste I

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Médicament d'exception

Date de l'AMM européenne : 27 juillet 2000

Date des principaux rectificatifs d'AMM :

- | | |
|-----------------|---|
| 20 mars 2001 : | Extension d'indication : « traitement des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte » |
| 22 août 2002 : | Extension d'indication : « traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge chez des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie » |
| 23 avril 2008 : | Abrogation de l'AMM dans l'indication : « traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie ». |

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Vertéporfine

1.2. Indications

« VISUDYNE est indiqué dans le traitement :

- des adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible, ou
- des adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte. »

1.3. Posologie

« VISUDYNE ne doit être utilisée que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou une myopie forte. »

La photothérapie dynamique (PDT) par VISUDYNE comprend deux étapes :

La première étape consiste en une perfusion intraveineuse de VISUDYNE, pendant 10 minutes à la dose de 6 mg/m² de surface corporelle, diluée dans 30 ml de solution pour perfusion.

La seconde étape consiste à activer VISUDYNE par la lumière, 15 minutes après le début de la perfusion.

Les patients doivent être réévalués tous les 3 mois. En cas de récurrence, le traitement par VISUDYNE peut être administré jusqu'à 4 fois par an. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 11 octobre 2000

Inscription dans le « Traitement de la DMLA chez des patients présentant une NVC rétrofovéolaire à prédominance visible »

Le service médical rendu par VISUDYNE est important dans cette indication.

L'amélioration du service médical rendu est majeure (niveau I).

Avis de la Commission 20 novembre 2002

Inscription dans l'extension d'indication dans le « traitement des patients présentant une NVC due à la myopie forte »

Le service médical rendu par VISUDYNE est important dans l'extension d'indication.

L'amélioration du service médical rendu est majeure (niveau I).

Avis de la Commission du 23 juillet 2003

Inscription dans l'indication du « traitement des patients présentant une DMLA avec une NVC rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie »

Le service médical rendu est important.

L'ASMR de niveau I est confirmée dans l'extension d'indication au traitement des patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge avec une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie.

En l'absence de données suffisantes, la Commission ne peut se prononcer sur les formes associées à des décollements de l'épithélium pigmentaire ou des anastomoses rétino-choroïdiennes.

Les examens permettant d'établir le diagnostic doivent comporter une angiographie à la fluorescéine complétée obligatoirement par une angiographie au vert d'indocyanine. Il appartient à l'ophtalmologiste de conserver la documentation des différents éléments justifiant la mise sous traitement.

Avis de la Commission du 17 décembre 2003 (complément de l'avis du 23 juillet 2003)

Nouvel examen dans l'indication du « traitement de la DMLA chez des patients présentant une NVC rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie »

Le SMR est important dans la DMLA rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie (sauf en cas de décollement de l'épithélium pigmentaire et/ou d'anastomoses rétino-choroïdiennes)

Le service médical rendu est insuffisant dans le cas des patients présentant un décollement de l'épithélium pigmentaire.

Le service médical rendu est faible dans le cas des patients présentant des anastomoses rétino-choroïdiennes débutantes, sans décollement de l'épithélium pigmentaire.

Le service médical rendu est insuffisant dans le cas des patients présentant des anastomoses rétino-choroïdiennes non débutantes (avec fibrose cicatricielle).

VISUDYNE apporte une amélioration modérée (niveau III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle dans les formes associées à des anastomoses débutantes (absence de fibrose cicatricielle) sans décollement de l'épithélium pigmentaire.

Avis de la Commission du 29 novembre 2006

Renouvellement d'inscription

Traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible :

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont celles qui sont responsables du plus grand nombre de baisse d'acuité visuelle sévère.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse : le pegaptanib (MACUGEN).

Le service médical rendu par VISUDYNE est important.

Traitement des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte :

Les complications néovasculaires de la myopie forte sont parmi les plus brutales d'apparition et peuvent être responsables d'un handicap important dû à la perte de la vision centrale. Ce handicap est d'autant plus sévère qu'il survient souvent chez des patients en âge de travailler.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette indication.

Le service médical rendu par VISUDYNE est important.

