

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 juin 2014

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	afibercept
Code ATC (2011)	S01LA05 (agent anti-néovascularisation oculaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). »

SMR	Important.
ASMR	EYLEA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à LUCENTIS, chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).
Place dans la stratégie thérapeutique	EYLEA est un traitement de première intention.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 22 novembre 2012 (procédure centralisée) Modification : 26 août 2013 (extension d'indication dans le traitement chez l'adulte de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine. PGR : engagement laboratoire à réaliser une étude d'efficacité dans la DMLA.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception
Classification ATC	2014 : S Organes des sens S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments de la DMLA S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA05 aflibercept

02 CONTEXTE

EYLEA a obtenu initialement une AMM dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Cette indication a été évaluée le 3 avril 2013 par la Commission de la transparence qui a considéré que, dans cette indication, le service médical rendu par EYLEA était important et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à LUCENTIS.

Le laboratoire demande l'inscription Sécurité Sociale et Collectivités d'EYLEA dans l'extension de l'indication au traitement chez l'adulte de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

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

EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). »

04 POSOLOGIE

« Eylea doit être administré par injection intravitréenne.

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

[...]

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

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

Après la première injection, le traitement est administré mensuellement. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si aucune amélioration sur les paramètres visuels et anatomiques n'est observée à l'issue des trois premières injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Le traitement mensuel est poursuivi jusqu'à l'obtention de résultats visuels et anatomiques stables au cours de trois évaluations mensuelles. La nécessité de poursuivre le traitement devra ensuite être réévaluée.

Si nécessaire, le traitement peut être poursuivi avec une augmentation progressive de l'intervalle entre deux injections afin de maintenir la réponse visuelle et anatomique. Si le traitement a été arrêté, un suivi des paramètres visuels et anatomiques doit être réalisé, et, en cas de dégradation le traitement doit être réinstauré.

Ce suivi doit être généralement assuré lors de la consultation pour l'administration du produit. Dans le cas où l'intervalle entre 2 injections est supérieur à 1 mois, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement en fonction de la réponse du patient, et ce jusqu'au terme du traitement. Ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

On distingue deux formes principales d'occlusion veineuse rétinienne : une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

Le but du traitement d'une occlusion veineuse rétinienne œdémateuse est de faciliter le retour d'une circulation veineuse rétinienne normale, d'éviter le passage à une forme ischémique conduisant à une perte irréversible de la vision, de prévenir ou de traiter les complications maculaires en particulier l'œdème maculaire cystoïde.

Le but du traitement d'une occlusion veineuse mixte ou ischémique est de prévenir ou de traiter les complications néovasculaires.

OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone) et LUCENTIS (ranibizumab en injection intravitréenne) sont des traitements de première intention de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. En l'absence de donnée de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX, le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections mensuelles dans le cas de LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications de LUCENTIS. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.

Divers médicaments sont utilisés hors AMM par voie systémique sans avoir été évalués dans le cadre d'études cliniques.

La triamcinolone retard (KENACORT retard) est utilisée hors AMM en injection intravitréenne. Sa formulation non adaptée à la voie intravitréenne et comporte un conservateur qui expose à des réactions locales à type de pseudo-endophtalmies. Les autres complications sont la cataracte quasi constante après deux injections et l'hypertonie oculaire.

D'autres thérapeutiques sont utilisées :

- Photocoagulation au laser en grille dans les formes oedémateuses et pan rétinienne dans les formes ischémiques datant d'au moins 3 mois.
- Traitements chirurgicaux de l'œdème maculaire : vitrectomie, neurotomie radiale optique, anastomose veineuse choroïdienne, gainotomie adventicielle artérioveineuse. Ces traitements n'ont pas été évalués dans le cadre d'une étude clinique.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
OZURDEX 700 µg Dexaméthasone ALLERGAN France S.A.S.	Non	Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).	17/11/2010	Important	<u>ASMR IV dans la prise en charge du traitement de l'œdème maculaire œdème faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine</u>	Oui
LUCENTIS Ranibizumab Novartis Pharma S.A.S.	Oui	Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)	18/01/2012	Important	<u>ASMR IV par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.</u>	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

