

AVIS DE LA COMMISSION

17 décembre 2003

VISUDYNE 15 mg, poudre pour solution pour perfusion
Flacon de 10 ml, B/1

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Vertéporfine

Liste I

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

Médicament d'exception

27 juillet 2000 : Date de l'AMM européenne

20 mars 2001 : Extension d'indication thérapeutique : «traitement des patients présentant une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte»

22 août 2002 : Extension d'indication thérapeutique : « 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 »

En complément à l'avis du 23 juillet 2003, examen relatif aux cas particuliers des formes de DMLA avec néovascularisation choroïdienne occulte rétrofovéolaire associées à des décollements de l'épithélium pigmentaire ou à des anastomoses rétino-choroïdiennes et précision des résultats sur un sous-groupe de patients dont la surface de la lésion est inférieure à 4 surfaces papillaires et/ou dont l'acuité visuelle est comprise entre 2/10 et 4/10 inclus.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Vertéporfine

1.2. Originalité

VISUDYNE est le premier traitement médicamenteux dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou la myopie forte avec néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

1.3. Indications

VISUDYNE est indiqué dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez des patients présentant

- une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible
- une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie

ou

des patients présentant une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

1.4. Posologie

VISUDYNE ne doit être utilisé que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une DMLA ou une myopie forte.

Le traitement comprend 2 étapes :

La première étape consiste en une perfusion intraveineuse de VISUDYNE, pendant 10 minutes à la dose de 6 mg/m² de surface corporelle. La quantité appropriée de solution de VISUDYNE à 2,0 mg/ml sera diluée dans une solution injectable de glucose à 5 % pour obtenir un volume final de 30 ml.

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. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement dans la classification ATC (version 2002-1)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
01	:	Médicaments antinéoplasiques
X	:	Autres antinéoplasiques
D	:	Agents utilisés dans la thérapie photodynamique
02	:	Vertéporfine

2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique

Absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1. Ensemble des patients relevant de l'indication

Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo (N = 339).

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la tolérance de VISUDYNE à 12 mois et confirmation à 24 mois.

Critères d'inclusion : patients âgés de 50 ans ou plus, atteints de dégénérescence maculaire avec néo-vaisseaux choroïdiens (NVC) :

- soit exclusivement occultes et dont les scores d'acuité visuelle étaient > 50 lettres sur l'échelle ETDRS (« Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study ») soit une acuité visuelle 2/10,
- soit occultes et visibles et dont les scores d'acuité visuelle étaient > 70 lettres (ETDRS).

Dans le sous-groupe des patients ayant des NVC rétrofovéolaires exclusivement occultes, les NVC contenaient du sang ou avaient progressé au cours des 3 mois précédant la randomisation. La progression de la maladie était définie comme une perte documentée d'acuité visuelle de 6 lettres ou plus sur l'échelle ETDRS ou par la mise en évidence à l'angiographie à la fluorescéine d'une augmentation de 10 % ou plus de la taille de la lésion dans sa plus grande dimension linéaire.

Ce sous-groupe de patients avec NVC exclusivement occulte (N=258 patients soit 76 % de la population de l'étude) a été défini a priori et a fait l'objet d'une analyse spécifique.

Traitement : - VISUDYNE (N = 225)
- Placebo (N = 114)

Critère d'efficacité principal : taux de répondeurs défini par la proportion de patients montrant, au 12^{ème} mois, une amélioration, une stabilisation ou une perte de leur acuité visuelle de moins de 15 lettres (équivalent à 3 lignes) sur l'échelle ETDRS.