Avis de la Commission du 12 septembre 2007

Demande de radiation dans l'indication des « NVC rétrofovéolaires occultes » suite à l'abrogation de l'AMM dans cette indication

Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics dans l'indication : « traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge chez des patients présentant une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie ».

La commission prend acte du nouveau libellé des indications maintenues dans l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2012)

S	Organe sensoriel
S01	Médicaments ophtalmologiques
S01L	Médicaments pour les troubles oculaires vasculaires
S01LA	médicaments antinéovascularisation
S01LA01	Vertéporfine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse de la même classe pharmaco-thérapeutique.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans le traitement de la DMLA, il s'agit des médicaments de la classe des anti-VEGF : pegaptanib (MACUGEN) et ranibizumab (LUCENTIS).

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 nouvelles études cliniques ayant évalué l'efficacité de la photothérapie dynamique (PTD) par vertéporfine associée au ranibizumab, en comparaison au ranibizumab seul ou à la vertéporfine seule dans le traitement de la DMLA néovasculaire (FOCUS, DENALI, MONT-BLANC, et RADICAL).

Les études FOCUS, MONT-BLANC et RADICAL ne seront pas décrites ci-après dans la mesure où il s'agit d'études de phase II.

Etude DENALI¹ : vertéporfine + ranibizumab versus ranibizumab

Etude de phase IIIb randomisée en double aveugle ayant comparé pendant 24 mois (durée ramenée ensuite à 12 mois suite aux résultats de l'étude de phase II MONT-BLANC qui a montré la non-infériorité de l'association vertéporfine + ranibizumab au ranibizumab seul) chez 321 patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovolaire visible ou occulte. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de l'un au moins des traitements en association ranibizumab + PTD par vertéporfine par rapport au ranibizumab en monothérapie en termes de variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à la valeur initiale. La borne de non-infériorité a été fixée à 7 lettres (ETDRS).

Les patients ont été répartis dans 3 groupes :

- ranibizumab 0,5 mg + PTD par vertéporfine à fluence standard (50 J/cm²) (n = 104)
- ranibizumab 0,5 mg + PTD par vertéporfine à fluence réduite (25 J/cm²) (n = 105)
- ranibizumab 0,5 mg en monothérapie (n = 112)

Dans les groupes association, les patients ont été traités par vertéporfine à J0 et par 3 injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab 0,5 mg. A partir du mois 3, la décision de retraiter par vertéporfine ou ranibizumab était prise par l'investigateur lors des visites mensuelles de contrôle en fonction de critères pré-spécifiés basés sur l'OCT, l'examen ophtalmoscopique, la mesure d'acuité visuelle et l'angiographie à la fluorescéine.

Les patients du groupe ranibizumab ont reçu des injections intravitréennes mensuelles pendant toute la durée de l'étude et ont eu des PTD simulées.

Résultats :

Parmi les 321 patients randomisés, 286 (89,1 %) ont terminés l'étude. L'analyse des résultats a été faite sur la population ITT.

Avant traitement, l'acuité visuelle moyenne corrigée était de 54 lettres (ETDRS). De 53 à 58 % des patients en fonction des groupes avaient des lésions de type occulte ou visible minoritaire.

A 12 mois, l'acuité visuelle a été améliorée de +8,1 lettres avec le ranibizumab et de +5,3 lettres avec l'association PTD fluence standard et de +4,4 lettres avec l'association PTD fluence réduite. La non-infériorité n'a pas été démontrée.

4.2. Effets indésirables

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance internationales couvrant la période du 16 décembre 2004 au 31 décembre 2007 et françaises couvrant la période du 1^{er} avril 2005 au 31 décembre 2010.