OZURDEX et LUCENTIS sont les comparateurs pertinents d'EYLEA. LUCENTIS, de la même classe pharmacothérapeutique qu'EYLEA (anti-VEGF), est le comparateur 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
Espagne	OUI	Population de l'AMM
Italie	Evaluation en cours	
Allemagne	OUI (26 :08/2013)	
Angleterre/Ecosse	OUI (approbation par le NICE)	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le dossier repose sur deux études de phase III, randomisées, en double aveugle ayant comparé l'aflibercept en injections intravitréennes à des injections intravitréennes simulées :

- Etude 14130 (Galileo)^{1, 2}
- Etude VGFT-OD-0819 (Copernicus)^{3, 4}

EYLEA n'a pas été comparé à LUCENTIS et OZURDEX dans une étude clinique du fait de l'antériorité de la mise en place de ces études et de l'inclusion des patients (juillet et octobre 2009) par rapport à l'obtention de l'AMM de LUCENTIS (27 mai 2011) et OZURDEX (27 juillet 2010) dans les occlusions veineuses réiniennes.

Une étude de comparaison indirecte entre ces trois spécialités, utilisant la méthode de méta-analyse en réseau, a été fournie.

8.1.1 Etudes cliniques GALILEO et COPERNICUS

Les études GALILEO et COPERNICUS ont une phase commune de 0 à 24 semaines (évaluation du critère de jugement principal) puis le déroulement des études a différé. DE 24 à 48 semaines, les patients du groupe injection simulée pouvaient être traités par aflibercept en fonction de critères de retraitement ou par injections simulées mensuelles si les critères de retraitement n'étaient pas remplis. Après 52 semaines, les études se sont poursuivies par une phase ouverte où tous les patients étaient traités par aflibercept en fonction de critères de retraitement ou par injections simulées mensuelles si les critères de retraitement n'étaient pas remplis.

Les critères de retraitement étaient les suivants :

¹ Holz FG, Roeder J, Ogura Y et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. Br J Ophthalmol 2013;97:278-84

² Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central vein occlusion: One-year results of the phase 3 GALILEO study. Ophthalmology 2013;Sep 28.doi:pii: S161-6420(13)00730-6. 10.1016/j.ophta.2013.08.012.

³ Boyer D, Heier J, Brown DM et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. Ophthalmology 2012;119(5):1024-1032.

⁴ Brown DM, Heier JS, Clark WL et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. Am J Ophthalmol 2013;155:429-437.e7.doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.026. Epub 2012 Dec 4.

- Retraitement pour aggravation :
 - Augmentation de plus de 50 µm de l'épaisseur centrale de la rétine par rapport à la mesure antérieure la plus basse mesurée par l'OCT,
 - Modifications rétinienne kystiques nouvelles ou persistantes ou fluide sous-rétinien ou œdème persistant diffus ≥ 250 µm dans la région centro-maculaire,
 - Perte ≥ 5 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport au meilleur score antérieur associée à une augmentation de l'épaisseur centrale de la rétine mesurée par OCT, quelle qu'en soit l'importance
- Retraitement pour amélioration : amélioration de l'acuité visuelle ≥ 5 lettres depuis la visite la plus récente.

