



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 juillet 2024

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.

Examen - Inscription - EYLEA 114,3 milligrammes/ml (DMLA) - (CT-20710)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à EYLEA avec un expert.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Chaperon Mayeul en situation de congé d'intérêts.

(Le Dr Mayeul CHAPERON rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Mayeul. Merci de nous rejoindre avec un peu d'avance pour l'évaluation d'EYLEA, pour lequel on va avoir une présentation d'abord par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura deux contributions d'associations, l'association DMLA et l'association Retina France. Ensuite, on te passera la parole, puis discussion avec la CT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous allez examiner une demande d'inscription Sécurité sociale et collectivités pour la spécialité EYLEA dosée à 114,3 milligrammes par millilitre, solution injectable en flacon. Ce dossier comporte deux indications DMLA et OMD. Je vous propose de voir d'abord la DMLA et il y aura une autre présentation pour l'OMD par la suite.

Je rappelle que le principe actif, c'est l'aflibercept, un anti-VEGF administré par voie intravitréenne. Il s'agit d'un nouveau dosage en complément d'EYLEA 40 milligrammes par millilitre qui est déjà inscrit. Cette nouvelle spécialité a la particularité de permettre un rythme d'administration tous les trois ou quatre mois dès le début de la phase d'entretien au lieu de tous les deux mois avec 40 milligrammes par millilitre. Par la suite, l'intervalle entre deux injections peut être étendu à cinq mois. En phase d'induction, les patients reçoivent trois injections mensuelles comme avec EYLEA 40 milligrammes par millilitre.

Je rappelle l'indication précise : EYLEA est indiquée chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire, dite humide, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, DMLA. L'AMM initiale avait été obtenue en novembre 2012 et pour cette nouvelle spécialité, l'AMM a été obtenue en janvier 2024. Le laboratoire revendique un SMR important uniquement dans les formes rétrofovéolaires et une ASMR V versus EYLEA 40 milligrammes par millilitre uniquement dans ces formes rétrofovéolaires. Il ne revendique pas d'ISP.

Je vous ai fait un petit tableau récapitulatif des comparateurs cliniquement pertinents. Il s'agit d'autres anti-VEGF, avec LUCENTIS qui était le premier, ensuite EYLEA 40 milligrammes par millilitre, VABYSMO, le faricimab et BEOVU, le brolucizumab. L'ensemble de ces spécialités avait obtenu un SMR important dans les formes rétrofovéolaires et insuffisant dans les autres cas. A noter que pour EYLEA 40 milligrammes par millilitre, il n'y avait pas eu de SMR insuffisant donné en miroir.

Question ASMR, LUCENTIS le premier avait eu une ASMR II dans la prise en charge, ensuite EYLEA une ASMR V par rapport à LUCENTIS, et VABYSMO et BEOVU une ASMR V par rapport à EYLEA.

Dans l'arsenal thérapeutique, on dispose aussi de l'AVASTIN, le bevacizumab qui est utilisé hors AMM, mais qui bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation depuis 2015.

Concernant les données disponibles, dans cette indication, le laboratoire a fourni l'étude PULSAR, qui est une étude phase III, de non-infériorité et de supériorité, randomisée en double aveugle comparative versus EYLEA 40 milligrammes par millilitre. Celui-ci a été administré à la dose de 2 milligrammes toutes les huit semaines avec un intervalle fixe, ceci après trois injections mensuelles.

Pour EYLEA 114,3 milligrammes par millilitre, deux schémas posologiques ont été évalués à la dose de 8 milligrammes toutes les 12 semaines, ou toutes les 16 semaines en entretien après trois injections mensuelles en induction. Contrairement à EYLEA 40 milligrammes par millilitre, il y avait la possibilité d'augmenter ou de diminuer l'intervalle entre deux doses en fonction des résultats cliniques et anatomiques. Cette étude a inclus au total 1 011 adultes qui avaient une DMLA exsudative rétrofovéolaire.

Le critère de jugement principal était la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée à la semaine 48 par rapport à l'inclusion. Le seuil de non-infériorité utilisé était de moins de quatre lettres et la non-infériorité a été démontrée sur ce critère pour les deux doses d'affibercept 8 milligrammes, Q12S et Q16S, avec une différence minime d'environ une lettre entre les groupes.

Concernant les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha, la non-infériorité a été démontrée à la semaine 60 sur ce même critère d'acuité visuelle. Par contre, la supériorité n'a pas pu être démontrée à la semaine 48 et 60 du fait de l'arrêt de la procédure hiérarchique. Par contre, la supériorité a été démontrée sur le pourcentage de patients sans liquide intra- ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine à la semaine 16. Il s'agissait d'une analyse qui regroupait les deux schémas posologiques pour la dose de 8 milligrammes.

