



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 décembre 2017

Date d'examen par la Commission : 13 septembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 27 septembre 2017
a fait l'objet d'une audition le 6 décembre 2017.*

ocriplasmine

JETREA 0,5 mg/0,2 ml, solution à diluer injectable

1 flacon de 0,2 ml (CIP : 34009 584 797 1 7)

JETREA 0,375 mg/0,3 ml, solution injectable

1 flacon de 0,3 ml (CIP : 34009 550 064 6 6)

Laboratoire ALCON S.A.S

Code ATC	S01XA22 (agent protéolytique à visée ophtalmique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible à la demande du laboratoire
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« JETREA est indiqué chez les adultes pour le traitement de la traction vitréo-maculaire (TVM), notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 microns ».

SMR	Le service médical rendu par JETREA : • <u>est important</u> en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, <u>sans membrane épirétinienne associée</u> et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie, • <u>est insuffisant</u> en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, <u>avec membrane épirétinienne associée</u> et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie, • <u>reste insuffisant</u>, en l'absence de données, en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, avec ou sans membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie <u>nécessite d'emblée une vitrectomie</u>.
ASMR	Compte tenu de : - l'efficacité modérée de JETREA démontrée chez des patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, <u>sans membrane épirétinienne associée</u> et dont la symptomatologie ne justifiait pas d'emblée une vitrectomie, ce qui correspond à une population de patients non sévèrement atteints, - l'efficacité uniquement démontrée sur le critère principal de jugement (résolution non chirurgicale de la traction vitréo-maculaire), - l'absence de démonstration de l'efficacité en termes de réduction du recours à la vitrectomie (qui est un critère clinique pertinent), d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie, - le besoin médical insuffisamment couvert chez les patients moins sévères, la Commission considère que JETREA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge d'une sous-population représentée par les patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire d'un diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$, <u>sans membrane épirétinienne associée</u> et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie.
ISP	JETREA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sur la base de l'étude OASIS, JETREA représente un traitement de 1 ^{ère} intention de la traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire de diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$, sans membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée le recours à une vitrectomie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : JETREA 0,5 mg/0,2 ml, solution à diluer injectable : 13 mars 2013 JETREA 0,375 mg/0,3 ml, solution injectable : 24 avril 2015 JETREA fait l'objet d'un PGR européen (cf. 10.2 Tolérance).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie	
Classification ATC	S S01 S01X S01XA S01XA22	Organes sensoriels Médicaments ophtalmologiques Autres médicaments ophtalmologiques Autres médicaments ophtalmologiques ocriplasmine

02 CONTEXTE

L'ocriplasmine est une forme tronquée de plasmine humaine produite par la technologie de l'ADN recombinant, qui, par son activité protéolytique contre les composants protéiques du corps vitré et de l'interface vitréo-rétinienne, est indiquée dans le traitement de la traction vitréo-maculaire (TVM) de l'adulte.

Les spécialités JETREA sont des médicaments réservés à l'usage hospitalier, administrées par injection intravitréenne dans l'œil atteint, une seule fois, en dose unique.

Dans son avis d'inscription du 4 décembre 2013¹, la commission de la Transparence avait considéré que :

- le **service médical rendu** par JETREA était :
 - **important** en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400\mu\text{m}$ et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie,
 - **insuffisant**, en l'absence de données cliniques, en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400\mu\text{m}$ et dont la symptomatologie nécessite d'emblée une vitrectomie.
- **JETREA apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)** dans la prise en charge d'une sous-population de l'AMM représentée par les patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à $400\mu\text{m}$ et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie.

Dans cet avis, la Commission avait souhaité être informée des résultats de l'étude OASIS (TG-MV-014) évaluant l'efficacité et la tolérance de JETREA chez des patients atteints d'une TVM isolée ou associée à un trou maculaire (TM) sans membrane épirétinienne (MER) et de l'étude TULIP (TG-MV-017) sur le bon usage du médicament.

Sur la base des nouvelles données cliniques de l'étude OASIS, le laboratoire sollicite la réévaluation des conditions d'inscription de JETREA (SMR, ASMR, population cible) dans une sous-population de l'AMM plus restreinte que celle initialement prise en charge, représentée par

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 4 décembre 2013 relatif à JETREA. Disponible sur www.has-sante.fr

les patients adultes atteints d'une TVM isolée (sans TM), sans MER et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« JETREA est indiqué chez les adultes pour le traitement de la traction vitréo-maculaire (TVM), notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 microns ».

04 POSOLOGIE

« JETREA doit être préparé [seulement pour la spécialité JETREA 0,5 mg/0,2 mL solution à diluer injectable] et administré par un ophtalmologiste qualifié, expérimenté dans les injections intravitréennes. Le diagnostic de traction vitréo-maculaire (TVM) doit comprendre un tableau clinique complet dont les antécédents du patient, un examen clinique et des explorations utilisant des outils de diagnostic actuels, tels que la tomographie par cohérence optique (OCT).