	Etude GALILEO	Etude COPERNICUS
Objectif principal de l'étude	Comparer l'affibercept en injections intravitréennes à des injections intravitréennes simulées en termes d'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) après 6 mois de traitement chez des patients ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine.	
Méthode	Etude comparative randomisée en double aveugle versus injections intravitréennes simulées (placebo).	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans ▪ Œdème maculaire devant impliquer le centre de la macula ▪ Epaisseur rétinienne ≥ 250 µm dans la zone centro-maculaire mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT) à l'inclusion Score de MAVC de l'œil étudié compris entre 20/40 et 20/230	
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pathologies oculaires ou péri-oculaires suivantes : myopie (-8 dioptrie), glaucome non contrôlé, aphakie, antécédents ou présence d'un œdème maculaire lié à l'âge ou d'œdème maculaire diabétique, néovascularisation irienne, hémorragie de vitré, décollement de rétine tractionnel, fibrose prérétinienne impliquant la macula, altération structurale du centre de la macula ou traction vitréomaculaire ou membranes épirétiniennes empêchant une amélioration de l'acuité visuelle, uvéite auto-immune, occlusion de la veine centrale de la rétine bilatérale, baisse de l'acuité visuelle due à une autre maladie. ▪ Antécédents de traitement : traitement par laser, traitement de la cataracte, chirurgie vitréorétinienne chirurgie filtrante, section de la gaine commune (sheathotomie), traitement par corticoïde péri- ou intraoculaire, traitement par anti-VEGF ou tout autre traitement de l'œdème maculaire, y compris les traitements en développement. ▪ Pathologies systémiques : hypertension artérielle ou diabète non contrôlés, antécédent accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde de moins de 6 mois, insuffisance rénale dialysée ou en attente de greffe. 	
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aflibercept 2 mg en injections intravitréennes ▪ Injections intravitréennes simulées 	
Déroulement de l'étude	<p>Semaines 0 à 52 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Aflibercept</u> : une injection toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 20 (6 injections). Puis de la semaine 24 à la semaine 48, évaluations mensuelles et retraitement en fonctions de critères pré-établis. Si les critères n'étaient pas remplis, injections simulées mensuelles. - <u>Injections simulées</u> : une injection simulée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 20 (6 injections). <p><u>Semaines 24 à 48</u> : évaluations mensuelles et poursuite du traitement par des injections simulées mensuelles.</p> <p>Semaines 52 à 76 : <u>phase ouverte</u> où tous les patients peuvent être traités par aflibercept 2 mg selon les critères de retraitement. Les patients étaient évalués toutes les 8 semaines. Si aucun des critères n'étaient remplis, traitements mensuels par injections simulées.</p>	<p>Semaines 0 à 52 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Aflibercept</u> : une injection toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 20 (6 injections). Puis de la semaine 24 à la semaine 48, évaluations mensuelles et retraitement en fonctions de critères pré-établis. Si les critères n'étaient pas remplis, traitement mensuel par injection simulée. - <u>Injections simulées</u> : une injection simulée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 20 (6 injections). <p><u>Semaines 24 à 48</u> : évaluations mensuelles et traitement par aflibercept selon les critères de retraitement ou injections simulées mensuelles.</p> <p>Semaines 52 à 100 : <u>phase ouverte</u> où tous les patients peuvent être traités par aflibercept 2 mg selon les critères de retraitement. Les patients étaient évalués tous les 3 mois mais les injections</p>

	pouvaient être plus fréquentes avec un intervalle minimum de 4 semaines.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients ayant obtenu, à la 24^{ème} semaine, un gain ≥ 15 lettres (échelle ETDRS à une distance de 4 m) de la MAVC par rapport à sa valeur initiale.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation de la MAVC à la semaine 24 ▪ Variation de l'épaisseur rétinienne mesurée par tomographie en cohérence optique ▪ Pourcentage de patients progressant vers une néovascularisation du segment antérieur, ou de la papille ou de toute autre localisation de la rétine ▪ Variation à la semaine 24 du score de qualité de vie NEI VFQ-25⁵
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Hypothèse d'un pourcentage de répondeurs au critère de jugement principal de 40 % avec l'aflibercept et de 15 % avec les injections soit une différence de 25 %</p> <p>Calcul de 99 et 66 patients dans les groupes aflibercept et injection simulée pour une puissance de l'étude de 90 %, un risque α de 5 % et un arrêt prématuré de l'étude de 9 %.</p>
Analyse statistique	<p>L'analyse principale a porté sur la population « Full Analysis Set » définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins une évaluation post-randomisation.</p> <p>Analyse principale : test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral avec un risque α de 5 %, ajusté en fonction de la région géographique et de la catégorie de MAVC à l'inclusion ($< 20/200$ et $\leq 20/200$). Les intervalles de confiance ont été ajustés sur ces deux facteurs de stratification.</p> <p>Critères de jugement secondaires : analyse séquentielle, selon l'ordre prévu au protocole. Les tests étaient interrompus quand la supériorité de l'aflibercept n'était plus démontrée.</p> <p>Une analyse combinée des deux études a été prévue au protocole de ces études.</p>

Résultats de l'étude GALILEO :

Un total de 177 patients a été randomisé dont 106 dans le groupe aflibercept et 71 dans le groupe injections simulées.

La proportion de patients ayant terminé les 24 premières semaines de l'étude a été de 78,9 % dans le groupe injection simulée et de 90,6 % dans le groupe aflibercept.

La proportion de patients ayant terminé les 52 premières semaines de l'étude a été de 73,2 % dans le groupe injection simulée et de 85,8 % dans le groupe aflibercept.

