

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 avril 2013

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 6 mars 2013
a fait l'objet d'une audition le 3 avril 2013*

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 (CIP : 34009 267 835 0 1)

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon

Boîte de 1 flacon à usage unique de 100 µl (CIP : 34009 267 836 7 9)

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	aflibercept
Code ATC (2011)	S01LA05 (agent anti-néovascularisation oculaire)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« EYLEA est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte »

SMR	SMR important
ASMR	EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable.
Place dans la stratégie thérapeutique	EYLEA 40 mg/ml est un traitement de première intention dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire au même titre que LUCENTIS 10 mg/ml.
Recommandations	Médicament d'exception EYLEA devra être réévalué en tenant compte des résultats de l'étude clinique demandée par l'EMA qui doit évaluer, après la première année de traitement, l'efficacité d'un schéma d'administration fixe tous les 2 mois comparativement au schéma à la demande en fonction de critères de retraitement basés sur l'acuité visuelle et l'aspect anatomique de la rétine.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	22 novembre 2012 (procédure centralisée) PGR : engagement laboratoire à réaliser une étude d'efficacité
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie
Classification ATC	2011 : S Organes des sens S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments de la DMLA S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA05 aflibercept

02 CONTEXTE

Le principe actif d'EYLEA, l'aflibercept, est une protéine de fusion recombinante. Il se différencie des anti-VEGF actuellement disponibles par un blocage de toutes les isoformes de VEGF-A et d'une molécule associée, le facteur de croissance placentaire (PIGF), et par une plus longue durée d'action.

Alors que le schéma posologique recommandé par l'AMM de LUCENTIS est de 3 injections mensuelles initiales, suivies d'injections à la demande en fonction des résultats d'acuité visuelle, le schéma posologique d'EYLEA est fixe pendant les 12 premiers mois de traitement, comportant 3 injections mensuelles initiales puis des injections tous les deux mois sans tenir compte de l'évolution de l'acuité visuelle. Après cette période de 12 mois, l'intervalle entre 2 injections est déterminé en fonction des résultats d'acuité visuelle et des examens anatomiques.

Des visites de suivi sont prévues tous les 2 mois la première année de traitement puis, la 2^{ème} année, le rythme des visites est déterminé par le médecin administrant le traitement. Pour LUCENTIS, les visites de suivi sont mensuelles.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« EYLEA est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte »

04 POSOLOGIE

« Eylea doit uniquement être administré par injection intravitréenne.

Eylea doit être administré uniquement par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes.

Posologie

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale n'a été menée avec Eylea.

Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique d'Eylea chez ces patients.

Patients âgés

Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Eylea n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'y a pas d'indication pertinente d'Eylea pour la population pédiatrique dans le cadre de la forme humide de la DMLA. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de néovascularisation rétrofovéolaire, la photocoagulation par laser n'est pas possible et d'autres traitements peuvent être utilisés.

Selon les dernières recommandations de la HAS (juin 2012¹), 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.

La photothérapie dynamique (PTD) utilisant la vertéporphine (VISUDYNE) ne constitue plus le traitement de première intention de la DMLA exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible. Elle peut être utilisée en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple). VISUDYNE n'est plus indiqué dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne occulte.

Le pegaptanib (MACUGEN) et le ranibizumab (LUCENTIS) sont les deux premiers anti-VEGF ayant eu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA ». Le bévaccizumab (AVASTIN) est utilisé en dehors du cadre de son AMM.

Le pegaptanib et le ranibizumab n'ont pas été comparés dans une étude clinique. Cependant, l'efficacité du ranibizumab en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres, semble plus importante que celle du pegaptanib, qui en pratique est très peu prescrit.

La HAS recommande de pratiquer une injection par mois de ranibizumab pendant 3 mois consécutifs (intervalle entre 2 injections ≥ 4 semaines) complétée par une phase de suivi durant laquelle il est recommandé d'effectuer toutes les 4 semaines :

- une mesure de l'acuité visuelle par ETDRS ;
- un examen du fond d'œil et/ou rétinographies ;
- une tomographie en cohérence optique.

Une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée si nécessaire.

Après les 3 premières injections Il est recommandé de refaire une injection de ranibizumab dans les cas suivants :

- persistance de signes d'activité de la lésion néovasculaire, avec ou sans baisse d'acuité visuelle ;
- la lésion continue à répondre aux traitements répétés ;
- pas de contre-indication à la poursuite du traitement.

Au cours de ce suivi, une nouvelle injection peut être proposée en l'absence de signes d'activité néovasculaire si les tentatives précédentes de suspendre le traitement ou d'allonger l'intervalle de réinjection ont conduit à des récurrences néovasculaires.