Résultats :

- Patients présentant des NVC rétrofovéolaires soit exclusivement occultes soit occultes et visibles (< 50 % de visibles) :

Taux de répondeurs :

Visite	VISUDYNE (n=225)	Placebo (n=114)	p
12 mois	111 (49,3%)	52 (45,6%)	0,517
24 mois	104 (46,2%)	38 (33,3%)	0,023

- Sous-groupe de patients présentant uniquement des NVC rétrofovéolaires occultes mais associés à du sang ou ayant progressé au cours des 3 mois précédant la randomisation:

Taux de répondeurs :

Visite	VISUDYNE (n=166)	Placebo (n=92)	p
12 mois	81 (48,8%)	41 (44,6%)	0,515
24 mois	75 (45,2%)	29 (31,5%)	0,032

3.1.2. Patients présentant des NVC occultes rétrofovéolaires et une lésion de petite taille, 4 unités MPS DA (« Macular Photocoagulation Study Disc Area ») et/ou une mauvaise acuité visuelle (< 65 lettres ETDRS soit une acuité visuelle 4/10)

A partir de l'étude présentée ci-dessus, une analyse a posteriori a été réalisée sur ce sous-groupe de patients.

Taux de répondeurs :

Visite	VISUDYNE (n=123)	Placebo (n=64)	p
12 mois	66 (53,7 %)	25 (39,1 %)	0,058
24 mois	63 (51,2 %)	16 (25,0 %)	<0,001

3.1.3. Formes associées à un décollement de l'épithélium pigmentaire ou à des anastomoses rétino-choroïdiennes

Dans les formes associées à un décollement de l'épithélium pigmentaire, une étude publiée (PECE A. et al., Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases, 2001, vol. 21, N°6, 661-64), corroborée par l'avis d'un groupe d'expert, montre qu'il existe un risque important de déchirure de l'épithélium pigmentaire intervenant dans les 2 à 15 jours après traitement par VISUDYNE.

L'efficacité de VISUDYNE est jugée plutôt médiocre dans les formes associées à des anastomoses rétino-choroïdiennes car les lésions récidivent le plus généralement après traitement et deviennent résistantes au traitement dans les stades avancés (présence d'une fibrose cicatricielle). Cependant, de bons résultats ont été observés chez certains patients dans les formes associées à ces anastomoses lorsque celles-ci sont à un stade précoce.

Les formes occultes avec anastomoses rétino-choroïdiennes sont souvent associées à des décollements de l'épithélium pigmentaire.

3.2. Conclusion

A 12 mois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traités par VISUDYNE, en ce qui concerne la population totale de l'étude et le sous-groupe des patients ayant des NVC occultes isolées, et le groupe placebo. Une différence en faveur de VISUDYNE, à la limite de la significativité statistique, a été observée dans le sous-groupe des patients ayant une petite lésion (4 surfaces papillaires) et /ou une mauvaise acuité visuelle (< 65 lettres ETDRS)

A 24 mois, le taux de répondeurs a été significativement supérieur chez l'ensemble des patients traités par VISUDYNE par rapport au groupe placebo. Cette supériorité en faveur de VISUDYNE a également été observée dans le sous-groupe des patients présentant une néovascularisation occulte isolée. Le bénéfice semble plus important si l'on considère le sous-groupe des patients ayant une petite lésion et/ou une mauvaise acuité visuelle.

En raison du risque important de déchirure de l'épithélium pigmentaire dans les formes associées à un décollement de l'épithélium pigmentaire, l'utilisation de VISUDYNE ne peut être recommandée dans ces cas.

Dans les formes associées à des anastomoses rétino-choroïdiennes, un bénéfice thérapeutique peut être attendu uniquement à un stade précoce et en l'absence de décollement de l'épithélium pigmentaire.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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)

Cette affection entraîne un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie due à la perte de la vision centrale.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

C'est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Cas des patients présentant un décollement de l'épithélium pigmentaire :

Cette affection entraîne un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie due à la perte de la vision centrale.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.

C'est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Le service médical rendu est insuffisant.

Cas des patients présentant des anastomoses rétino-choroïdiennes débutantes, sans décollement de l'épithélium pigmentaire :

Cette affection entraîne un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie due à la perte de la vision centrale.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

C'est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Le service médical rendu est faible.

Cas des patients présentant des anastomoses rétino-choroïdiennes non débutantes (avec fibrose cicatricielle)

Cette affection entraîne un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie due à la perte de la vision centrale.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.

C'est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Le service médical rendu est insuffisant.