¹ Données Novartis (rapport d'étude clinique) non publiées

Suite à l'analyse de ces données, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée par l'ajout des effets indésirables suivants :

- infarctus du myocarde, parfois dans les 48 heures suivant la perfusion, en particulier chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires ;
- déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien ;

La rubrique « Grossesse et allaitement » a été modifiée comme suit :

« Allaitement : la vertéporfine et son métabolite diacide sont excrétés en faible quantité dans le lait humain. En conséquence, Visudyne ne doit pas être administré aux femmes allaitantes, ou bien l'allaitement doit être interrompu pendant les 48 heures suivant l'administration. »

Les données de pharmacovigilance issues de la période du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2011 n'ont pas mis en évidence de signal nouveau de tolérance justifiant une modification du RCP. Toutefois, la survenue d'un certain nombre d'événements indésirables (troubles pancréatiques et hépatobiliaires, troubles auriculaires et du labyrinthe, événements cardiovasculaires, douleur thoracique, diminution de l'acuité visuelle, œdème maculaire et de la rétine, augmentation de la pression intraoculaire) concomitante à l'utilisation de VISUDYNE doit être surveillée.

4.3. Conclusion

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance ne sont pas susceptibles de modifier le rapport efficacité/effets indésirables de VISUDYNE.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Etude observationnelle dans la myopie forte : étude VISEOM

En 2002, la CT a demandé la réalisation d'une étude post-inscription sur VISUDYNE dans la myopie forte. Le libellé de la demande était le suivant : « Un suivi des patients devra être mis en place. Celui-ci devra comporter l'évolution de l'acuité visuelle, le délai de retraitement et le nombre de retraitements, stratifiés sur l'âge des patients (moins de 50 ans et plus de 50 ans). »

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle, l'étude VISEOM, qui s'est déroulée de juin 2007 à novembre 2009. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les conditions d'utilisation de VISUDYNE et de suivre l'évolution clinique (acuité visuelle) des patients traités à 24 mois.

- Données à l'inclusion

Les 34 centres ayant accepté de participer à l'étude étaient essentiellement des cliniques privées (35,3%) et des cabinets libéraux (35,3%), dont plus de la moitié avaient un niveau d'activité supérieur à 200 PDT par an (« activité importante »), versus 34% à l'échelon national. Au total, 20 centres ont été actifs et ont inclus 68² patients, dont 62 respectaient les critères d'inclusion³. Ces patients étaient âgés en moyenne de 55 ans (27,4% étaient âgés

² Le protocole prévoyait d'inclure 38 centres et 224 patients, soit 112 patients par classe d'âge de moins et de plus de 50 ans.

³ 6 patients ont été exclus car ils présentaient des néovaisseaux juxta-fovéolaires (l'indication est limitée aux NVC rétrofovéolaires dus à la myopie forte)

de moins de 50 ans) et 82,3% étaient des femmes. L'ancienneté moyenne du diagnostic de NVC de l'œil étudié était de 4,6 mois.

L'atteinte était unilatérale dans 95,2% des cas (seulement 3 patients avaient une atteinte bilatérale). Parmi les patients inclus, 57 (91,9%) avaient des NVC visibles, 4 des NVC occultes (6,5%) et 1 des NVC dont la nature n'a pas été déterminée.

Les caractéristiques sociodémographiques ne différaient pas selon la tranche d'âge (+/- 50 ans).

Sur les 62 patients inclus, 39 patients étaient primo-traités (62,9%), c'est-à-dire qu'ils n'avaient jamais été traités pour leur NVC, et 23 étaient non primo-traités (37,1% : traitement précédent par laser, anti-VGEF, corticoïdes, VISUDYNE, etc.). Quarante deux étaient naïfs de traitement par VISUDYNE (67,7%).

Pour les 20 patients déjà traités par VISUDYNE, les 2/3 avaient reçu une seule injection et le nombre moyen de traitements par VISUDYNE étaient de 1,7 par patient.

Si l'on considère les critères de mise sous traitement : acuité visuelle $\geq 2,5$ et diamètre du spot $< 5400 \mu\text{m}$, 57,1% des patients naïfs et 59,0% des patients primotraités n'y répondaient pas.

- Retraitements par Visudyne

Dans l'étude, 34% des patients ont été retraités par PDT avec VISUDYNE au moins une fois au cours des 12 mois de suivi : 11 patients ont été retraités une fois (20,8% des patients), 6 deux fois (11,3%) et un patient a été retraité 3 fois.

Au total, 22,2% des patients ont été traités dans un délai inférieur à 3 mois entre injections par VISUDYNE, 55,6% dans un délai de 3 à 6 mois, 16,7% dans un délai de 6 à 9 mois et 5,6% dans un délai de 9 à 12 mois.