¹ Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1311607/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dmla

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	Classe pharmacothérapeutique identique	Nom (Laboratoire)	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ranibizumab	Oui	LUCENTIS (Novartis Pharma)	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte.	21/11/2012	important	Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu importante (<u>ASMR II</u>) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.	Oui
pegaptanib	Oui	MACUGEN (Pfizer)	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte.	29/11/2006	Important	(<u>ASMR V</u>) par rapport à VISUDYNE dans les indications communes aux deux spécialités. (<u>ASMR III</u>) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire ne relevant pas des indications de VISUDYNE, notamment dans les formes avec néovascularisation choroïdienne à peine visible.	Oui
vertéporfine	Non L01XD02 (agent photosensibilisant pour thérapie photodynamique)	VISUDYNE (Novartis S.A.S.)	- Traitement des patients adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible. - Traitement des patients adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.	03/10/2012 (réinscription)	Important Important	- Pas de modification de l'ASMR : L'amélioration du service médical rendu est majeure (<u>niveau I</u>). (avis du 11/10/200) - Pas de modification de l'ASMR : L'amélioration du service médical rendu est majeure (<u>niveau I</u>). (avis du 20/11/2002)	Oui Oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

LUCENTIS, médicament anti-VEGF en injection intravitréenne, est le comparateur d'EYLEA le plus pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	oui	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte
Australie	oui	
Japon	oui	
Suisse	oui	
Allemagne	oui	
Royaume-Uni	oui	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de la DMLA exsudative repose sur 2 études pivots (VIEW 1 et VIEW-2) de non-infériorité versus ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles. Ces deux études ont été réalisées selon le même protocole. L'aflibercept, administré en injections intravitréennes, a été évalué selon 3 schémas posologiques différents :

- 2,0 mg toutes les 4 semaines
- 0,5 mg toutes les 4 semaines
- 2,0 mg toutes les 8 semaines après une période d'induction comportant 1 injection mensuelle pendant 3 mois consécutifs (schéma validé par l'AMM), 1 injection simulée étant faite à la 4^{ème} semaine.

Seuls les résultats correspondant à la posologie validée par l'AMM seront présentés.

Dans ces études, la posologie du ranibizumab est celle utilisée dans les études pivots de l'AMM, MARINA et ANCHOR, or le RCP actuel de LUCENTIS recommande 3 injections mensuelles consécutives suivies d'un schéma PRN avec un suivi mensuel de l'acuité visuelle des patients.

Protocole commun aux études VIEW-1 et VIEW-2	
Objectif principal de l'étude	Montrer la non-infériorité de l'aflibercept au ranibizumab dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire incluant des lésions néovasculaires choroïdiennes (NVC) juxtafovéolaires.
Méthode	Etude comparative, randomisée en double aveugle
Critères d'inclusion	▪ âge ≥ 50 ans ▪ NVC rétrofovéolaire primaire active secondaire à une DMLA, incluant des lésions juxtafovéales affectant la fovéa, mises en évidence par angiographie à la fluorescéine (AF) ▪ NVC sur au moins 50 % de la surface totale de la lésion ▪ acuité visuelle pour l'œil étudié comprise entre 20/40 et 20/320 (score de lettre de 73 à 25 sur l'échelle ETDRS) ▪ accepter le schéma de l'étude et les visites ▪ pouvoir lire
Parmi les critères de non inclusion	▪ traitement antérieur pour une NVC secondaire à une DMLA (hormis micronutriments ou mesures diététiques) ▪ traitement antérieur par un anti-VEGF de l'étude ou en cours d'investigation (non approuvé par la FDA) dans l'œil traité ; dans l'œil non traité, un traitement par un anti-VEGF en cours d'investigation était autorisé jusqu'à 3 mois avant l'étude et un traitement par un anti-VEGF approuvé était autorisé pendant l'étude ▪ traitement oculaire ou systémique avec un produit à l'étude dans les 3 mois précédant le 1^{er} jour de l'étude ▪ recours à des corticostéroïdes de longue durée d'action, systémique ou intraoculaire, au cours des 6 mois précédant le 1^{er} jour de l'étude
Groupes de traitement	▪ aflibercept 2,0 mg toutes les 4 semaines (2 mg/4s) ▪ aflibercept 0,5 mg toutes les 4 semaines (0,5 mg/4s) ▪ aflibercept 2,0 mg toutes les 8 semaines après une période d'induction comportant 1 injection mensuelle pendant 3 mois consécutifs (schéma validé par l'AMM), 1 injection simulée étant faite à la 4^{ème} semaine (2,0 mg/8s)