La qualité de vie est exploratoire, il ne peut pas être tenu compte de ces résultats. Concernant la tolérance, elle était comparable entre les différents groupes.

Un petit focus sur le problème du nombre d'injections administrées, puisque ce nouveau schéma thérapeutique permet d'espacer les injections de façon plus importante qu'initialement. Effectivement, les résultats montrent, même si ce sont des résultats exploratoires, une diminution du nombre d'injections qui est plus prononcée à la semaine 96. A noter qu'à la semaine 96, l'intervalle prévu pour l'injection suivante était supérieur ou égal à 5 mois chez 40 et 53 % des patients dans les groupes 8 milligrammes Q12S et Q16S et de 6 mois chez 25 à 30 % dans ces groupes.

Pour cette expertise, nous avons fait appel au Docteur Mayeul Chaperon et, comme vous l'avez cité, il y a deux associations, Retina France et Association d'EYLEA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, on va commencer par les associations. C'est toi Jean-Pierre ?

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT. - Oui. L'association Retina France vaincre les maladies de la vue est agréée au niveau national et revendique 20 000 adhérents. Elle a 120 bénévoles et 14 salariés. Elle commence par rappeler la fréquence de la maladie concernant 8 % de la population française, avec une augmentation liée à l'âge, puisque c'est 1 % de 50 à 55 ans, 10 % des 65 à 75 ans et 25 à 30 % des plus de 75 ans. Évidemment, ça va continuer à croître.

L'impact sur la qualité de vie est très important. L'association écrit que souvent, c'est minimisé par les ophtalmologistes traitants. Une DMLA modérée fait baisser de 40 % la qualité de vie, c'est-à-dire l'équivalent d'une dialyse rénale permanente et une DMLA très sévère, 63 % semblable à certaines formes de cancer ou d'AVC. Évidemment, l'impact sur la vie quotidienne est important malgré les traitements, la rééducation visuelle et les traitements disponibles. Il y a une incompréhension au départ après, souvent, les personnes sont dépendantes des aides.

Je rappelle aussi qu'il y a 276 000 personnes qui vivent aujourd'hui avec une DMLA exsudative et le traitement de la maladie qui ne guérit pas nécessite des contrôles ophtalmologiques, rapprochés tous les mois, avec notamment les injections dont on a parlé.

Justement, sur ces injections, il cite une méta-analyse de 2020 qui montre dans les facteurs de non-adhésion la peur et l'anxiété ressenties par les patients multi-injectés. C'est corroboré par une étude qu'ils ont menée où ils ont eu 31 répondants, 40 % des répondants craignent les injections. Ils citent aussi une étude française, Landscape, qui montre que 50 % des patients arrêtent le traitement au cours de la première année d'injection avec les anti-VEGF.

Sur les effets indésirables, il y a tout de même 42 % des répondants qui ne peuvent pas se rendre seuls au rendez-vous. Ils citent aussi souvent l'éloignement de l'ophtalmologie qui est un problème. Ce qui est intéressant, c'est que la peur et l'anxiété ne diminuent pas dans le temps en fin de compte. Il n'y a que 20 % des répondants qui s'habituent, qui supportent mieux les injections avec le temps. Pour 63 %, il n'y a aucun changement et pour 13 %, il y a une dégradation de la tolérance aux injections intravitréennes.

Au final, pour cette association, pour 70 % des patients, allonger les délais entre deux injections serait très important. En plus, cela allège un peu le fardeau de la maladie, c'est-à-dire de la mettre un peu à distance. Pour eux, c'est une amélioration substantielle.

La deuxième association, l'association DMLA, qui n'est pas agréée et qui réunit 1 450 à 1 700 adhérents supporte exactement le même plaidoyer. Elle insiste tout de même sur le traitement précoce et l'observation du traitement. Le rendez-vous annuel commence à se mettre en place. Elle plaide pour une éducation thérapeutique qui est meilleure. Là aussi, on retrouve la monicité du traitement difficile à accepter, l'éloignement des centres de soins, les effets secondaires qui sont tout de même assez importants. L'impact sur les proches est évidemment rapporté. Ils citent aussi l'impact des gens qui habitent dans les zones rurales, avec une anxiété en plus majorée par la distance et par le problème de logistique. Ils citent que l'efficacité de traitement est limitée dans le temps.

Je passe sur les effets secondaires.

Pour la deuxième association, tout allègement de l'intervalle entre deux injections est un bénéfice majeur pour les patients et les aidants. C'est plus un facteur important pour éviter l'arrêt de soins avec toutes les conséquences néfastes que cela induit.

Ils appellent aussi à ce que l'industriel propose une seringue préremplie pour faciliter l'injection et minimiser les risques, écrivent-ils.

