



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 janvier 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. LUCENTIS – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tout le monde peut participer.

(L'expert, Elsa Kermorvant, entre en séance.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous voyons LUCENTIS, dans l'indication chez les prématurés dans le traitement de la rétinopathie du prématuré.

Nous accueillons M^{me} Kermorvant qui a quelques diapositives pour étayer sa présentation. Vous avez une dizaine de minutes pour présenter.

Yossi Bonnaire est là à titre d'expert de la Commission.

[REDACTED], pour la HAS.- Et Jean-Christophe Mercier également.

Nous voyons le dossier LUCENTIS, pour une extension d'indication pédiatrique, dans la rétinopathie du prématuré, avec atteinte de la zone I (stades 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+), ou l'AP-RDP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré).

M^{me} Kermorvant va vous expliquer tous ces stades par la suite.

Pour ce dossier, le laboratoire a fourni une étude de phase III, l'étude RAINBOW, versus laser, ainsi qu'une première analyse intermédiaire d'une phase de suivi à long terme de cette étude RAINBOW.

Dans cette extension d'indication, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une absence d'ASMR dans la stratégie thérapeutique du traitement des patients relevant de l'indication, et ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Je laisse la parole à M^{me} Kermorvant.

M^{me} le Dr KERMORVANT.- Rapidement, pour situer le sujet, la rétinopathie du prématuré, c'est la principale séquelle de l'ancien prématuré et une des principales causes de malvoyance chez l'enfant, avec une incidence qui diminue peu depuis plusieurs dizaines d'années malgré les progrès de la néonatalogie et avec la prise en charge d'enfants de plus en plus prématurés qui sont les plus à risque.

Qu'est-ce que la rétinopathie du prématuré ? C'est une pathologie du développement principalement vasculaire mais aussi neuronale, mais nous n'allons parler que des vaisseaux.

Quand le bébé naît prématurément, sa rétine est incomplètement vascularisée. La vascularisation de la rétine débute vers 27 semaines d'aménorrhée et se termine à l'approche du terme. L'enfant né prématuré a des zones avasculaires au niveau de sa rétine. À la suite des agressions que les enfants vivent en période néonatale (exposition à l'oxygène, malnutrition, hyperglycémie, stress oxydant, stress inflammatoire, etc.), les facteurs entraînent un arrêt de la croissance vasculaire voire une dégénérescence des vaisseaux déjà existants, laissant de grandes zones avasculaires. Au fur et à mesure que la rétine va croître

et maturer, sa demande métabolique va augmenter et les neurones sous les zones avasculaires deviennent hypoxiques. En mécanisme de défense, ils entraînent une surexpression de facteur pro-angiogénique, en particulier le VEGF. Cette surexpression de VEGF va entraîner une pousse vasculaire, la production de néovaisseaux, que l'on appelle les néovascularisations. Le problème, c'est que ces néovascularisations sont pathologiques et elles vont former des membranes, à l'intérieur du vitré, entraînant des tractions sur la rétine avec, comme complication principale, le décollement de rétine.

La rétinopathie, on la classifie en cinq stades en fonction de la gravité. On distingue les formes modérées, stade 1-2, qui vont se résoudre spontanément dans 80 % des cas. Dans 20 % des cas, les choses vont s'aggraver avec une évolution vers un stade 3, avec l'apparition de néovaisseaux vers le vitré. Ces stades 3 sont les stades graves qui nécessitent un traitement. Sinon dans 50 % des cas, ils entraînent un décollement de rétine.

Actuellement, le traitement de la rétinopathie vise à détruire les zones avasculaires par du laser. Ce laser en détruisant les zones avasculaires et les neurones de la zone va faire diminuer la surexpression VEGF et faire régresser les néovaisseaux.

Si tout n'est pas clair, arrêtez-moi.

En termes de classification, on classifie en fonction de l'atteinte vasculaire, forme modérée 1-2 et puis les formes plus sévères à partir du stade 3 (néovascularisations). Les stades 4 et 5 correspondent au décollement de rétine. Nous distinguons la rétinopathie en fonction de sa localisation en trois zones. La zone I est la plus à risque, car contenant la macula, zone de la haute acuité visuelle. Si nous avons une atteinte de la macula, le pronostic visuel est très gravement entravé. Puis, autour, il y a la zone II. La zone III est très périphérique. Là, l'atteinte n'est généralement pas très grave.