Les principaux motifs d'arrêt prématuré de l'étude à 24 semaines ont été :

- injections simulées : manque d'efficacité (7,0 %), événement indésirable (5,6 %), retrait de consentement (4,2 %)
- aflibercept : déviation au protocole (4,7 %), retrait du consentement (2,8 %).

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 64 ans et un peu plus de la moitié (57 %) étaient des hommes.

La plupart des patients (83 %) avaient une MAVC $< 20/200$ (≥ 35 lettres lues) et 17 % une MAVC $\leq 20/200$ (≤ 34 lettres lues). L'épaisseur moyenne de la rétine était de $665,49 \pm 231,00 \mu\text{m}$. L'ancienneté du diagnostic était ≤ 2 mois dans 46,2 % des cas et > 2 mois dans 52,6 % des cas.

Critère de jugement principal :

A 24 semaines, le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été plus important avec l'aflibercept (60,2 %) qu'avec les injections simulées (22,1 %) soit une différence de 38,3 % (différence ajustée de 38,3 % ; $IC_{95\%} = [24,4 ; 52,1]$; $p < 0,0001$).

Critères de jugement secondaires :

- Variation de la MAVC à 24 semaines :

⁵ National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire : score basé sur 25 items, coté de 0 (vision la pire) à 100 (vision parfait).

A 24 semaines, la variation moyenne ajustée de la MAVC a été plus importante avec l'aflibercept (+17,7 lettres) qu'avec le placebo (+0,3 lettre), soit une différence significative de 14,7 lettres ($p < 0,0001$).

- Variation de l'épaisseur centrale de la rétine à 24 semaines :

A 24 semaines, l'épaisseur centrale moyenne ajustée de la rétine a diminué de façon plus importante avec l'aflibercept (-447,97 μm) qu'avec les injections simulées (-208,55 μm) soit une différence de -239,42 μm ($p < 0,0001$).

- Pourcentage de patients évoluant vers une néovascularisation :

Au cours des 24 semaines de traitement, 3 patients dans chaque groupe ont évolué vers une néovascularisation du segment antérieur soit 2,9 % des patients traités par aflibercept et 4,4 % des patients traités par injections simulées. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Autres critères de jugement (analyses exploratoires) :

- Analyse à la 52^{ème} semaine :

- Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 60,2 % chez les patients traités par aflibercept et de 25,1 % chez les patients traités par injections simulées puis aflibercept.
- La variation moyenne ajustée de la MAVC a été de +18,1 lettres avec l'aflibercept et de +4,9 lettres avec les injections simulées ($p < 0,0001$).

- Analyse à la 76^{ème} semaine :

Un total de 50 patients du groupe injections simulées/aflibercept et 102 patients du groupe aflibercept ont poursuivi l'étude après 52 semaines.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de 57,3 % dans le groupe aflibercept et de 29,4 % dans le groupe traité par injections simulées puis par aflibercept.

La variation moyenne de la MAVC ajustée a été de +15,0 lettres dans le groupe aflibercept et de +7,4 lettres dans le groupe traité par injections simulées puis par aflibercept.

Résultats de l'étude COPERNICUS :

Un total de 189 patients a été randomisé dont 115 dans le groupe aflibercept et 74 dans le groupe injections simulées.

La proportion de patients ayant terminé les 24 premières semaines de l'étude a été de 81,1 % dans le groupe injections simulées et de 95,7 % dans le groupe aflibercept.

La proportion de patients ayant terminé les 52 premières semaines de l'étude a été de 77 % dans le groupe injections simulées/aflibercept et de 93,0 % dans le groupe aflibercept.

Les principaux motifs d'arrêt prématuré de l'étude à 24 semaines ont été :

- injections simulées : manque d'efficacité (5,4 %), événement indésirable (4,1 %), décès (2,7 %) et perdu de vue (2,7 %)
- aflibercept : retrait de consentement (2,6 %)

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 66 ans et un peu plus de la moitié (57 %) étaient des hommes.

La plupart des patients (75,4 %) avaient une MAVC $< 20/200$ (≥ 35 lettres lues) et 24,6 % une MAVC $\leq 20/200$ (≤ 34 lettres lues). L'épaisseur moyenne de la rétine était de $665,8 \pm 239,82 \mu\text{m}$. L'ancienneté du diagnostic était ≤ 2 mois dans 62,0 % des cas et > 2 mois dans 37,4 % des cas.