	▪ ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 semaines (0,5 mg/4s) Administration des traitements par IVT.
Déroulement de l'étude	<u>Phase initiale de 52 semaines</u> : les patients ont été traités selon les schémas d'administration ci-dessus. Visites de suivi mensuelles. <u>Phase de suivi de 44 semaines</u> : les patients ont reçu la même dose de traitement mais à intervalles variables compris entre 4 et 12 semaines. Visites de suivi mensuelles Retraitement en fonction de critères prédéfinis : ▪ augmentation de l'épaisseur centrale rétinienne ≥ 100 μm par rapport à la plus basse valeur précédemment mesurée par OCT <u>ou</u> ▪ perte ≥ 5 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport au meilleur score précédemment mesuré avec présence de fluide récidivant confirmée par OCT <u>ou</u> ▪ apparition ou persistance de fluide confirmée par OCT <u>ou</u> ▪ apparition d'une nouvelle néovascularisation visible <u>ou</u> ▪ apparition ou persistance de fluide à l'angiographie à la fluorescéine <u>ou</u> ▪ nouvelle hémorragie maculaire <u>ou</u> ▪ intervalle de 12 semaines depuis la précédente IVT.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant maintenu leur vision à 52 semaines, soit une perte de la vision < 15 lettres à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à la valeur initiale. L'acuité visuelle est mesurée avec l'échelle ETDRS² à une distance de 4 mètres.
Parmi les critères de jugement secondaires	▪ variation à 52 semaines de la MAVC mesurée avec l'échelle ETDRS, ▪ pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 52 semaines, ▪ qualité de vie mesurée par la variation à 52 semaines du score NEI-VFQ-25³.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	La taille de l'échantillon a été calculée en considérant les hypothèses suivantes : ▪ 90 % des patients traités à la dose de 0,5 mg de ranibizumab maintiennent leur vision (définie comme une perte inférieure à 15 lettres à un an par rapport à la valeur initiale), ▪ 90% des patients traités avec aflibercept maintiennent aussi leur vision, ▪ et considérant une borne de non-infériorité de 10 %. Pour avoir une puissance de 90 % afin de démontrer la non-infériorité avec un risque alpha de 0,049, 191 patients par groupes étaient nécessaires. Prenant en compte un taux d'arrêt prématuré de 30 % (ce taux élevé a été choisi du fait du nombre important de traitements disponibles), 300 patients par bras de traitement devaient être inclus dans l'étude.
Analyse statistique	<u>Critère de jugement principal</u> : Analyse de non-infériorité sur la population PP⁴ selon une analyse séquentielle prédéfinie : 2 mg/4s versus ranibizumab, puis 0,5 mg/4s versus ranibizumab et ensuite 2,0 mg/8s versus ranibizumab. L'analyse séquentielle était poursuivie aussi longtemps que la non-infériorité de l'aflibercept était démontrée lors la séquence précédente. L'aflibercept était considéré comme étant <u>non-inférieur</u> au ranibizumab si la borne

² L'échelle ETDRS est caractérisée par une progression géométrique (logarithmique) de la taille des lettres, de ligne en ligne, chaque ligne comportant 5 lettres. Le patient doit lire toutes les lettres en commençant par la ligne du haut. L'examineur cote ensuite l'acuité visuelle lettre par lettre plutôt que ligne par ligne. Cette échelle comporte cinq lettres sur chaque ligne. Une progression de trois lignes dans les tables de l'ETDRS correspond à un doublement de l'angle visuel.

³ NEI-VFQ-25 : score calculé sur la base des réponses à 25 questions, et varie de « 0 : vision la pire » à « 100 : vision parfaite ».

⁴ *Population Per Protocole* : comprend tous les patients de la population FAS⁵ ayant reçu au moins 9 doses de traitement (une injection simulée est considérée comme une dose) et ont eu au moins 9 visites au cours de la phase initiale, exception faite des déviations majeures au protocole; cette population inclue les échecs de traitement (définis par une baisse de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale au cours de 2 évaluations consécutives réalisées à 4 semaines d'intervalle) survenus au cours de la phase initiale de l'étude.

supérieure de l'intervalle de confiance (IC) de la différence (ranibizumab – aflibercept) était <10%, une différence négative étant en faveur d'aflibercept. Pour l'analyse combinée des deux études, l'EMA avait fixé la borne de non-infériorité à 7%.

Un patient était considéré comme « non répondeur » s'il arrêtait l'étude pour échec de traitement avant la semaine 36.

Critères de jugement secondaires :

Si la non-infériorité de l'aflibercept était démontrée pour les trois modalités d'administration, la comparaison était poursuivie sur les critères secondaires.

Les critères secondaires ont été analysés sur la population FAS⁵ selon des séquences appariées pour tester la supériorité de l'aflibercept versus le ranibizumab. L'analyse séquentielle était poursuivie aussi longtemps que la supériorité de l'aflibercept était démontrée lors de la séquence précédente.