Dans la mention de cécité dans les effets secondaires possibles c'est extrêmement dirimant. Il y a même des patients qui ont rejeté le traitement en lisant la mention de cet effet secondaire. Il faut pas mal d'explications sur le bénéfice par l'ophtalmologiste.

En synthèse, c'est un traitement attendu par les associations.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Mayeul, c'est à toi.

M. CHAPERON. - Bonsoir à tous. Beaucoup de choses ont été dites par la cheffe de projet et les représentants des associations. Comme on vous l'a expliqué, la DMLA exsudative est une maladie complexe et multifactorielle. Elle est évolutive et va être de plus en plus invalidante avec l'âge. En général, ça débute après 50 ans et ça peut toucher jusqu'à 30 % des patients de plus de 75 ans. C'est la première cause du handicap visuel chez les sujets de plus de 50 ans dans les pays industrialisés.

L'EYLEA, initialement 2 milligrammes, c'était le deuxième anti-VEGF qu'a eu l'AMM dans la DMLA exsudative. Ce dosage est utilisé depuis 2016. Aujourd'hui, c'est quasiment un des plus utilisés, le 2 milligrammes. La communauté ophtalmologique a une excellente confiance dans ce produit avec peu d'effets indésirables, et une excellente tolérance. Là, on s'attarde sur le nouveau dosage à 8 milligrammes qui est testé dans les nouvelles études.

Au niveau de la stratégie thérapeutique dans la DMLA exsudative, c'est le traitement anti-VEGF en première intention depuis 2006. Cela a permis de réduire de moitié le taux de cécités légales dans la DMLA exsudative. Avant, il y avait les thérapeutiques au laser ou chirurgicales, mais qui étaient assez catastrophiques. Aujourd'hui, on a cinq molécules disponibles en France.

Initialement, il y a eu le ranibizumab, puis l'aflibercept 2 milligrammes, l'AVASTIN, bevacizumab qui reste en RTU et qui est très peu utilisé dans la DMLA, et plus récemment, il y a eu le faricimab et le brolucizumab. Pour l'instant, le faricimab et le brolucizumab sont arrivés l'année dernière, assez récemment. Il n'y a pas de supériorité d'une molécule par rapport à une autre. Tout le monde en rétinie s'accorde que pour une prise en charge optimale, il faut un assèchement complet des fluides rétiens.

Aujourd'hui, en consultation de rétines médicales, on ne regarde pas l'acuité visuelle, je schématise, je fais exprès, on regarde l'OCT pour rechercher les fluides. Ce qui nous intéresse, c'est d'assécher la rétine. Les critères anatomiques vont précéder de plusieurs mois, voire plusieurs années, les critères fonctionnels de l'acuité visuelle. C'est pour cela que les critères

anatomiques (*inaudible fichier 2 – 02 :53 :27*) le traitement et la récurrence des fluides précède la baisse de l'acuité visuelle.

Aujourd'hui, le besoin médical reste partiellement couvert, avec principalement deux besoins liés à l'observance. Cela a été dit par le représentant des associations. Le nombre élevé d'injections est un fardeau thérapeutique qui reste trop lourd aujourd'hui. Le taux de perdus et de mauvaise observance est important, surtout dans les premières années de prise en charge de la DMLA, alors que les deux premières années sont les plus importantes pour le traitement de la DMLA exsudative.

En termes d'efficacité, il reste encore trop de patients qui sont dits insuffisamment répondeurs, avec une étude RIVAL qui a montré qu'il y avait encore 40 % des patients qui avaient des fluides persistants à deux ans. Qui dit fluide persistant dit une maladie avec une baisse de vision qui continuera d'évoluer.

Pour reprendre l'étude PULSAR, qui nous a été tout à fait bien décrite par la cheffe de projet, qui a repris les éléments les plus importants, c'est une étude internationale, randomisée en double insu, comparative, versus le dosage actuellement enregistré de l'aflibercept à 2 milligrammes. Elle a comparé l'aflibercept à haute dose, 8 milligrammes, qui était soit délivré toutes les 12 semaines, soit toutes les 16 semaines, après une dose de charge initiale de trois injections mensuelles ; en comparaison avec l'aflibercept classique qui était lui délivré toutes les 8 semaines, conformément à son AMM. Il y avait également dans le bras de 2 milligrammes la dose de charge de trois injections.

Les résultats sont pertinents. Cette étude a permis de démontrer la non-infériorité fonctionnelle, en termes d'acuité visuelle, c'était le critère de jugement principal, de l'aflibercept 8 milligrammes par rapport au comparateur, à un an de suivi. L'infériorité était maintenue à deux ans. Il y avait une supériorité anatomique sur le pourcentage de patients sans liquide intra-ou sous-rétinien, seulement à 16 semaines. C'est le seul moment où les trois bras étaient comparables en termes de nombre d'injections. Ils avaient tous reçu leurs trois injections initiales. Il y avait une supériorité anatomique en termes d'assèchement dans le bras aflibercept 8 milligrammes.