Critère de jugement principal :

A 24 semaines, le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été plus important avec l'aflibercept (56,1 %) qu'avec les injections simulées (12,3 %) soit une différence de 43,8 % (différence ajustée de 44,8 % ; IC_{95%} = [33,0 ; 56,6] ; $p < 0,0001$).

Critères de jugement secondaires :

▪ Variation de la MAVC à 24 semaines :

A 24 semaines, la variation moyenne ajustée de la MAVC a été de +16,36 lettres avec l'aflibercept et de -5,3 lettres avec le placebo, soit une différence significative de +21,70 lettres ($p < 0,0001$).

▪ Variation de l'épaisseur centrale de la rétine à 24 semaines :

A 24 semaines, l'épaisseur centrale moyenne ajustée de la rétine a diminué de façon plus importante avec l'aflibercept (-487,1 μm) qu'avec les injections simulées (-175,2 μm) soit une différence de -319,9 μm ($p < 0,0001$).

▪ Pourcentage de patients évoluant vers une néovascularisation :

Au cours des 24 semaines de traitement, 5 patients du groupe injections simulées (6,8 %) versus aucun patient dans le groupe aflibercept ont évolué vers une néovascularisation du segment antérieur ($p < 0,006$).

▪ Variation du score total NEI VFQ-25 à 24 semaines :

A l'inclusion, le score NEI VFQ-25 était de 77,8 dans le groupe aflibercept et de 78,0 dans le groupe injections simulées. Une amélioration du score plus importante a été observée dans le groupe aflibercept (+8,80 points) par rapport au groupe injections simulées (+2,54 points ; $p = 0,001$), toutefois, la différence minimale cliniquement pertinente n'est pas connue.

Autres critères de jugement (analyses exploratoires) :

▪ Analyse à la 52^{ème} semaine :

- Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 60,2 % avec l'aflibercept et de 25,1 % avec les injections simulées, soit une différence de 27,8 % ($p = 0,0004$) ;
- La variation moyenne ajustée de la MAVC a été de +18,1 lettres avec l'aflibercept et de +4,9 lettres avec les injections simulées ($p < 0,0001$).

▪ Analyse à la 100^{ème} semaine :

Un total de 68 patients du groupe injections simulées et 103 patients du groupe aflibercept ont poursuivi l'étude après 52 semaines.

- Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 49,1 % chez les patients traités par aflibercept et de 23,3 % chez les patients traités par injections simulées puis aflibercept.
- La variation moyenne ajustée de la MAVC a été de +16,2 lettres avec l'aflibercept et de +3,8 lettres avec les injections simulées ($p < 0,0001$).

Analyse combinée des études GALILEO et COPERNICUS :

La population total des patients randomisés dans les deux études représente 366 patients et la population d'analyse (« Full Analysis Set ») 306 patients.

Les caractéristiques des patients inclus étaient comparables entre les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 64 ans et un peu plus de la moitié (57 %) étaient des hommes.

La plupart des patients (82,4 %) avaient une MAVC $\geq 20/200$ (≥ 35 lettres lues) et 17,6 % une MAVC $\leq 20/200$ (≤ 34 lettres lues). L'épaisseur moyenne de la rétine était de $665,7 \pm 235,2 \mu\text{m}$. L'ancienneté du diagnostic était ≤ 2 mois dans 57,5 % des cas et > 2 mois dans 41,6 % des cas. Le score total NEI VFQ-25 moyen était de 78,55.

Critère de jugement principal :

A 24 semaines, le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été plus important avec l'aflibercept (60,4 %) qu'avec les injections simulées (17,0 %) soit une différence ajustée de 43,6 % ; IC_{95%} = [34,6 ; 52,6] ; $p < 0,0001$).

Critères de jugement secondaires :

▪ Variation de la MAVC à 24 semaines :

A 24 semaines, la variation moyenne ajustée de la MAVC a été de +17,66 lettres avec l'aflibercept et de -0,49 lettres avec le placebo, soit une différence ajustée significative de +18,6 lettres ($p < 0,0001$).

▪ Variation de l'épaisseur centrale de la rétine à 24 semaines :

A 24 semaines, l'épaisseur centrale moyenne ajustée de la rétine a diminué de façon plus importante avec l'aflibercept (-453,06 μm) qu'avec les injections simulées (-157,22 μm) soit une différence ajustée de -277,7 μm ($p < 0,0001$).