- Traitements concomitants

Au cours du suivi, 16 patients (30,2% des 53 patients de la population per-protocole) ont été traités par un anti-VEGF (dont 13 par ranibizumab, 2 par bevacizumab et 1 par pegaptanib) : 10 patients n'ont été traités par anti-VEGF seul et 6 ont également reçu un traitement par VISUDYNE.

- Evolution de l'acuité visuelle de loin (ETDRS pure et Monoyer convertie)

L'évolution de l'acuité visuelle de loin, mesurée par l'échelle ETDRS ou Monoyer convertie, est connue pour 53 patients à 12 mois (84,1%). Sur ces 53 patients, l'acuité visuelle moyenne de loin à l'inclusion était de 41,1 lettres ($\pm 22,2$) avec une médiane à 48 lettres. A 1 an, elle était de 51,7 ($\pm 19,2$). Un gain moyen de 10,6 lettres (+/- 22,3) statistiquement significatif (gain médian de 7 lettres) a été observé entre l'inclusion et la visite à 12 mois.

Cependant, pour les 20 patients dont l'acuité visuelle a été mesurée par l'échelle ETDRS, l'acuité visuelle moyenne de loin est restée stable pendant cette période : elle est passée de 46,1 (+/- 17,4) à 44,8 (+/- 22,5) lettres avec une médiane qui a diminué de 51 lettres à l'inclusion à 39 lettres à 12 mois.

Pour les 34 patients dont l'acuité visuelle a été mesurée sur l'échelle Monoyer, l'évolution est contraire. L'acuité de loin est passée en moyenne de 0,147 (+/-0,332) à 0,239 (+/-0,424) et en médiane de 0,200 à 0,300 (gain moyen de 2,114 +/-3,618 et médian de 1,717).

Dans tous les cas, l'interprétation des résultats doit être très prudente, les intervalles de confiance étant très larges en raison d'un faible nombre de sujets évalués. Les résultats en termes de taux de réponse au traitement à 1 an varient selon la méthode d'imputation des données manquantes utilisée⁴ : le taux de patients répondeurs au traitement varie de 69,4%

⁴ Différentes méthodes d'imputation des perdus de vue ont été utilisées⁴ : imputation par la médiane, imputation par la plus mauvaise valeur, imputation des perdus de vue en les considérant comme des échecs au traitement, selon les souhaits du groupe ISPEP.

(perdus de vue et données manquantes étant considérés comme des échecs) à 81,1% (sans imputation). L'évolution de l'acuité visuelle n'est pas différente selon l'âge des patients (plus ou moins 50 ans).

Conclusion

- Sur les conditions d'utilisation :
 - Globalement, les patients traités par VISUDYNE ont eu l'ensemble des examens nécessaires avant la mise sous traitement, et ce dans les délais recommandés ;
 - En revanche, seuls 38,1% des patients naïfs et 35,9% de patients primotraités respectaient deux des critères de mise sous traitement de la fiche d'information thérapeutique (FIT)⁵ : acuité visuelle $\geq 2,5/10$ et diamètre du spot $< 5400 \mu\text{m}$;
 - La posologie utilisée et les délais de retraitement respectaient les recommandations de la FIT.
- Sur l'évolution de l'acuité visuelle :
 - un gain moyen de 10,6 lettres (+/- 22,3) statistiquement significatif (gain médian de 7 lettres) a été observé entre l'inclusion et la visite à 12 mois. A 1 an, selon la méthode d'imputation des perdus de vue utilisée, le taux de répondeurs varie de 69,4% à 81%. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude pivot (71,6% de répondeurs dans le bras VISUDYNE à 1 an).
 - Cependant, cet impact sur l'acuité visuelle ne peut être imputé au traitement par VISUDYNE seule ; 30% des patients ont reçu un traitement concomitant, par anti-VEGF notamment. Des analyses complémentaires ont été demandées sur ce point mais n'ont pas permis de conclure.
 - L'analyse en fonction de l'âge des patients (+/- 50 ans) ne montre pas de différence en termes d'évolution de l'acuité visuelle des patients traités (toutefois un problème de puissance - du fait des faibles effectifs dans la tranche d'âge des moins de 50 ans - ne peut être écarté).