C'est un critère secondaire, mais c'est important à signaler parce que le fluide, c'est ce qui nous intéresse. Il n'y a plus de fluide, c'est de bon pronostic pour l'acuité visuelle ultérieure. S'il reste du fluide, il faudra injecter plus et il y a plus de chances qu'il y ait des pertes d'acuité visuelle au bout d'un certain temps.

Il y avait une diminution du nombre d'injections dans le groupe aflibercept 8 milligrammes par rapport au comparateur sur les deux années de suivi.

En termes de tolérance, le profil de tolérance de l'aflibercept 8 milligrammes était comparable à celui de l'aflibercept 2 milligrammes. C'est-à-dire qu'il est excellent. Il y a très peu d'effets secondaires de ces molécules. Les effets secondaires décrits dans les études sont largement liés à la méthode d'injection, qui est l'injection intravitréenne, avec les risques de douleur,

d'hémorragie sous-conjonctivale. Ils sont très peu liés à la molécule en elle-même. Notamment, passer à 8 milligrammes, cela nécessiterait d'injecter un peu plus de produits. 0,7 millilitre versus actuellement pour tous les anti-VEGF, on injecte 0,5 millilitre. Mais il n'y a pas eu de signal. Notamment le risque, c'était l'hypertonie oculaire, or il n'y a pas eu de signal lié à des glaucomégus ou à des hypertonies intraoculaires immédiates, après une injection de 0,7 millilitre.

En conclusion, l'essai PULSAR a démontré la non-infériorité fonctionnelle de l'aflibercept 8 milligrammes, que ce soit en Q12 ou en Q16, par rapport à l'aflibercept 2 milligrammes à un an ; une supériorité anatomique à 16 semaines des bras en 8 milligrammes versus 2 milligrammes ; et un allongement de l'intervalle de retraitement avec environ plus de 50 % des patients du groupe en Q16 qui avaient un intervalle supérieur à Q20, à deux ans. Je tenais à signaler que le Q20 n'avait jamais été dépassé. Ce niveau de durabilité n'avait pas été atteint dans les études de phase III dans la DMLA néo-vasculaire.

La diminution du nombre d'IVT devrait permettre de maintenir l'observance des patients au traitement, tout en diminuant le fardeau thérapeutique et en procurant une meilleure efficacité anatomique.

Ces éléments font de l'aflibercept 8 milligrammes une alternative de première ligne dans la stratégie de la prise en charge de la DMLA néovasculaire.

Pour revenir, il n'y a aucun signal de tolérance excellent, comme l'aflibercept 2 milligrammes, avec une utilisation très répandue aujourd'hui en France et dans le monde, vraiment une sécurité d'utilisation optimale.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Je voudrais que vous me confirmiez sur quels critères vous allez changer les rythmes d'injection et les augmenter. C'est toujours sur la vérification de l'OCT ? C'est quand vous voyez réapparaître des fluides que vous décidez à ce moment-là de réinjecter ? Comment vous faites pour cela ?

M. CHAPERON. - Absolument. C'est sur des critères anatomiques. Le laboratoire est resté sur son AMM : il est à 2 milligrammes d'injection toutes les huit semaines sans trop se poser de questions. Aujourd'hui, il n'y a plus grand monde qui ne fait cela dans la pratique courante. Le schéma utilisé est le schéma « *treat and extend* ». C'est-à-dire qu'on fait les trois injections en dose de charge toutes les quatre semaines sans se poser la question. En général, on revoit le patient un mois après la troisième injection. S'il n'a pas de liquide à l'OCT, on va étendre le rythme d'injection. On passera en général à quatre semaines, à six semaines. S'il n'y a toujours pas de liquide à six semaines, on injecte et on le reverra à huit semaines, et ainsi de suite, on étend. S'il y a du liquide, on baisse l'intervalle.

Là, avec les nouvelles molécules, ils ont proposé un schéma fixe en Q12 ou en Q16. Ce qui est intéressant de voir, c'est que même avec des intervalles tout de suite étendus à Q12 ou Q16, les patients restent secs. Ils restent sur des intervalles, mais ils pouvaient étendre de Q12 à Q16, puis

de Q16 à Q20. Pour l'instant, en pratique, personnellement, en rétine médicale, il n'y a aucun patient où j'arrive à passer à Q20. Nos études étaient à Q12 ou Q16, donc même s'ils étaient secs, je restais par sécurité à Q12 ou Q16. Là, ça a l'air d'être *safe* d'utiliser le produit jusqu'à Q20, ce qui fait tout de même que trois injections par an pour les patients. Ça serait, à mon avis, intéressant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, merci.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

glaucomégus.....8

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