▪ Pourcentage de patients évoluant vers une néovascularisation :

Au cours des 24 semaines de traitement, 8 patients du groupe injections simulées (5,7 %) 3 patients dans le groupe aflibercept (1,4 %) ont évolué vers une néovascularisation du segment antérieur ($p = 0,250$).

▪ Variation du score total NEI VFQ-25 à 24 semaines :

Une amélioration du score plus importante a été observée dans le groupe aflibercept (+7,31 points) par rapport au groupe injections simulées (+2,22 points ; $p < 0,0001$).

Analyse à la 52^{ème} semaine (analyse exploratoire) :

- Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 58,5 % avec l'aflibercept, de 30,1 % chez les patients traités par injections simulées puis par aflibercept et de 32,4 % chez ceux traités uniquement par injections simulées.
- Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 30 lettres a été de 18,5 % avec l'aflibercept, de 1,4 % chez les patients traités par injections simulées puis par aflibercept et de 7,35 % chez ceux traités uniquement par injections simulées.

8.1.2 Etude de comparaison indirecte

Cette étude de comparaison indirecte avait pour objectif de comparer l'aflibercept au ranibizumab et à la dexaméthasone en implant intravitréen chez les patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OVCR.

Pour cette comparaison, la méthode de méta-analyse en réseau avec deux approches, la méthode de Bucher d'une part, et la méthode Bayésienne, d'autre part.

Quatre études de phase III, de supériorité, randomisées en double aveugle versus placebo ont été incluses dans l'analyse :

- les études GALILEO et COPERNICUS pour l'aflibercept
- l'étude CRUISE pour le ranibizumab
- les études GENEVA 008 et GENEVA 009 pour la dexaméthasone. Dans la mesure où ces études avaient inclus des patients ayant une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ou une occlusion de branche veineuse de la rétine (OBVR), les résultats concernant les comparaisons à la dexaméthasone ne seront pas décrits.

Les résultats ont été analysés à 6 mois en termes de gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres.

Méthode de Bucher :

Comparaison aflibercept versus ranibizumab : OD = 1,53 ; IC_{95%} = [0,71 ; 3,32]

Méthode Bayésienne à effet aléatoire :

Comparaison aflibercept versus ranibizumab : OD = 1,56 ; IC_{95%} = [0,11 ; 23,30]

Conclusion : les résultats obtenus avec les deux approches sont concordants et n'ont pas permis de mettre en évidence une différence significative entre aflibercept et ranibizumab.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études Cliniques

Analyse combinée des études GALILEO et COPERNIC

Les événements indésirables oculaires ont été ceux liés à l'injection (augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie conjonctivale, douleur oculaire) ou ceux liés à la progression de la maladie (œdème maculaire, diminution de l'acuité visuelle).

Au cours des 24 premières semaines, les événements indésirables oculaires les plus fréquents ont été : douleur oculaire (12,8 %), hémorragie conjonctivale (11,9 %), une augmentation de la pression intraoculaire (7,8 %), des exsudats rétiens (6,9 %), des troubles vasculaires de la papille (6,0 %) ou de la rétine (5,5 %) et des corps flottants vitréens (5,0 %). La douleur oculaire est le seul événement indésirable plus fréquent dans le groupe aflibercept que dans le groupe injections simulées avec une différence ≥ 5 %.

Les événements indésirables plus fréquemment observés dans le groupe injections simulées que dans le groupe aflibercept ont été des événements en rapport avec la maladie : diminution de l'acuité visuelle (14,1 %) et œdème maculaire (8,5 %).

De la semaine 24 à 52, la fréquence des œdèmes maculaires cystoïdes, des œdèmes maculaires, des décollements du vitré et des baisses de l'acuité visuelle a été plus importante dans le groupe aflibercept que dans les deux autres groupes de traitement (injections simulées et injections simulées puis aflibercept).

La fréquence des hémorragies conjonctivales et des épithéliopathies pigmentaires rétiennes a été plus importante dans le groupe injections simulées/aflibercept que dans les deux autres groupes.

La fréquence des augmentations des sécrétions lacrymales, des kystes maculaires, des troubles vasculaires de la papille, des dégénérescences rétiennes et des hémorragies rétiennes a été plus importante dans le groupe injections simulées que dans les deux autres groupes.