Etude observationnelle dans la DMLA : étude OVP

Une étude post-inscription pour la spécialité VISUDYNE a été demandée par le CEPS en 2001 dans la DMLA avec NVC rétrofovolaire à prédominance visible ou occulte.

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle, l'étude OPV, qui s'est déroulée de 2004 à 2008, auprès d'ophtalmologistes habilités à pratiquer la PDT et exerçant en milieu libéral ou public en France métropolitaine. La durée de suivi des patients était fixée à 2 ans. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les conditions d'utilisation de VISUDYNE et de suivre l'évolution clinique des patients traités. Le critère de jugement principal était le retraitement par VISUDYNE (défini par le nombre de retraitements, la durée avant le 1er retraitement et les motifs de retraitement, par VISUDYNE).

Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution de l'acuité visuelle (mesure de l'AV à 12 et 24 mois), le délai avant la chute de l'AV et avant le recours à des examens, le nombre d'arrêts définitifs de traitement, ainsi que les patients perdus de vue, les paramètres de tolérance (événements indésirables (EI), dont EI graves, décès).

Principaux Résultats

- Données à l'inclusion

⁵ Chez les patients dont le diagnostic de NVC consécutive à une myopie forte est établi, les lésions néovasculaires doivent être rétrofovolaire, visibles ou occultes, leur surface doit être $\geq 50\%$ de la lésion totale dont la plus grande dimension linéaire doit être $< 5400 \mu\text{m}$, l'acuité visuelle est $\geq 2,5/10$.

Pour cette étude, 39 ophtalmologistes ont été actifs et ont inclus 473 patients et, parmi ceux-ci, 438 ont été retenus pour l'analyse⁶.

A l'inclusion, le diagnostic de DMLA avait été porté chez ces patients depuis 9 mois en moyenne (avec une médiane à 3 mois), de forme exsudative dans la quasi-totalité des cas (98,2%).

Pour 58,3% des patients (n=254), la DMLA touchait également l'œil controlatéral. Avant l'inclusion, 30,7% de ces patients avaient été traités par VISUDYNE pour l'œil controlatéral et avaient reçu en moyenne 2 injections, 22,0% par un autre médicament et 11,0% par laser (ces différentes modalités de traitement pouvant avoir été mises en œuvre en même temps). Une proportion importante, 43,7% des patients, n'avaient reçu aucun traitement.

Au sein de la cohorte, 160 patients avaient déjà été traités par VISUDYNE (36,5%) pour l'œil de l'étude et 278 (63,5%) étaient naïfs de ce traitement.

VISUDYNE a été prescrite pour une DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire à prédominance visible (n=202, soit 46.1% des cas) ou occulte en évolution (n=139, soit 31.7%), ce qui correspondait aux indications de l'AMM prises en charge par l'Assurance Maladie lors de la réalisation de l'étude dans 77,8% des cas, dans 21,7% des cas pour une forme mixte et 0,5% des cas pour une forme occulte stable.

Les patients avaient une forme rétrofovolaire dans 91,1% des cas (n=399) et plus rarement une forme juxta-fovolaire (8,9%), cette dernière forme ne faisant pas partie des indications de l'AMM.

A l'inclusion, l'acuité visuelle moyenne était de 43 lettres (\pm 18,7) chez les patients naïfs et de 37 lettres (\pm 18,2) chez les patients non naïfs ($p=0,002$). L'acuité visuelle était $> 5/10^{\text{ème}}$ chez 4,7% des patients naïfs, contrairement aux recommandations de la FIT⁷.

Une angiographie à la fluorescéine a été réalisée dans 97,7% des cas. Dans le cas des formes occultes, 76,9% des patients n'ayant jamais été traités par VISUDYNE ont eu une angiographie au vert d'indocyanine. Ces résultats sont conformes aux recommandations de la FIT alors en vigueur.

A l'angiographie à la fluorescéine, 245 patients (61,4%) présentaient une néovascularisation rétrofovolaire à prédominance visible et 38,6% de forme occulte.

Le volume moyen injecté à l'inclusion a été de 5,2 ($\pm 0,58$) mg/m² de surface corporelle (la dose indiquée dans la FIT étant de 6 mg/m²).