On classifie la rétinopathie en fonction de son évolutivité : le caractère actif de la maladie en termes de la surexpression du VEGF. Les ophtalmologues appellent le stade +, un stade à forme activité angiogénique correspondant à des vaisseaux très dilatés, tortueux. Vous les voyez ici. Ils sont dilatés, tortueux, hyperémiques. C'est le marqueur d'une maladie très active avec un risque d'évolution défavorable très important.

Vous voyez sur les photos, les stades 1 et 2. Le premier correspond avec la simple démarcation entre la zone vascularisée et zone avasculaire en haut. Le stade 2 correspond l'apparition d'un bourrelet au niveau de la zone de démarcation. Nous rentrons dans le stade 3 quand nous voyons les néovascularisations apparaître. Ici, nous ne reconnaissons plus rien du tout du fond d'œil : la rétine est décollée.

Ici, vous avez un fond d'œil post-laser avec chaque petit point blanc qui correspond à un impact du laser sur la zone avasculaire. C'est très long. Cela ne prend pas loin d'une heure par œil. Il y a à peu près 1000 ou 1500 impacts laser pour traiter une zone assez importante. C'est un traitement assez lourd.

Le traitement de référence, c'est le laser avec des indications bien établies, avec des essais randomisés qui ont vraiment très bien balisé les indications et montré qu'en détruisant les

zones avasculaires, on diminue très significativement, sans l'éliminer, le risque de basse vision à long terme avec un recul de plus de 15 ans pour les études les plus anciennes.

Voici les indications actuelles du laser. L'indication proposée dans l'AMM reprend à une exception près les indications du laser. Nous traitons les rétinopathies (je remets mon schéma) quand nous avons une rétinopathie, quel que soit son stade au niveau de la zone I, ou quand nous avons une rétinopathie de stade 3 avec des néovaisseaux ou 2 avec un stade + en zone 2. Dans les autres cas, quand on a une atteinte de stade 2 ou moins en zone II sans stade +, ou une atteinte en zone II ou III sans stades +, on ne fait que surveiller le fond d'œil. Si les choses s'aggravent, nous pouvons proposer un traitement, mais dans un certain nombre de cas, la vascularisation rétinienne va reprendre petit à petit. Les signes de rétinopathie vont régresser et la pathologie va guérir sans traitement.

Même après laser, nous avons un certain pourcentage d'évolution défavorable. Ce n'est pas 100 %. Quand on atteint un stade, quand on a une rétinopathie sévère qui requiert un traitement, le pronostic visuel est malgré tout engagé à long terme. Une fois la rétine décollée, c'est vraiment catastrophique. Quand la macula est impliquée, les enfants deviennent malvoyants.

Avant de passer à l'étude RAINBOW, les anti-VEGF sont des anticorps pour le bevacizumab et ranibizumab. Ils ont été développés dans des indications comme le cancer colorectal, etc. Pour le ranibizumab, il a été développé spécifiquement pour traiter les pathologies dont la physiopathologie ressemble à la rétinopathie du prématuré avec des néovascularisations en lien avec des surexpressions du VEGF pour inhiber le VEGF et donc inhiber les néovascularisations. Chez l'adulte, c'est la rétinopathie diabétique, la DMLA, certaines formes de myopie sévère avec néovascularisation.

Étant donné le rationnel très fort pour utiliser des anti-VEGF dans la rétinopathie du prématuré parce que la surexpression du VEGF est impliquée dans la survenue des néovascularisations et la phase proliférative de la maladie, depuis au moins une dizaine d'années s'est développée, un peu dans tous les pays du monde, une utilisation hors AMM d'anti-VEGF, majoritairement le bevacizumab, l'autre anticorps, celui qui n'a pas d'AMM en ophtalmologie, et, plus récemment, le ranibizumab.

Les problèmes posés par les anti-VEGF chez le prématuré sont les suivants. Je fais le tableau général et nous parlerons du ranibizumab.

Le premier problème, ce sont les posologies utilisées. Dans le bevacizumab, celles utilisées dans les cas rapportés, puisqu'il y a très peu d'essais randomisés bien conduits d'utilisation d'anti-VEGF quels qu'ils soient chez le bébé prématuré, nous avons beaucoup de cas reports avec un niveau de preuve faible. Les posologies sont assez variables. La plupart des études ont utilisé la posologie égale à la moitié de la posologie de l'adulte, sans aucun rationnel scientifique, alors que l'œil du bébé prématuré est 10 fois plus petit que celui de l'adulte, que la barrière hémato-oculaire est plus perméable avec un passage systémique des anti-VEGF beaucoup plus important, donc un problème de posologie optimale pas bien définie.