Fibrose et exsudat rétinien, complication de l'OVCR, ont été observés plus fréquemment chez les patients du groupe injections/simulées/aflibercept que chez ceux du groupe aflibercept.

Les événements indésirables non oculaires ont été observés à une fréquence comparable dans les différents groupes de traitement. Il s'agissait le plus souvent de rhinopharyngites, d'hypertension et de céphalées.

Le profil de tolérance n'a pas été modifié par la poursuite du traitement jusqu'à 100 semaines.

8.2.2 Données issues du RCP

Le RCP précise la survenue d'événements indésirables graves liés à la procédure d'injection lors de 3 injections intravitréennes d'aflibercept sur 2728 chez les patients traités pour un œdème maculaire secondaire à une OVCR : une endophtalmie, une cataracte et un décollement du vitré.

Les effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients) mentionnés sont : hémorragie conjonctivale (15,8 %), élévation de la pression intraoculaire (12,9 %), douleur oculaire (12,6 %), décollement du vitré (6,9 %), corps flottants vitréens (5,7 %), augmentation de la sécrétion lacrymale (5,0 %) et hyperhémie oculaire (5,0 %).

Par ailleurs, une attention particulière est portée sur les précautions d'emploi communes à tous les anti-VEGF intra-vitréens (voir RCP, rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

08.3 Résumé & discussion

Deux études randomisées en double aveugle ont comparé l'aflibercept en injections intravitréennes à des injections intravitréennes simulées, en termes d'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) après 6 mois de traitement chez des patients ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (avec un score d'acuité visuel compris entre 20/40 et 20/320 et une épaisseur centrale de la rétine $\geq 250 \mu\text{m}$).

Les études avaient une phase randomisée en double aveugle commune de 0 à 24 semaines (évaluation du critère de jugement principal) pendant laquelle les patients ont reçu des injections mensuelles puis le déroulement des études a différé. Dans la première étude, de 24 à 48 semaines, les patients traités par aflibercept ont été retraités en fonction de critères de retraitement et les patients sous injections simulées ont poursuivi les injections mensuelles. Dans la deuxième étude, de 24 à 48 semaines, les patients du groupe injection simulée étaient traités par aflibercept en fonction de critères de retraitement ou par injections simulées mensuelles si les critères de retraitement n'étaient pas remplis. Après 52 semaines, les études se sont poursuivies par une phase ouverte où tous les patients étaient traités par aflibercept en fonction de critères de retraitement ou par injections simulées mensuelles si les critères de retraitement n'étaient pas remplis.

Les résultats des deux études ont été similaires. L'analyse combinée des deux études a montré un pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres à 24 semaines (critère de jugement principal) plus important avec l'aflibercept (60,4 %) qu'avec les injections simulées (17,0 %) soit une différence ajustée de 43,6 % ; $\text{IC}_{95\%} = [34,6 ; 52,6]$; $p < 0,0001$).

La variation moyenne ajustée de la MAVC a été de +17,66 lettres avec l'aflibercept et de -0,49 lettres avec le placebo, soit une différence ajustée significative de +18,6 lettres ($p < 0,0001$).

A 52 semaines, le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 58,5 % avec l'aflibercept, de 30,1 % chez les patients traités par injections simulées puis par aflibercept et de 32,4 % chez ceux traités uniquement par injections simulées.

Ce résultat suggère qu'un retard à la mise sous traitement ne permet pas de rattraper le niveau d'efficacité des patients mis sous aflibercept dès le début de l'étude.

Les données de la phase ouverte des études suggèrent le maintien de l'efficacité de l'aflibercept au-delà de 52 semaines avec un pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres de 57,3 % à 76 semaines (60,2 % à 52 semaines) dans la première étude et de 49,1 % à 100 semaines (56,1 %) dans la deuxième étude.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez au moins 5 % des patients) avec l'aflibercept sont oculaires et principalement liés à la procédure d'injection : hémorragie conjonctivale (15,8 %), élévation de la pression intraoculaire (12,9 %), douleur oculaire (12,6 %), décollement du vitré (6,9 %), corps flottants vitréens (5,7 %), augmentation de la sécrétion lacrymale (5,0 %) et hyperhémie oculaire (5,0 %).

Les effets indésirables non oculaires sont principalement rhinopharyngite, hypertension et céphalées.

Le profil de tolérance de l'aflibercept dans le traitement la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVCR est similaire à celui observé dans le traitement de la DMLA.