L'aflibercept était considéré comme supérieur au ranibizumab si l'IC de la différence était négatif.

Résultats de l'étude VIEW-1 :

Les effectifs des différentes populations de l'étude figurent dans le tableau 1.

Un minimum de 300 patients a été randomisé dans chaque groupe.

Tableau 1 : populations de l'étude VIEW-1

n (%)	ranibizumab 0,5mg /4s	aflibercept			Total
		2,0mg /4s	0,5mg /4s	2,0mg /8s	
Patients randomisés	306 (100,0)	304 (100,0)	304 (100,0)	303 (100,0)	1 217
Population FAS	304 (99,3)	304 (100,0)	301 (99,0)	301 (99,3)	1 210
Population PP	269 (87,9)	285 (93,8)	270 (88,8)	265 (87,5)	1 089

FAS : Full analysis set ; PP : Per Protocole

La majorité des patients (n = 1130, 92,9 %) a terminé la première phase de l'étude de 52 semaines. Sur ces 1 130 patients, 92,0 % sont effectivement entrés dans la seconde phase. Au total sur les deux phases, 179/1 217 ont arrêté prématurément l'étude, principalement sur décision du patient (60/1217, 4,9 %) et pour événement indésirable (38/1217, 3,1 %). On note également 22/1217 (1,8 %) décès survenus pendant la durée totale de l'étude.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

La majorité des patients avait au moins 75 ans (71,8 %). Les femmes étaient les plus représentées (58,8 %).

L'acuité visuelle moyenne des patients était de 55 lettres avec une médiane de 57 lettres (ETDRS).

Les lésions étaient occultes (38,3 %), visible minoritaires (34,1 %) ou à prédominance visible (26,5 %). La surface totale moyenne de la lésion était de 6,95 mm², la surface comportant une néovascularisation vasculaire choroïdienne (NVC) étant de 6,6 mm².

L'épaisseur rétinienne moyenne était de 266,6 µm.

Le score total moyen de qualité de vie NEI VFQ-25 à l'inclusion était de 70,7 points.

⁵ Full Analysis Set : comprend tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation de leur MAVC.

➤ Résultats à 52 semaines

Critère de jugement principal (population PP) :

Le pourcentage de patients ayant eu une baisse de MAVC < 15 lettres après 52 semaines de traitement a été de 94,4 % dans le groupe ranibizumab 0,5 mg/4s et de 95,1 % dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s soit une différence (ranibizumab – aflibercept) de -0,7 % avec un IC_{95%} = [-4,5 ; 3,1].

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non-infériorité de 10 %, la non-infériorité de l'aflibercept 2,0 mg/4s par rapport au ranibizumab 0,5 mg/4s a été démontrée.

Critères de jugement secondaires :

Pas de différence statistiquement significative entre aflibercept 2,0 mg/8s et ranibizumab 0,5 mg/4s sur :

- variation de la MAVC à 52 semaines : +7,9 versus +8,1 lettres
- pourcentage de patients avec un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 52 semaines : 30,6 % versus 30,9 %
- la variation du score de qualité de vie NEI VFQ-25 par rapport à l'état initial : +5,1 versus +4,9 points par rapport au score initial de 69,6 dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s et de 71,8 dans le groupe ranibizumab..

➤ Résultats à 96 semaines :

L'efficacité de l'aflibercept et du ranibizumab s'est maintenue jusqu'à 96 semaines sur l'ensemble des critères (voir tableau 2).

Tableau 2 : Résultats de l'étude VIEW-1 à 96 semaines

Critère de jugement	Ranibizumab 0,5 mg/4s n = 304	Aflibercept 2,0 mg/8s n = 301
% de patients ayant perdu < 15 lettres (LOCF)	89,8	91,4
Variation moyenne de la MAVC (lettres)	+7,3	+7,1
% de patients avec un gain ≥ 15 lettres	30,6	32,9
Variation du score NEI VFQ-25	+4,2	+5,3

Résultats de l'étude VIEW-2 :

Les effectifs des différentes populations de l'étude figurent dans le tableau 3.
Un minimum de 300 patients a été randomisé dans chaque groupe.