Il y a un deuxième problème lié au risque à long terme. Comme je l'ai dit, la barrière hémato-oculaire du bébé prématuré est plus perméable que celle de l'adulte. Nous avons un passage systémique avec une inhibition du VEGF dans la circulation systémique. Or, le VEGF, chez le bébé prématuré en particulier, c'est un facteur de croissance important pour le développement cérébral, le développement rénal, les poumons, etc. Nous avons un questionnement sur la tolérance à long terme d'une inhibition du VEGF systémique. On a vu qu'après une seule injection dans l'œil d'un bébé, on retrouve des anti-VEGF de façon prolongée : pour bevacizumab, plus de huit semaines après injection, ce qui est très long.

Un autre problème posé par les anti-VEGF est que, finalement, il y a peu d'essais randomisés. Ceux menés ont évalué l'efficacité du traitement à un délai assez court après l'injection, le traitement. Le problème, c'est que nous observons des récurrences tardives. Quand nous détruisons la rétine avasculaire par laser, si le traitement est fait correctement et que nous n'avons laissé aucune zone avasculaire, le risque de récurrence est relativement faible. Le problème est réglé. Nous avons perdu une zone de rétine utile, donc nous avons une réduction du champ visuel, mais nous avons stoppé la maladie.

Le problème des anti-VEGF, c'est que tant que la vascularisation physiologique n'a pas repris et n'est pas complète et qu'il persiste des zones avasculaires, quand l'effet des anticorps s'estompe au fur et à mesure, la maladie peut résidiver avec recrudescence des néovascularisations. C'est ce qui a été observé avec des récurrences tardives de la maladie avec un risque de décollement de rétine qui survient très tardivement. Cela peut être problématique, si on ne suit pas les enfants et qu'on les laisse partir dans la nature en disant : « on les a traités donc tout va aller bien ». On les retrouve plusieurs mois ou années après avec un décollement de rétine. C'est aussi un problème posé par les anti-VEGF. Cela fait que pour l'instant, il est recommandé que leur utilisation soit relativement restreinte et réservée aux ophtalmologistes experts dans cette maladie avec un suivi des enfants rigoureux.

Dans ce contexte, l'étude RAINBOW évalue le ranibizumab, qui est un fragment du bevacizumab, mais ayant un effet bloquant le VEGF non spécifique, toutes les formes du VEGF.

L'étude RAINBOW a quand même un certain nombre de points positifs. C'est d'abord une étude qui a le mérite d'être randomisée. Ce n'est pas le cas d'une grande partie des études sur les anti-VEGF chez le bébé prématuré.

Ils ont évalué deux doses. Il y a un effort fait pour chercher la dose minimale efficace. Puis, ils ont assorti leur étude d'une étude pharmacocinétique avec des dosages plasmatiques de VEGF et de ranibizumab avec un suivi longitudinal. Je pense que l'EMA a poussé pour une étude d'extension de suivi à cinq ans, en cours d'être menée. Les résultats seront connus d'ici 2022 ou 2023. On a donc un effort pour suivre les enfants à long terme notable.

Cette étude est une étude de phase III randomisée. Le problème des études avec les anti-VEGF, c'est qu'elles sont à peu près toutes en ouvert. Évidemment, nous ne pouvons pas maintenir l'aveugle avec le laser à la fois pour administrer le traitement et quand le critère d'évaluation concerne une analyse du fond d'œil. Le laser, cela se voit. Les études sont à peu près toutes en ouvert. Évidemment, c'est une limite.

C'est une étude multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance à 24 semaines (cela fait cinq mois et demi) de deux doses de ranibizumab comparé au laser en première intention, en traitement de première ligne de rétinopathie.

La population incluse correspond à la population visée par l'AMM, c'est-à-dire les enfants prématurés de moins de 1500 g avec une rétinopathie en zone I, tout stade + ou en zone I stade 3 ou en zone II stade 3+, puis les formes que nous appelons agressives postérieures, qui sont des formes extrêmement graves qui peuvent évoluer vers le décollement de rétine en une semaine à peu près.

Le critère de jugement principal, qu'ils appellent « succès du traitement », c'est le pourcentage d'enfants vivant ne présentant pas de rétinopathie active ou d'anomalie structurale définie principalement par décollement de rétine. Je n'ai pas tout listé, mais dans les deux yeux. Cela est évalué 24 semaines après le début du traitement. 24 semaines, c'est à nouveau sans doute un peu court. Puis, il y a beaucoup de critères de jugement secondaire, dont le taux de récurrence, le nombre d'injections de ranibizumab et les effets indésirables.