Il n'existe pas d'étude ayant comparé l'aflibercept au ranibizumab du fait de développements concomitants. Pour rappel (voir avis du 18 janvier 2012), l'efficacité du ranibizumab a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle versus des injections intravitréennes chez des

patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVCR avec les mêmes caractéristiques que dans l'étude relative à l'aflibercept (score d'acuité visuel compris entre 20/40 et 20/320 et épaisseur centrale de la rétine $\geq 250 \mu\text{m}$). La variation moyenne de la MAVC à 24 semaines par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été plus importante avec le ranibizumab qu'avec les injections simulées (+14,9 lettres vs +0,8 lettres soit une différence de +13,8 lettres ; $p < 0,0001$). Les données ont suggéré le maintien du gain par rapport à la valeur initiale jusqu'à 52 semaines (+12,9 lettres) chez les patient traités par ranibizumab tout au long de l'étude.

Une étude de comparaison indirecte de l'aflibercept au ranibizumab a été réalisée en utilisant deux approches, la méthode Bayésienne à effet aléatoire et la méthode de Bucher. Les résultats de la comparaison indirecte, concordants entre les deux méthodes de calcul, n'ont pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre aflibercept et ranibizumab en termes de gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres à 6 mois.

08.4 Programme d'études

Aucune étude n'est programmée dans l'indication de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVCR.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Comme OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone) et LUCENTIS (ranibizumab en injection intravitréenne), EYLEA est un traitement de première intention de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine. En l'absence de données de comparaison directe entre EYLEA, LUCENTIS et OZURDEX, le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections mensuelles dans le cas d'EYLEA et LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.

Il n'y a pas de donnée ayant évalué l'intérêt d'utiliser un deuxième anti-VEGF en cas d'échec de d'un premier anti-VEGF.

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'occlusion de la veine centrale de la rétiniennne est une affection oculaire atteignant la rétine et, en son centre, la macula responsable de la vision des détails. Elle entraîne un retard circulatoire, des infiltrations et un œdème de la macula responsable d'une baisse de l'acuité visuelle.

Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétiniennne : on en distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

De par leur faible nombre, le poids des occlusions veineuses rétiniennes sur la santé publique est faible.

La réduction de la déficience visuelle constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).

Au vu des données disponibles à court terme, un impact modéré de la spécialité EYLEA est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement.

En l'absence de donnée disponible ou pertinente, l'impact d'EYLEA sur la qualité de vie et l'organisation des soins n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique est discutable, du fait notamment d'incertitudes les modalités de prise en charge (en particulier sur la réalisation recommandée d'une angiographie avant traitement), sur le nombre d'injections optimal et sur les critères de retraitement.

La spécialité EYLEA, pourrait apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, tout comme LUCENTIS et OZURDEX. Toutefois, aucune donnée ne permet de mettre en évidence un impact supplémentaire d'EYLEA en termes de morbidité par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact d'EYLEA sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, est important dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

EYLEA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à LUCENTIS, chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).

010.3 Population cible

La population cible d'EYLEA est définie par les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine.

D'après les données de la « Beaver Dam Eye Study »^{6,7}, l'incidence annuelle de l'OVCR est estimée à 0,03 % dans une population âgée de 43 ans à 84 ans. En rapportant ces chiffres à la population française de 43 ans et plus, on estime à 10.000 le nombre de patients atteints d'OVCR⁸ chaque année.

Dans la « Beaver Dam Eye Study »², 7 cas incidents d'œdèmes maculaires ont été identifiés sur les 18 cas d'OVCR (39 %).

Sur la base de ces données, on estime ainsi à environ 3 900 le nombre annuel de patients qui développent un œdème maculaire suite à une occlusion veineuse rétinienne.

Cependant, ces données ne permettent pas d'estimer le nombre de patients pour lesquels un traitement par EYLEA sera justifié (possibilité de régression spontanée de l'œdème maculaire ou d'évolution vers une forme ischémique ne pouvant être traitée, critère d'acuité visuelle à prendre en compte).

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

⁶ Klein R, Klein BEK, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion – the Beaver Dam Eye Study. *Tr Am Ophth Soc* 2000; 898:133-43

⁷ Klein R, Moss SE, Meuer S. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:807-14

⁸ Population de 43 ans et plus en France au 1 janvier 2010 : 29 453 771 (source : <http://www.insee.fr>)