Parmi les 438 patients retenus, 321 (73%) ont eu une visite de suivi à 1 an et 287 (65,5%) une visite de suivi à 2 ans.

- Retraitements par Visudyne

Depuis leur inclusion dans l'étude, 287 patients (65,5%) ont été retraités, le plus souvent une fois (52,3%) ou deux (26,8%). Le motif principal de retraitement a été la diffusion des lésions à l'angiographie (76,4% de toutes les visites avec retraitement, quelle que soit leur date de survenue), puis l'extension de la lésion (33,9%) et la baisse de l'acuité visuelle (28,9%).

Le délai moyen entre deux retraitements a été de 5 mois environ et parmi les patients retraités, le délai de traitement a été d'au moins 3 mois pour 79,4% des patients, en conformité avec les recommandations de la FIT.

Des facteurs prédictifs de retraitement ont été recherchés par modélisation multivariée. Les facteurs suivants ont été retrouvés comme liés au retraitement par VISUDYNE :

- le type de lésion : être atteint d'une lésion visible par rapport à une lésion occulte
- des antécédents cardiovasculaires

⁶ Les cahiers d'observation de 22 patients n'ont jamais été reçus, 1 patient a été exclu car il n'avait pas reçu d'injection de Visudyne à l'inclusion et, par ailleurs, 12 patients ont été exclus des analyses (pour 7 d'entre eux, l'acuité visuelle de loin n'avait pas été mesurée ; pour 3 patients, la localisation des néovaisseaux n'était pas connue, 1 patient avait une NVC extra-fovolaire et pour 1 patient, manquaient acuité visuelle et localisation de la NVC).

⁷ La mise sous traitement par Visudyne ne doit être initiée que chez des patients naïfs dont l'acuité visuelle corrigée est comprise entre 1/10^{ème} et 5/10^{ème} inclus.

- l'évolution de l'AV de loin stable ou en amélioration par rapport à l'amélioration franche ou l'aggravation.

- Traitements concomitants

Au cours du suivi, 9.4% des patients (n=41) ont eu au moins un traitement par corticoïdes ou anti-VEGFs : plus souvent les patients non naïfs que naïfs (13,8% vs 6,8%, $p = 0,017$).

Et 28% des patients ont eu un autre traitement associé, essentiellement des compléments alimentaires riches en caroténoïdes.

- Evolution de l'acuité visuelle de loin (ETDRS pure et Monoyer convertie)

L'évolution de l'acuité visuelle de loin est connue pour 288 patients à 12 mois (65,8%) et pour 252 patients à 24 mois (57,5%). Pour rappel, à l'inclusion, l'acuité visuelle moyenne de loin était de 43 lettres ($\pm 18,7$) chez les patients naïfs et de 37 lettres ($\pm 18,2$) chez les patients non naïfs ($p=0,002$). Chez les patients naïfs, elle était de 39 ($\pm 18,2$) à 1 an et de 36 ($\pm 16,9$) à 2 ans et chez les patients non naïfs, de 34 ($\pm 17,4$) à 1 an et de 35 ($\pm 17,1$) à 2 ans.

Cette diminution de l'acuité visuelle de loin est significative chez les patients naïfs à 12 mois et 24 mois par rapport à l'inclusion ($p<0,001$) ; elle n'est pas significative chez les patients non naïfs.

Si l'on considère 4 grandes catégories⁸ (sans imputation des valeurs manquantes) :

- chez les patients naïfs : 27,2% des patients (n=46) à 2 ans sont en échec thérapeutique (plus de 15 lettres perdues), 33,1% (n=56) ont été stabilisés (entre 0 et 15 lettres perdues) et 27,2% (n=46) ont été améliorés.
- chez les patients non naïfs : 16,0% des patients (n=26) à 2 ans sont en échec thérapeutique (plus de 15 lettres perdues), 46,9% (n=76) ont été stabilisés (entre 0 et 15 lettres perdues) et 22,8% (n=37) ont été améliorés.

La baisse de l'acuité visuelle est plus marquée pour les patients ayant des NVC occultes.

