

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MACUGEN (pegaptanib), anticorps monoclonal anti-VEGF

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire

L'essentiel

- ▶ MACUGEN a l'AMM dans le traitement de la DMLA exsudative. Il était remboursable, comme les autres anti-VEGF, uniquement dans les formes rétrofovéolaires.
- ▶ Depuis l'évaluation initiale de son intérêt thérapeutique, aucune étude n'a comparé le pegaptanib aux autres anti-VEGF, mais les données cliniques ont montré que les anti-VEGF les plus récents (ranibizumab et aflibercept) amélioraient l'acuité visuelle alors que le pegaptanib permettait seulement de diminuer la perte d'acuité visuelle. En conséquence, le pegaptanib n'a plus de place dans la prise en charge de la DMLA exsudative.

Stratégie thérapeutique

- 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.
Les anti-VEGF actuellement disponibles sont le ranibizumab (LUCENTIS), l'aflibercept (EYLEA) et le pegaptanib (MACUGEN). On constate une utilisation hors AMM du bévacizumab (AVASTIN).
- Chez les patients ayant des néovascularisations choroïdiennes rétrofovéolaires à prédominance visible, la photothérapie dynamique (PTD) utilisant la vertéporfine (VISUDYNE) offre une alternative en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et, dans certaines formes cliniques (vasculopathie polypoïdale par exemple), en combinaison aux anti-VEGF.
- Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne peut s'adresser qu'aux formes extrafovéolaires.
En présence de néovaisseaux rétrofovéolaires ou juxtafovéolaires, la photocoagulation par laser ne doit pas être utilisée, du fait des risques importants liés à cette technique (élargissement de la cicatrice, scotome définitif, récurrences, par exemple).
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique
LUCENTIS et EYLEA permettent d'améliorer l'acuité visuelle alors que MACUGEN permet seulement de diminuer la perte d'acuité visuelle. En conséquence, MACUGEN n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la DMLA exsudative.

Données cliniques

- Aucune nouvelle étude d'efficacité n'a évalué le pegaptanib dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.
Pour rappel, chez des patients atteints de DMLA humide avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire, à prédominance visible, à peine visible ou occulte sans lésion visible et qui pouvaient avoir reçu un traitement antérieur par PDT par vertéporfine (étude VISION) après 54 semaines, la proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS a été de 70 % avec le pegaptanib 0,3 mg et de 55 % sous injection simulée, soit une différence absolue de 15 % (analyse combinée, $p = 0,0001$). La variation moyenne de l'acuité visuelle a été de -7,6 lettres avec le pegaptanib 0,3 mg vs -12,7 avec l'injection simulée dans la première étude ($p = 0,0059$) et de -8,4 lettres avec le pegaptanib 0,3 mg vs -17,4 avec l'injection simulée dans la deuxième étude ($p = 0,001$).

- Aucune étude n'a comparé l'efficacité du pegaptanib à celle des anti-VEGF plus récents (ranibizumab et aflibercept) sur des populations comparables. Or, le ranibizumab et l'aflibercept ont démontré non seulement qu'ils permettaient de ralentir la baisse de l'acuité visuelle, mais aussi qu'ils amélioreraient l'acuité visuelle chez de nombreux patients, alors que le pegaptanib a seulement permis de diminuer la perte d'acuité visuelle.
 - En effet, chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte ou visible minoritaire (étude MARINA) ou visible majoritaire (étude ANCHOR) ou avec les trois types de lésions (étude PIER), le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (ETDRS) à 12 mois a été de 90 à 96 % dans les groupes ranibizumab et les différences significatives observées *versus* injections simulées ou vertéporfine ont été de l'ordre de 30 à 40 %. L'acuité visuelle a été améliorée d'au moins 15 lettres chez 35 à 40 % des patients traités par ranibizumab *versus* 5,6 % avec la vertéporfine dans l'étude ANCHOR et 4,6 % avec les injections simulées dans l'étude MARINA. Cette amélioration n'a pas été retrouvée dans l'étude PIER.
 - Chez des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire, l'aflibercept a été non-inférieur au ranibizumab dans deux études (VIEW-1 et VIEW-2) avec un pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres de 95,1 % et 94,4 % avec le ranibizumab et de 94,4 % et 95,6 % avec l'aflibercept. Un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres a été observé chez 30 % des patients avec le ranibizumab comme avec l'aflibercept. Par ailleurs, la variation moyenne de l'acuité visuelle a été de +8,9 lettres et +7,9 lettres avec le ranibizumab et de +9,4 et +8,1 lettres avec l'aflibercept.
- Les résultats de tolérance à 3 ans de l'étude VISION ont confirmé le profil de tolérance connu du pegaptanib. Les événements indésirables graves liés à la procédure d'injection, tels que les endophtalmies, ont été rares (2 cas d'endophtalmie sur 3 227 injections, soit 0,06 % par injection et 0,47 % par patient).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MACUGEN est devenu insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au maintien du remboursement en pharmacie de 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.