Rapidement, quels sont les points méthodologiques à discuter ? C'est un essai ouvert. Le problème, c'est que le critère de jugement principal, c'est l'examen du fond d'œil. Il est fait par les investigateurs. On voit si c'est du laser ou non. Du coup, seule la dose de ranibizumab est en aveugle. Mais le critère d'évaluation principal n'est pas évalué en aveugle.

De la même façon, il y a un biais potentiel de sélection et d'évaluation sur les centres participants... Je n'ai pas dit l'incidence en France de la rétinopathie : c'est 6 % des moins de 26 semaines. Ce sont des données issues de l'étude EPIPAGE 2, étude de population menée en 2011. Cela représentait en tout 1,3 % des moins de 32 semaines. Ce sont les enfants les plus prématurés qui sont les plus à risque. C'est 6 % dans cette population. Cela représente en France 64 enfants. C'est très très peu. L'incidence varie beaucoup selon les pays. Il y a des endroits avec plus de rétinopathies. Malgré tout, c'est une pathologie rare. Pour recruter suffisamment de patients, il faut beaucoup de centres, en particulier dans les pays dont le niveau de soin est inférieur aux pays européens, comme la Turquie, la Russie, la Chine, où il y a beaucoup de rétinopathies et où les enfants atteints de rétinopathie sont aussi plus matures pour des problèmes de niveaux de soins. Ces pays ne disposent pas de la technique gold standard pour évaluer le fond d'œil. C'est la caméra digitale. C'est une caméra numérique qui permet de faire des photos du fond d'œil. Ils n'ont que l'ophtalmoscopie indirecte. L'ophtalmologiste a la lampe sur le front. Il colle la lentille sur l'œil du bébé, il regarde et il grade. Quelle est la conséquence ? Tous les bébés évalués en ophtalmoscopie indirecte, c'est une évaluation subjective qui ne peut pas être vérifiée ni contrôlée, contrairement aux images en RED cam que nous pouvons les faire relire en aveugle si nous le souhaitons. Il y a un biais potentiel de recrutement et d'évaluation.

Dans le papier publié dans le *Lancet*, les auteurs disent que 75 % des centres ont utilisé la RED cam et 25 % ophtalmoscopie indirecte, sans donner la proportion d'enfants concernés par l'une ou l'autre des techniques. Ils n'ont pas souhaité faire d'analyse secondaire de sensibilité sur la méthode d'évaluation du fond d'œil à l'EMA. C'est probablement un problème.

Il y a peut-être aussi un petit questionnement méthodologique. Dans le protocole, les investigateurs prévoyaient pour le laser la possibilité d'un retraitement en cas d'échec jusqu'à J8 après le premier traitement alors que le ranibizumab avait plus de marge de temps avec la possibilité de faire deux injections à 28 jours d'intervalle après la première. Comme ils considèrent qu'être obligés de changer de bras, c'est-à-dire de passer du laser au ranibizumab ou inversement, c'est considéré comme un échec, le laser se retrouve un peu « handicapé » sur le fait qu'il n'y a pas de possibilité de refaire du laser au-delà de huit jours de traitement. Cela paraît un peu juste pour être certain que le bébé n'aura pas besoin de retraitement.

C'était pour broser les questionnements méthodologiques sur l'étude RAINBOW, la seule présentée. Ils n'ont pas présenté (je crois) l'étude qu'ils sont en train de mener et dont ils ont présenté les résultats préliminaires à l'EMA.

Les questions non résolues par cette étude et la littérature : c'est pareil que pour les anti-VEGF de façon générale, c'est-à-dire le risque de récurrences tardives au-delà de 24 semaines. Dans les documents fournis à l'EMA, au-delà de 40 semaines, ils ne vont pas y voir de récurrences ultra-tardives. Nous n'avons pas les données définitives.

La deuxième question non résolue est importante : finalement, le critère de jugement le plus pertinent, pour comparer au laser, ce serait l'acuité visuelle à long terme (cinq ans par exemple) et le taux de malvoyance. Est-ce qu'il y a plus de cécité évitée avec les anti-VEGF que le laser ? Ce n'est pas du tout démontré. Puis, il y a, comme je vous le disais, des incertitudes sur la tolérance à long terme avec le risque neurodéveloppemental. Avec le bevacizumab, des atypies structurelles ont été décrites en termes d'épaisseur de rétine, d'aspect du réseau vasculaire rétinien, dont nous n'avons pas d'idée des conséquences. Pour le ranibizumab, on n'a pas de données suffisamment à long terme.

