

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ILUVIEN (acétonide de fluocinolone), corticoïde en implant intravitréen

Progrès thérapeutique mineur dans le traitement des œdèmes maculaires diabétiques chroniques en échec aux autres traitements

L'essentiel

- ▶ ILUVIEN a l'AMM dans la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.
- ▶ C'est un traitement de dernière intention, chez les patients insuffisamment répondeurs aux traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab).
- ▶ Chez les patients ayant un OMD chronique (≥ 3 ans), ILUVIEN a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de meilleure acuité visuelle ≥ 15 lettres après 24 mois.
- ▶ L'intérêt clinique d'ILUVIEN n'a pas pu être apprécié chez des patients en échec du ranibizumab et doit être pondéré par sa mauvaise tolérance.

Stratégie thérapeutique

- L'OMD est une complication de la rétinopathie diabétique. Le maintien de l'équilibre glycémique et tensionnel réduit le risque de rétinopathie diabétique.
 - La photocoagulation au laser est le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité pour réduire la baisse d'acuité visuelle consécutive à un OMD, mais elle ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.
 - Le ranibizumab (LUCENTIS) est réservé aux patients ne pouvant bénéficier de la photocoagulation au laser, c'est-à-dire aux formes diffuses ou en cas de fuite proche du centre de la macula. Il est instauré, comme pour la photocoagulation au laser, lorsque l'acuité visuelle devient $\leq 5/10$ et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée.
 - La vitrectomie est indiquée pour les cas rares d'œdème maculaire tractionnel, c'est-à-dire induit par la contraction de la membrane hyaloïdienne prémaculaire épaissie et condensée.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

ILUVIEN est un traitement de dernière intention chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD chronique insuffisamment répondeur aux autres traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab) et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.

Données cliniques

L'efficacité de l'acétonide de fluocinolone (AcF) en implant intravitréen (0,2 µg/jour [posologie de l'AMM] ou 0,5 µg/jour), a été évaluée dans deux études (FAME A et B) randomisées en double aveugle *versus* placebo (injection simulée) de même schéma. Ces études ont inclus des patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD précédemment traité au moins une fois par photocoagulation au laser. Seul l'œil le plus atteint a été traité.

Un retraitement à la même dose était possible en cas d'aggravation entre les 12^e et 33^e mois (perte de vision ≥ 5 lettres ETDRS ou épaississement de la rétine ≥ 50 µm visible à la tomographie par cohérence optique au centre de la fovéa, comparativement au meilleur statut du patient au cours des 12 mois précédents). En l'absence d'amélioration, les patients pouvaient être traités par laser, selon l'appréciation de l'investigateur, en respectant un intervalle de 6 semaines après l'AcF.

Les corticoïdes intravitréens (hors AMM) et les anti-VEGF ne devaient pas être utilisés.

Une analyse en sous-groupe a été réalisée en fonction du caractère chronique ou non de l'OMD. L'OMD était considéré comme chronique s'il existait depuis au moins 3 ans.

- Le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres après 24 mois (critère principal), avec l'AcF 0,2 µg/j (posologie retenue par l'AMM) par rapport au placebo, a été :
 - dans toute la population de l'étude, plus élevé (étude FAME A : 26,8 % *versus* 14,7 %, $p = 0,029$ – étude FAME B : 30,6 % *versus* 17,8 %, $p = 0,030$). Cette supériorité est maintenue après 30 mois.
 - dans le sous-groupe des patients ayant un OMD chronique (correspondant à l'indication de l'AMM), plus élevé (étude FAME A : 31,8 % *versus* 11,9 %, $p = 0,004$ et étude FAME B : 37,4 % *versus* 15,1 % ; $p = 0,006$).
 - chez les patients ayant un OMD non chronique, ce pourcentage n'a pas été différent.
 La variation moyenne de l'acuité visuelle après 24 mois a été plus importante avec l'acétonide de fluocinolone qu'avec le placebo uniquement chez les patients de l'étude FAME B ayant un OMD chronique (6,4 *versus* 0,4 lettres; $p = 0,042$).
- Le pourcentage d'effets indésirables liés au traitement a été plus élevé avec l'AcF 0,2 µg/j qu'avec le placebo (70 % *versus* 30 %). Il s'agissait principalement des effets habituellement observés avec les corticoïdes par voie intravitréenne (cataracte, augmentation de la pression intraoculaire, myodésopsie).
- Ces résultats doivent être interprétés avec réserve, dans la mesure où une part importante des patients ont arrêté l'étude prématurément (30 %) ou utilisé des traitements interdits pouvant avoir une efficacité sur l'OMD (10 à 20 % dans les groupes acétonide de fluocinolone et 30 à 35 % dans les groupes placebo).
De plus, ces études n'ayant pas été réalisées chez des patients en échec du ranibizumab, l'intérêt d'ILUVIEN n'a pu être apprécié dans cette population qui est incluse dans l'indication de l'AMM.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ILUVIEN est modéré.
- ILUVIEN, implant intravitréen, apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chronique chez des patients adultes, lorsque la réponse aux traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab) est jugée insuffisante.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

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

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