4.2. Amélioration du service médical rendu (complément de l'avis du 23 juillet 2003)

VISUDYNE apporte une amélioration modérée (niveau III) en terme 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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

VISUDYNE est un traitement de première intention dans la DMLA chez les patients présentant une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie.

Parmi ces patients, le traitement par VISUDYNE doit être réservé, à ceux :

- dont la maladie est d'évolution récente (moins de 3 mois) documentée par :
 - . soit une baisse d'acuité visuelle d'au moins 6 lettres sur l'échelle ETDRS ou à défaut l'équivalent sur une échelle classique de type Monoyer*
 - . soit une aggravation angiographique des néo-vaisseaux occultes : extension en surface, apparition ou extension des hémorragies, majoration des exsudats ;
- dont les lésions sont constituées de néovaisseaux occultes non associés à des décollements de l'épithélium pigmentaire et/ou à des anastomoses rétino-choroïdiennes non débutantes avec fibrose cicatricielle ;
- dont l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 2/10.

* : L'échelle Monoyer peut être utilisée pour établir un premier diagnostic mais le niveau d'acuité visuelle devra être confirmé à l'aide de l'échelle ETDRS avant d'initier le traitement.

Les patients dont l'acuité visuelle est comprise entre 2/10 et 4/10 inclus, mesurée sur l'échelle ETDRS (soit 50 à 65 lettres) et dont la lésion néovasculaire ne dépasse pas 4 surfaces papillaires seraient susceptibles de bénéficier plus particulièrement du traitement par VISUDYNE.

Le traitement par VISUDYNE concerne également des patients dont l'acuité visuelle de l'œil atteint est inférieure à 2/10, dans les cas suivants :

- lorsque l'œil traité présente une cause surajoutée majorant la perte visuelle : trouble important des milieux, hémorragie centrale, exsudat central ;
- lorsque la baisse d'acuité visuelle documentée remonte à moins d'un mois ;
- lorsque l'œil traité est fonctionnellement unique.

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

4.4 Population cible

La population cible de VISUDYNE, telle que définie par le libellé de l'AMM, est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 315.600 patients environ présenteraient en France une DMLA exsudative ou atrophique (formes tardives) compte tenu des taux de prévalence de l'étude française POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age réalisée par l'INSERM, 1998) et des données démographiques de l'INED (2000) ;
- 15 à 40 % des formes tardives sont des formes exsudatives (ANAES, sept 2001)
- 85 à 90 % des formes exsudatives sont des formes occultes (ANAES, sept 2001)
- 60 % des formes occultes sont à localisation rétrofovéolaire (extrapolation à partir de Bressler, 1987)
- 50 % des formes occultes sont évolutives (résultats de l'étude VIP sur 24 mois)

Par conséquent, la population des patients atteints de DMLA exsudative avec néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte est de l'ordre de 24.000 à 68.000 patients. Parmi ces patients, on peut estimer que 12.000 à 34.000 patients ont une maladie en cours de progression.

La population réellement prise en charge par VISUDYNE dans cette indication exclut les patients dont les NVC occultes sont associés à des décollements de l'épithélium pigmentaire et/ou des anastomoses rétino-choroïdiennes non débutantes avec fibrose cicatricielle. Selon le rapport de l'ANAES (sept 2001) sur la DMLA, environ 17 % des patients consultant pour une DMLA ont des décollements de l'épithélium pigmentaire.

Il n'y a pas de données permettant de chiffrer la population des patients présentant des anastomoses non débutantes avec fibrose cicatricielle. Toutefois, selon les experts, ces formes sont très marginales.

Par conséquent, **la population susceptible d'être traitée par VISUDYNE dans l'extension d'indication est de l'ordre de 10.000 à 28.000 patients.**

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication au traitement de la DMLA chez les patients présentant une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie à l'exclusion de ceux ayant des décollements de l'épithélium pigmentaire associés et/ou des anastomoses rétino-choroïdiennes non débutantes avec fibrose cicatricielle.

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.

La Commission souhaite réévaluer le service médical rendu de VISUDYNE dans l'ensemble de ses indications au vu des résultats des études en cours et demandées, au plus tard dans 18 mois.

4.5.2. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100 %**4.5.3. Médicament d'exception**