Tableau 3 : populations de l'étude VIEW-2

n (%)	ranibizumab R.0,5mg /4s	aflibercept			Total
		2,0mg /4s	0,5mg /4s	2,0mg /8s	
Patients randomisés	303 (100)	313 (100)	311 (100)	313 (100)	1240 (100)
Population FAS	291 (96,0)	309 (98,7)	296 (95,2)	306 (97,8)	1202 (96,9)
Population PP	269 (88,8)	274 (87,5)	268 (86,2)	270 (86,3)	1081 (87,2)

FAS : Full analysis set ; PP : Per Protocole

La majorité des patients (n = 1115, 89,9 %) a terminé la première phase de l'étude de 52 semaines et sont entrés dans la seconde phase. Au total sur les deux phases, 215/1240 ont arrêté prématurément l'étude, principalement sur décision du patient (77/1240, 6,2 %) et pour

événement indésirable (50/1240, 2,0 %). On note également 20/1240 (1,6 %) décès survenus pendant la durée totale de l'étude.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

La moitié des patients avait au moins 75 ans. Les femmes étaient les plus représentées (55,5 %).

L'acuité visuelle moyenne des patients était de 52,4 lettres avec une médiane de 55 lettres (ETDRS).

Les lésions étaient occultes (38,4 %), visible minoritaires (35,4 %), prédominance visible (25,8 %) ou non déterminée (0,4 %). La surface totale moyenne de la lésion était de 8,29 mm², la surface comportant une néovascularisation vasculaire choroïdienne (NVC) étant de 7,84 mm².

L'épaisseur rétinienne moyenne était de 332,5 µm.

Le score total moyen de qualité de vie NEI VFQ-25 à l'inclusion était de 70,7 points.

➤ Résultats à 52 semaines

Critère de jugement principal (population PP) :

Le pourcentage de patients ayant eu une baisse de MAVC < 15 lettres après 52 semaines de traitement a été de 94,4 % dans le groupe ranibizumab 0,5 mg/4s et de 95,6 % dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s, soit une différence (ranibizumab – aflibercept) de -1,13 % avec un IC_{95%} = [-4,81 ; 2,55].

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non-infériorité de 10 %, la non-infériorité de l'aflibercept 2,0 mg/8s par rapport au ranibizumab 0,5 mg/4s a été démontrée.

Critères de jugement secondaires :

Pas de différence statistiquement significative entre aflibercept 2,0 mg/8s et ranibizumab 0,5 mg/4s sur :

- variation de la MAVC à 52 semaines : +8,9 versus +9,4 lettres
- pourcentage de patients avec un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 52 semaines : 31,4 % versus 34,0 %
- la variation du score de qualité de vie NEI VFQ-25 : +4,9 versus +6,3 points par rapport au score initial de 73,70 dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s et de 72,9 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg/4s.

➤ Résultats à 96 semaines :

L'efficacité de l'aflibercept et du ranibizumab s'est maintenue jusqu'à 96 semaines sur l'ensemble des critères (voir tableau 4).

Tableau 4 : Résultats de l'étude VIEW-2 à 96 semaines

Critère de jugement (moyennes)	Ranibizumab 0,5 mg/4s n = 291	Aflibercept 2,0 mg/8s n = 306
% de patients ayant perdu < 15 lettres (LOCF)	93,5	91,5
Variation moyenne de la MAVC (lettres)	+8,5	+8,1
% de patients avec un gain ≥ 15 lettres	32,7	34,0
Variation du score NEI VFQ-25	+6,3	+5,3

Résultats des études VIEW-1 et VIEW-2 combinées :

La population randomisée comporte un total de 2457 patients, la population PP 2170 patients et la population FAS 2412 patients.

Les caractéristiques démographiques des patients randomisés étaient très légèrement différentes entre les deux études.

Les patients de l'étude VIEW2 étaient plus jeunes d'environ 5 ans (73 ans contre 78 ans dans l'étude VIEW1), avaient des lésions un peu plus grandes (8 mm² contre 6,9 mm²), une acuité visuelle légèrement inférieure (52 lettres contre 54 lettres), une rétine plus épaisse (322 µm contre 266 µm), et étaient moins nombreux à avoir des antécédents d'hypertension (57 % versus 71 %) mais plus nombreux à avoir des antécédents d'infarctus du myocarde (88 % versus 76 %).

Les résultats de l'analyse combinée ont été similaires à ceux des deux études prises isolément sur le critère de jugement principal et sur les critères de jugement secondaires à 52 et 96 semaines.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

• Données issues des études cliniques

Etude VIEW-1

Au cours des 96 semaines de l'étude, le nombre moyen d'IVT par patient a été de :

- 16,0 dans le groupe ranibizumab
- 16,3 dans le groupe aflibercept 2,0 mg/4s
- 16,1 dans le groupe aflibercept 0,5 mg/4s
- 11,3 dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s

Le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été de 6,3 % dans le groupe ranibizumab et de 3,3 % dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s.