Les résultats en termes de réponse au traitement à 2 ans de suivi de la population totale varient selon la méthode d'imputation des valeurs manquantes utilisée⁹ : le taux de patients répondeurs varie de 43,2% (en considérant les perdus de vue et les données manquantes comme des échecs) à 71,1% (imputation par la médiane) et le pourcentage de patients aggravés de 22,0% à 56,8%.

⁸ Définitions retenues :

- échec = plus de 15 lettres perdues
- stabilisation = entre 0 et 15 lettres de perdues selon l'échelle ETDRS
- amélioration = entre 0 et 15 lettres gagnées
- amélioration franche = plus de 15 lettres gagnées

⁹ Différentes méthodes d'imputation des données manquantes (DM) ont été utilisées : imputation par la médiane, imputation par la plus mauvaise valeur et imputation des DM, en les considérant comme des échecs au traitement à la demande du groupe ISPEP.

- Tolérance

Chez les 438 patients étudiés, 46 patients (10,5%) ont eu au moins 1 événement indésirable (EI), dont 38 au moins un EI grave (8,7% de la cohorte).

Les 41 EI graves (EIG) notifiés, dont 15 décès, concernaient essentiellement des troubles visuels (21,9% des EIG) ; des troubles vasculaires (7,3%), dont 3 embolies pulmonaires ; des fractures (12,1%) et 11 autres EIG dont 3 cancers ou aggravation de cancers.

Un seul cas a été déclaré comme lié à VISUDYNE : il s'agissait d'un AIT avec perte de la vue transitoire de l'œil traité pendant 48 heures après injection de VISUDYNE. Ce traitement a été arrêté définitivement chez ce patient.

Conclusion

- Dans cette étude, les indications de l'AMM de VISUDYNE dans la DMLA sont respectées. La posologie est globalement respectée et le délai de retraitement aussi avec respect du délai de 3 mois entre deux injections pour près de 80% des patients (tel que défini par la FIT).
- L'acuité visuelle de loin diminue au cours du suivi. Cette diminution est significative à 12 mois et à 24 mois par rapport à l'inclusion chez les patients naïfs ($p < 0.001$) ; elle n'est pas significative chez les patients non naïfs. En termes de répondeurs, le taux de répondeurs à 2 ans sur la population totale est connu pour près de 60% des patients et varie, selon la méthode d'imputation des données manquantes, de 43,2% à 71.1%. Ces résultats sont concordants avec les résultats de l'essai clinique pivot pour lequel un taux de répondeurs de 59% à 2 ans parmi les patients traités par VISUDYNE versus 31% sous placebo a été observé.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible :

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont celles qui sont responsables du plus grand nombre de baisse d'acuité visuelle sévère.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu par VISUDYNE reste important dans cette indication.

Traitement des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte :

Les complications néovasculaires de la myopie forte sont parmi les plus brutales d'apparition et peuvent être responsables d'un handicap important dû à la perte de la vision centrale. Ce handicap est d'autant plus sévère qu'il survient souvent chez des patients en âge de travailler.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette indication.

Le service médical rendu par VISUDYNE reste important dans cette indication.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1. DMLA exsudative

Selon les dernières recommandations de la HAS (juin 2012) sur la prise en charge de la DMLA¹⁰, dès que le diagnostic de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire est posé, il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible (< 10 jours) un traitement par anti-VEGF par voie intravitréenne, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial.

La PTD utilisant la vertéporphine (VISUDYNE) ne constitue plus le traitement de première intention la DMLA exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible. Elle peut être utilisée en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF

¹⁰ Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1311607/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dmla

(vasculopathie polypoïdale par exemple). VISUDYNE n'est plus indiqué dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne occulte.

Actuellement, le pegaptanib (MACUGEN) et le ranibizumab (LUCENTIS) sont les deux anti-VEGF ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA ». Le bévacizumab (AVASTIN) est utilisé en dehors du cadre de son AMM.

Bien que le pegaptanib et le ranibizumab n'aient pas été comparés dans une étude, l'efficacité du pegaptanib en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres semble plus faible que celui avec le ranibizumab.

6.2.2. néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte

VISUDYNE est un traitement de première intention dans la dégénérescence maculaire due à une myopie forte avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse dans cette indication.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Médicament d'exception