Voilà les problématiques posées.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Merci beaucoup.

Yossi Bonnaire, tu es notre rapporteur interne. As-tu des choses à ajouter par rapport à M^{me} Kermorant ?

M. Le D^r BONNAIRE. - Merci pour le rapport très complet que j'ai reçu par mail. C'était tellement complexe que je n'ai pas de question particulière. Nous avons discuté dans le couloir avant.

Il semble que ce traitement a une place dans la stratégie thérapeutique mais extrêmement limitée avec beaucoup d'incertitudes et un manque de données notamment sur l'efficacité à long terme. Nous avons vu que nous pouvons avoir des décollements de rétine tardifs et autres, donc nous avons besoin d'information pour déterminer si c'est supérieur au laser ou pas.

Je n'ai pas de question particulière.

M. Le P^r MERCIER. - Merci Elsa, c'était clair pour expliquer quelque chose de compliqué.

Il y a deux ou trois points sur lesquels je veux insister. Tout d'abord, beaucoup de médecins autour de la table ne savent pas et ce n'est pas bien écrit que l'embryon grossit dans un environnement sans oxygène. Les vaisseaux progressivement se multiplient, mais relativement tardivement. Par conséquent, il y avait l'idée que l'enfant né prématurément et surtout très prématurément pouvait être exposé à des taux d'oxygène trop importants. Cela fait qu'il y a eu trois essais randomisés, faits soit en Angleterre, en Australie et aux États-Unis, avec l'hypothèse qu'une exposition en post-natal à un certain niveau d'oxygène pouvait jouer sur la vascularisation au niveau de l'œil, du poumon et d'autres choses.

C'est intéressant, parce que dans l'étude STOP-ROP faite entre février 94 et mars 99, nous avons testé des niveaux de saturation d'oxygène de 96-99 %, sachant que lorsque vous avez 96 % de saturation la PO₂ peut être entre 80 et 300 ou 400. Nous ne savons pas ce que nous faisons, mais les tcpO₂ transcutanés pouvaient donner une indication vers 89 ou 94 %. Il n'y a pas de différence significative en termes de rétinopathie. Par contre, il y avait des effets pulmonaires adverses chez les enfants exposés à plus d'oxygène. Donc, il y avait cette première idée que l'oxygène peut jouer un rôle.

M^{me} le D^r KERMORVANT.- L'étude STOP-ROP a été proposée pour la phase proliférative de la maladie, après 31 semaines, avec l'idée que le VEGF est un facteur de croissance régulé par l'oxygène. En augmentant la PO₂, le VEGF est régulé et inversement. C'était l'idée d'augmenter la PO₂ pour déréguler VEGF dans la phase 2 de la maladie avec un effet nul sur la rétinopathie et délétère pour les poumons. C'est différent de l'étude SUPPORT et BOOST.

M. Le P^r MERCIER.- L'étude SUPPORT testait l'hypothèse chez des enfants 24 à 26 semaines d'âge gestationnel 85-89 % de saturation versus 91-95 % en essayant de comparer. La mortalité augmente chez les enfants qui n'ont pas suffisamment d'oxygène, qui ont une saturation basse, alors que la rétinopathie va diminuer.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Jean-Christophe, c'est les enfants de moins de 1500 g.

M^{me} le D^r KERMORVANT.- C'est le cas de toutes ces études.

M. Le P^r MERCIER.- Aux États-Unis, on ne parle que de « birth weight », parce qu'il est facile de peser des enfants (encore que), alors qu'ils ont très peu d'idée sur la gestation. En Europe, nous avons des échographies précoces permettant d'avoir une assez bonne idée de l'âge gestationnel. Les Européens s'expriment en âge gestationnel, les Américains en poids de naissance.

La troisième étude, BOOST, a comparé 85-89 % d'oxygène versus 91-95 %. Cette fois-ci, il y a plus de survie dans le groupe haute oxygène. En fait, nous n'avons pas vraiment de réponse sur l'environnement en oxygène optimal pour les enfants prématurés. Je rappelle que l'embryon est dans une PO₂ 0. Le fœtus a 75 % de saturation. Il y a une hémoglobine fœtale élevée. La PO₂ est autour...

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Autour de 60 selon les endroits.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a un débat oxygène relié au niveau d'un organe cible, l'œil.