Les événements indésirables oculaires liés au traitement les plus fréquents ont été :

- corps flottant vitréen : 0,7 % dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s versus 2,0 % dans le groupe ranibizumab
- augmentation de la pression intraoculaire : 0,7 % versus 1,3 %
- diminution de l'acuité visuelle : 0,3 % versus 0,3 %

Les événements indésirables liés à l'injection les plus fréquents ont été :

- hémorragie conjonctivale : 44,9 % versus 47,0 %
- douleur oculaire : 6,6 % versus 9,2 %
- sensation de corps étranger : 5,0 % versus 3,0 %
- augmentation de la pression intraoculaire : 4,3 % versus 5,6 %
- corps flottants vitréens : 4,0 % versus 7,6 %
- douleur au site d'injection : 4,0 % versus 4,9 %

Des cas d'endophtalmie ont été rapportés dans les deux groupes : 4 cas (4/911, 0,4 %) d'endophtalmie avec l'aflibercept (toutes posologies confondues) et 5 cas (5/304, 1,6 %) avec le ranibizumab.

Les événements indésirables non oculaires liés au traitement ont été :

- aflibercept 2,0 mg/8s (1 %) : AVC (n = 1), protéinurie (n = 1)
- ranibizumab (0,7 %) : protéinurie (n = 1), vertige (n = 1)

Aucun décès imputable au traitement n'a été rapporté au cours de l'étude.

Etude VIEW-2

Au cours des 96 semaines de l'étude, le nombre moyen d'IVT par patient a été de :

- 16,8 dans le groupe ranibizumab
- 15,7 dans le groupe aflibercept 2,0 mg/4s
- 16,3 dans le groupe aflibercept 0,5 mg/4s

- 11,1 dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s.

Le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été de 6,3 % dans le groupe ranibizumab et de 3,3 % dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s.

Les événements indésirables oculaires liés au traitement ont été principalement :

- déchirure de l'épithélium pigmentaire : 1,3 % dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s versus 0,3 % dans le groupe ranibizumab
- dégénérescence maculaire : 1,0 % versus 0,3 %
- diminution de l'acuité visuelle : 1,0 % versus 1,4 %
- cataracte : 1,0 % versus 0,0 %
- douleur oculaire : 1,0 % versus 1,7 %.

Les événements indésirables liés à l'injection les plus fréquents ont été :

- hémorragie conjonctivale : 9,4 % versus 9,3 %
- douleur oculaire : 7,2 % versus 8,6 %
- augmentation de la pression intraoculaire : 5,9 % versus 6,2 %
- douleur au site d'injection : 3,3 % versus 2,7 %
- hémorragie au site d'injection : 2,0 % versus 2,1 %
- corps flottants vitréens : 2,0 % versus 3,4 %.

Les événements indésirables non oculaires liés au traitement ont été :

- aflibercept 2,0 mg/8s (3,9 %) : hypertension (n = 3), AVC (n = 2), accident ischémique (n = 1), épistaxie (n = 1), toux allergique (n = 1)
- ranibizumab (2,7 %) : hypertension (n = 1), somnolence (n = 1), rosacée (n = 1).

Deux décès ont été considérés comme liés au traitement : 1 cas d'accident ischémique dans le groupe aflibercept 2,0 mg/8s et un cas d'AVC dans le groupe ranibizumab.

• **Données issues du RCP**

En résumé des deux études VIEW-1 et VIEW-2, il est précisé dans le RCP que :

« Les effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients traités par EYLEA) étaient l'hémorragie conjonctivale (26,7 %), la douleur oculaire (10,3 %), le décollement du vitré (8,4 %), la cataracte (7,9%), des corps flottants vitréens (7,6 %) et l'élévation de la pression intraoculaire (7,2 %).

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'injection sont apparus dans moins de 1 injection intravitréenne d'Eylea sur 1 000 et incluaient une endophtalmie, une cataracte traumatique et une élévation passagère de la pression intraoculaire. »

Par ailleurs une attention particulière est portée sur les risques d'effets indésirables non oculaires liés aux effets systémiques des anti-VEGF :

« Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF. Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Les ETA, comme définis par les critères de l'APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration), incluent l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou le décès d'origine vasculaire (y compris les décès de cause inconnue). L'incidence dans les études de phase 3 sur la DMLA de forme humide (VIEW1 et VIEW2) pendant les 96 semaines d'étude était de 3,3 % (60 sur 1 824) dans le groupe combiné de patients traités par EYLEA par rapport à 3,2 % (19 sur 595) chez les patients traités par ranibizumab. »

08.3 Résumé & discussion

L'aflibercept a été comparé au ranibizumab dans deux études de non-infériorité, randomisées en double aveugle, chez des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire.