Deuxième question, au fond, la première étude, BEAT-ROP avec bevacizumab – il y a environ 130 patients et deux posologies seulement, mais plus élevées que la posologie utilisée dans RAINBOW (c'est à peu près trois fois plus) – a mis en évidence qu'il y avait finalement une supériorité par rapport au traitement laser uniquement pour les ROP 1-2 et pas les plus sévères.

M^{me} le D^r KERMORVANT. - Ils se sont arrêtés à une évaluation de 54 semaines d'âge corrigé, ce qui est beaucoup trop court pour juger du risque de récurrence plus tard. Mais ils ont montré un avantage dans les rétinopathies en zone I, alors que dans RAINBOW, il semble que ce soient plutôt les zones II, qui bénéficient, mais les effectifs ne sont pas suffisamment importants.

M. Le P^r MERCIER. - Il y avait un effet pour utiliser des inhibiteurs de VEGF par rapport au laser quand, malheureusement, les effets adverses arrivent dans *Pediatrics* en 2016. Il y a 27 enfants traités par bevacizumab versus 98 par laser. On s'aperçoit que ceux traités par bevacizumab ont un handicap neurologique beaucoup plus sévère. Nous avons relié l'effet systémique prolongé, comme tu le dis fort bien, avec cela. Il y a un réseau aux États-Unis le NICHD Neonatal network (18 unités de réanimation néonatale particulièrement bien organisées). Il confirme le fait que le ROP traité par bevacizumab a malheureusement un pronostic neurologique plus désastreux. Dans le numéro de janvier 2020 de *Pediatrics*, il n'y a qu'un case report, relativement significatif. Le pauvre enfant va développer une hypertension artérielle systémique extrêmement importante difficile à contrôler avec des hémorragies cérébrales et notamment intracérébrales secondaires probablement liées à l'hypertension.

Il y a actuellement un faisceau convergent pour dire que cette approche, qui était séduisante sur le plan intellectuel, peut avoir des effets systémiques adverses. Nous sommes actuellement confrontés avec un médicament qui a eu du mal à être évalué, peut-être le RAINBOW plus BEAT-ROP, publié dans le *New England*... Je ne sais pas où a été publié RAINBOW.

M^{me} le D^r KERMORVANT. Dans le *Lancet*.

M. Le P^r MERCIER. - Il y a une grosse inquiétude sur les effets long terme. Voilà tout ce que je voulais apporter.

M^{me} le D^r KERMORVANT. - C'est mon point de vue de néonatalogistes. Nous avons eu assez de catastrophes en néonatalogie entre les corticoïdes, l'oxygène à tout-va, etc. Nous sommes très prudents sur l'administration de nouveaux traitements et le risque neurodéveloppemental à long terme.

Les études qui ont mis le doigt sur l'inquiétude neurodéveloppementale sont comme les études rétrospectives épidémiologiques...

M. Le P^r MERCIER. - Ce sont cohortes bien organisées sur le long terme.

M^{me} le D^r KERMORVANT. - Les enfants qui avaient un développement plus défavorable avaient le plus souvent une rétinopathie en zone I.

La difficulté (je l'ai mis dans le rapport), c'est que pour évaluer le neurodéveloppement, il y a énormément de facteurs confondants. Beaucoup ! Beaucoup ! RAINBOW ne montrera jamais avec un niveau de preuve suffisant la sécurité à long terme. Il n'y aura jamais assez de patients. Il y a tellement de facteurs confondants, influençant le neurodéveloppement du bébé prématuré que ce sera extrêmement difficile à montrer.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je vais poser une question plus triviale. Dans votre expérience, quelle est la proportion d'enfants qui ne peuvent pas être traités par laser ?

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Quand nous regardons les chiffres...

M^{me} DEGOS, Présidente.- Votre expérience.

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Le laser, c'est une intervention chirurgicale, donc on transfère au bloc. Cela veut dire réintuber un enfant. Les enfants qui ont une rétinopathie sévère ont généralement aussi une dysplasie sévère. Quand on leur remet un tube ils décompensent. Cela veut dire réanimation avant et après pendant quelques jours. Ce n'est pas rien non plus, le laser.

À part l'intérêt intellectuel des anti-VEGF, il y avait le fait qu'on espérait éviter une anesthésie générale un enfant vulnérable, fragile, un transport, etc.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Les anti-VEGF peuvent se faire au lit du malade ?