Les protocoles de ces études étaient similaires. Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- l'aflibercept selon 3 schémas posologiques différents dont celui retenu par l'AMM, c'est-à-dire une phase d'induction de 3 injections intravitréennes mensuelles de 2 mg pendant 3 mois suivie d'une injection toutes les 8 semaines pendant 52 semaines puis à des intervalles variables compris entre 4 et 12 semaines pendant 44 semaines.
- le ranibizumab 0,5 mg en injections mensuelles pendant 52 semaines puis pendant 44 semaines à des intervalles variables compris entre 4 et 12 semaines en fonction de critères prédéfinis basés sur l'acuité visuelle, l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT.

Les deux études ont démontré la non-infériorité de l'aflibercept (administré selon le schéma posologique validé par l'AMM) par rapport au ranibizumab en termes de pourcentage de patients ayant perdu <15 lettres (ETDRS) à 52 semaines (seuil de non-infériorité de 10 %) :

- 1^{ère} étude : 95,1 % avec le ranibizumab versus 94,4 % avec l'aflibercept soit une différence de -0,7 % un $IC_{95\%} = [-4,5 ; 3,1]$;
- 2^{ème} étude : 94,4 % avec le ranibizumab versus 95,6 % avec l'aflibercept de soit une différence de -1,13 % avec un $IC_{95\%} = [-4,81 ; 2,55]$.

Aucune différence significative n'a été observée entre les traitements sur les critères de jugement secondaires mesurés à 52 semaines : variation de l'acuité visuelle, pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres (de l'ordre de 30 % dans les deux études) et qualité de vie mesurée sur l'échelle NEI-VFQ-25.

Après 44 semaines supplémentaires d'administration à intervalle variable, le niveau d'efficacité des deux traitements s'est maintenu en termes de pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres, ayant gagné ≥ 15 lettres, de variation moyenne d'acuité visuelle et de qualité de vie (NEI VFQ-25).

Dans ces deux études, le profil de tolérance de l'aflibercept a été comparable à celui du ranibizumab.

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement ou à l'injection ont été une hémorragie conjonctivale (26,7 %), une douleur oculaire (10,3 %), un décollement du vitré (8,4 %), une cataracte (7,9%), des corps flottants vitréens (7,6 %) et une élévation de la pression intraoculaire (7,2 %).

Quatre cas (0,4 %) d'endophtalmie avec l'aflibercept (toutes posologies confondues) et 5 cas avec le ranibizumab (1,6 %) ont été rapportés.

Les événements indésirables non-oculaires liés au traitement ont été peu fréquents parmi lesquels des événements indésirables cardiovasculaires (1^{ère} étude : 1 cas d'AVC avec l'aflibercept, 2^{ème} étude : 3 cas d'hypertension, 2 cas d'AVC et 1 accident ischémique avec l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines versus 1 cas d'hypertension avec le ranibizumab).

Les profils d'efficacité et de tolérance de l'aflibercept (2 mg administré selon le schéma posologique retenu par l'AMM) sont comparables à ceux du ranibizumab (0,5 mg en injection mensuelles pendant 52 semaines puis à intervalle variables pendant 44 semaines).

Il est à noter que le schéma posologique du ranibizumab dans ces études ne correspond pas au schéma posologique actuellement recommandé par son AMM (injections mensuelles jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives puis retraitement selon le même principe en cas de baisse d'acuité visuelle). Toutefois, dans la deuxième partie de l'étude comportant des injections à intervalles variables en fonction de critères de suivi du patient (acuité visuelle, angiographie à la fluorescéine, OCT), la proportion des patients ayant maintenu leur acuité visuelle est restée stable avec l'aflibercept comme avec le ranibizumab.

Il n'y a pas de données permettant d'apprécier l'intérêt d'un schéma d'administration fixe par rapport à un schéma PRN la première année de traitement par aflibercept.

08.4 Programme d'études

Afin d'évaluer l'intérêt d'un schéma fixe par rapport à un schéma à la demande, le laboratoire s'est engagé auprès de l'EMA à réaliser une étude d'efficacité post-AMM comparant, après la première année de traitement, le schéma posologique en injections systématiques tous les 2 mois à un schéma de retraitement en fonction de l'acuité visuelle et de critères anatomiques. EYLEA devra être réévalué par la Commission de la transparence en fonction des résultats de l'étude clinique demandée par l'EMA.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

EYLEA est un traitement de première intention au même titre que LUCENTIS dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

Le RCP prévoit, après une phase d'induction de 3 injections mensuelles, des injections tous les 2 mois pendant 1 an puis des retraitements en fonctions de critères visuels et anatomiques.

Pendant la première année, les examens de suivi doivent être faits tous les 2 mois avant chaque injection.

A partir de la deuxième année, si l'intervalle entre les injections est supérieur à 2 mois, les visites de suivi peuvent être plus rapprochées.