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Oui, ils peuvent se faire au lit du malade avec une anesthésie locale et une sédation. En théorie, on n'est pas obligé de transférer les enfants au bloc. Les ophtalmologistes avec qui je travaille préfèrent le faire quand même en sécurité au bloc. C'est aussi difficile. L'injection, ce n'est pas rien.

Le message que je voulais passer, c'est qu'il ne faut pas banaliser. Il y a le risque neurodéveloppemental indéterminé mais surtout, il ne faut pas banaliser l'utilisation d'anti-VEGF. Si son utilisation se développe en France, il faut que les choses soient cadrées, que les indications soient posées par les ophtalmologistes experts, que les injections soient faites par des ophtalmologistes experts. Un œil de nouveau-né prématuré, c'est tout petit. Il y a très peu d'espace entre le cristallin et la rétine. Il ne faut pas piquer à côté. Cela peut être très vite dramatique aussi.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous dites qu'AVASTIN est utilisé hors AMM. Quel serait l'avantage du LUCENTIS par rapport à AVASTIN dans une indication extrêmement restreinte ?

M^{me} le D^r KERMORVANT.- L'avantage théorique, c'est que c'est une plus petite molécule avec demi-vie plus courte et la persistance dans le plasma est plus courte sur les données de pharmacocinétique publiées. Mais il y a quand même une persistance jusqu'à 30 jours au moins. Nous n'avons pas de données après. La demi-vie est plus courte. En théorie, on inhibe le VEGF nécessaire au développement moins longtemps, mais c'est de la théorie.

Après, le bevacizumab, c'est l'anti-VEGF qui a été le plus étudié chez le bébé prématuré, mais il n'y a pas d'AMM et il n'y en aura pas.

M. Le D^r BONNAIRE.- Pour le bevacizumab, ce serait un conditionnement à l'hôpital, en pharmacie hospitalière, avec des variations.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pour LUCENTIS, il faut piquer dans la seringue et injecter avec un matériel spécifique. Cet argument n'est pas utilisable.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Est-ce que le kit est admis et remboursé ?

M^{me} le D^r KERMORVANT.- J'ai compris qu'il avait été développé à la demande de l'EMA mais je ne sais pas.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Les deux marchent ensemble.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est un DM. Nous ne savons pas répondre immédiatement.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le bras comparateur laser, il y a apparemment une technicité à avoir. A-t-on la même qualité de laser dans le centre X et dans le centre Y ? Si c'est non, y a-t-il eu des analyses pour voir si les résultats du bras laser étaient hétérogènes ou homogènes ?

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Il y a une analyse en sous-groupe en fonction des régions d'origine des bébés inclus. La région 1 regroupe 30 % d'enfants européens de toute la cohorte, et sinon des enfants du Japon et des États-Unis. La région 2 regroupe plutôt les pays en développement. En région 1, c'est 57 % de patients d'Union européenne et 34 % du total. 60 % des enfants sont en région 1. Il a été montré que l'efficacité du ranibizumab était plus grande en région 1 qu'en région 2. Nous pouvons nous poser la question d'un problème lié à la qualité des soins et nous ne sommes pas certains que le laser, comme l'injection de ranibizumab, soit fait de façon homogène dans tous les centres.

M. le D^r KOUZAN.- Le résultat est « contre-intuitif ». Le laser marche mieux dans les pays où ils le font moins souvent, c'est ça ?

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Je ne sais pas s'ils avaient beaucoup accès aux anti-VEGF jusque-là.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il y a aussi un problème technicité majeur pour l'injection d'anti-VEGF dans un pays où on n'a pas l'habitude de faire.

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Oui. En même temps, c'est pareil. Je pense qu'une injection intra-utérine ferait moins peur que du laser chez un bébé prématuré pour quelqu'un qui n'a pas d'expérience.

M. Le D^r BONNAIRE.- Dans les centres non spécialisés, oui, c'est plus simple à faire. Déjà, dilater un bébé prématuré, c'est extrêmement compliqué. Faire du laser sur une pupille peu dilatée, c'est très technique. Effectivement, une injection, c'est beaucoup plus simple. Même la qualité des lasers diffère : il y a des multispots où on peut faire plusieurs spots en même temps, ce qui va plus vite et simplifie le geste opératoire, et il y a les « vieux coucous » avec 1000 impacts au pied. Il y a des variations dans les types de laser.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout cela n'a pas été vérifié dans le cadre du protocole. L'homogénéité des résultats en fonction des centres n'a pas été clairement étudiée.