Selon les recommandations de la HAS sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la DMLA (2012)¹, les visites de suivi doivent comporter, une mesure d'acuité visuelle, un examen du fond d'œil et un OCT et, si nécessaire une angiographie à la fluorescéine.

Les critères d'arrêt du traitement sont :

- réaction d'hypersensibilité suspectée ou établie ;
- meilleure acuité visuelle corrigée < 15 lettres sur l'échelle ETDRS dans l'œil traité lors de deux visites consécutives attribuable à la DMLA ;
- diminution de l'acuité visuelle $\geq$ 30 lettres comparée à l'acuité visuelle de base ou à la meilleure acuité notée depuis le départ et en l'absence d'hématome sous-rétinien ou de déchirure de l'épithélium pigmentaire ;
- signes de détérioration morphologique de la lésion, malgré un traitement optimal.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont responsables du plus grand nombre de baisses sévères d'acuité visuelle.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la maladie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la DMLA exsudative de type rétro-fovéolaire est modéré.

L'amélioration de la prise en charge de la DMLA constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO*).

Au vu des données disponibles (essai de non-infériorité versus ranibizumab), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire pour la spécialité EYLEA sur la morbidité des patients traités, en particulier sur l'évolution de l'acuité visuelle. De plus, l'impact de l'aflibercept sur la qualité de vie se situe à la limite de la pertinence clinique, sans impact supplémentaire par rapport au ranibizumab. Les données disponibles sont insuffisantes pour démontrer l'impact potentiel d'EYLEA sur l'organisation des soins en termes de réduction du nombre d'injections dans la mesure où :

- le comparateur ranibizumab a été administré mensuellement alors que le schéma d'administration actuellement validé est un schéma PRN (en fonction des résultats visuels et anatomiques)
- l'intérêt d'un schéma d'administration fixe la première année de traitement par rapport à un schéma PRN n'a pas été évalué et
- l'administration d'EYLEA selon un schéma fixe après la première année de traitement doit être évaluée (demande de l'EMA) en comparaison au schéma PRN actuellement validé.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats des essais à la pratique est discutable, notamment du fait des interrogations sur le nombre optimal d'injections intra-vitréennes, le respect du rythme des visites tous les 2 mois, et sur les critères du retraitement.

La spécialité EYLEA n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité EYLEA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon à usage unique et en seringue pré-remplie, est important dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon à usage unique et seringue pré-remplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire chez l'adulte et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable.

010.3 Population cible

La population cible d'EYLEA est définie par la population des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire.

L'étude de Korobelnik (2006)⁶ a estimé l'incidence annuelle du nombre d'yeux atteints de DMLA traitables en France, grâce à un modèle de Markov spécifiquement développé afin de tenir compte de la mortalité, de la durée de traitement, de l'âge moyen du diagnostic et de la probabilité de l'apparition d'une DMLA dans le second œil. Les données utilisées dans le modèle sont issues d'une revue exhaustive de la littérature. Pour estimer le taux d'incidence annuelle de DMLA dans le premier œil, les résultats de l'étude Rotterdam (van Leeuwen R. et al., 2003) ont été retenus, puis standardisées sur l'âge (méthode de standardisation directe à partir des données des Nations Unies).

Les résultats ont été déterminés sur la base des hypothèses suivantes, formulées après analyse des données de la littérature, et constituant un scénario de base :

- une durée moyenne de traitement de 2 ans,
- un âge moyen de diagnostic de la maladie à 75 ans
- une incidence de la DMLA dans le second œil de 30% dans les 5 ans après le diagnostic dans le premier œil.

Les résultats obtenus d'après le modèle, selon le scénario de base, indiquent que le nombre d'yeux traitables pour une DMLA exsudative rétrofovéolaire auraient été compris en 2005, entre 37.000 et 39.000. Le modèle prévoit une augmentation de 2% par an jusqu'en 2025.

Sur ces bases et en tenant compte des données démographiques françaises en 2012, le nombre d'yeux traitables pour une DMLA exsudative rétrofovéolaire peut être estimé en 2012 entre 41.700 et 44.800.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

► Demandes de données

EYLEA devra être réévalué en tenant compte des résultats de l'étude clinique demandée par l'EMA qui doit évaluer, après la première année de traitement, l'efficacité d'un schéma d'administration fixe tous les 2 mois comparativement au schéma à la demande en fonction de critères de retraitement basés sur l'acuité visuelle et l'aspect anatomique de la rétine.

⁶ Korobelnik JF et al. Estimating the yearly number of eyes with treatable neovascular aged-related macular degeneration using a direct standardization method and a Markov Model. IOVS 2006;47(10):4270-76