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Dans les données rapportées, il n'y a pas de données sur la qualité de la prise en charge. De même, nous n'avons pas de données sur la qualité de l'évaluation initiale par l'investigateur principal local. Quand il l'a fait en ophtalmoscopie indirecte, personne n'a pu vérifier si l'indication était bonne, si l'évolution était favorable, etc. Ce n'est pas vérifiable.

En réponse à l'EMA, la firme n'a pas fait d'analyse de sensibilité en fonction de la façon dont le fond d'œil a été évalué. C'est un point majeur.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est la plus grosse critique.

M. Le P^r MERCIER.- Elsa, après la première étude BEAT-ROP publiée dans le *New England* de 2011, qui donnera un commentaire plus tard sur le mécanisme pathophysiologique dans le *New England* encore en 2011 ou 2013, il faut attendre sept à huit ans pour que les deux séries canadienne et américaine commencent à sortir les préoccupations. Comment expliquer un tel délai ?

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Nous n'avons pas eu tout de suite les données pharmacocinétiques montrant que des anti-VEGF passaient dans la circulation systémique. Nous avons eu des données chez le singe, puis chez les bébés. Il y a aussi la relative rareté de la pathologie qui fait qu'il faut du temps pour recueillir une cohorte suffisante.

M. Le P^r MERCIER.- Finalement, la pharmacocinétique a été faite chez le singe et sur des modèles animaux après la première publication d'un essai randomisé. Finalement, le médicament a été développé de façon atypique.

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Il a été développé pour d'autres pathologies. Les ophtalmologistes s'en sont emparés. L'essai BEAT-ROP a été publié alors que les anti-VEGF étaient déjà utilisés depuis un certain temps. Il y a eu une utilisation complètement sauvage au départ des anti-VEGF. Finalement, n'est-ce pas une opportunité d'arriver à cadrer l'utilisation pour éviter que tout parte dans tous les sens ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous allons en rediscuter. Mais cela pourrait peut-être être cadré dans un protocole d'étude clinique.

M^{me} le D^r KERMORVANT.- Merci beaucoup.

(L'expert quitte la séance.)

Avez-vous des commentaires ou des questions ? Jean-Christophe est parti parler pédiatrie.

Yossi Bonnaire, as-tu des commentaires ?

M. Le D^r BONNAIRE.- Je ne sais pas si vous avez reçu son rapport d'expert.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, il a été transmis ce matin.

M. Le D^r BONNAIRE.- Je suis en phase avec les conclusions. J'en ai discuté avec les ophtalmologistes experts de Necker. Ce qui en ressort, c'est qu'il y a une place... Il faut laisser une place dans la stratégie thérapeutique, certes, très très limitée. Elle n'en a pas parlé, mais il y a des indications où même en première intention, cela peut aider des situations où on ne peut pas voir le fond d'œil, on ne peut pas faire le laser, l'enfant est intransportable au bloc. Là, l'injection sauve l'œil du patient. Même si c'est 80 patients par an, et ces cas-là, ce serait 1 ou 2 % de ces 80 patients par an.

La lumière a été faite sur les risques et le manque de données sur le VEGF, sur l'effet sur le VEGF à moyen ou long terme. Si nous arrivons à cadrer, soit par une étude observationnelle soit par une autre façon, pour vérifier et s'arrêter si nous observons des effets secondaires dans le développement des enfants, c'est le point essentiel. Mais je pense qu'il faut laisser une place à ce traitement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'autres commentaires ?

(Réponse négative)

Je suis d'accord qu'il faut cadrer, mais est-ce le rôle de la société nationale de cadrer ou est-ce le rôle d'une étude clinique menée par les ophtalmologistes ? Je pense que la réponse est plutôt la deuxième option.

Y a-t-il d'autres commentaires ou pouvons-nous voter ?

(Réponse positive)

La firme demande un SMR important et un ASMR V, sans ISP.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 1 voix

SMR modéré : 0 voix

SMR faible : 0 voix

SMR insuffisant : 13 voix

Nous adopterons dans 15 jours puisqu'il faut regarder exactement si le dispositif qui est utilisé est actuellement pris en charge par la sécurité sociale, pour l'injection « intra ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut stabiliser la rédaction vu que c'est un SMR insuffisant.

[REDACTED], pour la HAS.- L'EMA a demandé une étude post-AMM d'efficacité et de tolérance. Nous aurons peut-être des données nouvelles ultérieurement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ce sera intéressant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous l'ajouterons dans le projet d'avis en expliquant que nous attendons avec impatience ces résultats.

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