Posologie

La dose recommandée est de 0,125 mg (dans 0,1 mL de solution), administrée par injection intravitréenne dans l'œil atteint, une seule fois, en dose unique. Chaque flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois et pour le traitement d'un seul œil. Le traitement avec JETREA dans l'autre œil n'est pas recommandé immédiatement ou dans les 7 jours suivant l'injection initiale afin de contrôler le traitement après l'injection y compris le potentiel de baisse de vision de l'œil injecté. L'administration répétée dans le même œil n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Un traitement préopératoire par collyre antibiotique pourra être administré à la discrétion de l'ophtalmologiste. »

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de JETREA, se référer aux RCP en vigueur.

05 BESOIN MEDICAL

La traction vitréo-maculaire (TVM) est une séparation incomplète du vitré au niveau du pôle postérieur avec notamment une persistance d'une attache vitréenne maculaire (signes anatomiques), associée à des symptômes fonctionnels visuels (métamorphopsies², micropsie³, baisse de l'acuité visuelle et/ou scotome central) plus ou moins importants. La traction vitréo-maculaire peut induire la formation d'une membrane épirétinienne⁴, qui renforce l'adhérence vitréo-maculaire⁵ et se complique souvent d'un œdème maculaire. La traction vitréo-maculaire non traitée peut conduire à un trou maculaire ou ouverture de pleine épaisseur du tissu rétinien dans la

² Perception déformée des lignes droites et des images.

³ Perception déformée des objets et des personnes qui les fait paraître plus petits.

⁴ Membrane proliférante au niveau de l'interface vitréorétinienne qui peut se contracter et provoquer un épaississement de la macula entraînant une baisse de l'acuité visuelle et/ou des métamorphopsies.

⁵ Zone de fortes adhérences vitréo-rétiniennes au niveau de la macula qui s'expliquent par la présence de structures entre la partie postérieure du cortex vitréen et la membrane limitante interne de la rétine.

zone de la macula. Ces trous sont majoritairement idiopathiques (85 % à 92 %) ou plus rarement traumatiques (8 % à 15 %)^{6,7}.

La traction vitréo-maculaire, associée ou non à un trou maculaire, a un mauvais pronostic visuel si elle n'est pas traitée : baisse progressive, ou rapide en cas de trou maculaire, de la vision, aggravation des symptômes visuels et dommages rétinien potentiellement irréversibles.

Le diagnostic de traction vitréo-maculaire, associée ou non à un trou maculaire, est posé par l'interrogatoire et un bilan fonctionnel et anatomique^{8,9}. La tomographie par cohérence optique (OCT) est l'examen diagnostique de référence, qui permet également de suivre l'évolution en répétant la mesure de l'épaisseur maculaire.

La traction vitréo-maculaire cède rarement spontanément¹⁰.

Les trous maculaires ont une évolution et un pronostic qui diffèrent selon les stades¹¹ :

- **Le stade 1** ou menace de trou maculaire, régresse (50 % des cas), progresse en trou maculaire de pleine épaisseur (40 % des cas) ou évolue vers des trous lamellaires dans la partie la plus interne de la rétine sans perte de substance de pleine épaisseur (10 % des cas).
- **Le stade 2** ou trou maculaire de pleine épaisseur avec une rétractation des couches internes de la rétine, de diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$, récent, se ferme spontanément en quelques semaines (5 à 10 % des cas) ou évolue vers un stade 3 (environ 75 % des cas).
- **Le stade 3** ou trou maculaire de pleine épaisseur établi avec un opercule et des bords élevés et **le stade 4** ou trou maculaire de pleine épaisseur avec décollement postérieur du vitré total, de diamètre généralement $> 400 \mu\text{m}$, s'élargissent dans 50 % et 20 % des cas, respectivement.

Une nouvelle classification internationale des anomalies de l'interface vitréo-maculaire liées au décollement postérieur du vitré a été publiée en 2013 par le groupe international « The International Vitreomacular Traction Study Group¹² » et a été adaptée en France en 2015¹³. Elle distingue les adhérences vitréo-maculaires, les tractions vitréo-maculaires et les trous maculaires :

- **le stade d'adhérence vitréo-maculaire (anciennement TM stade 0)**, représente le stade initial du décollement postérieur du vitré dans lequel un décollement partiel du vitré dans la zone périfovéale a eu lieu sans anomalie rétinienne. L'AVM est asymptomatique, sans force mécanique de traction sur la macula et sans modification de l'acuité visuelle ni métamorphopsie. Elle ne nécessite aucune prise en charge particulière, hormis une surveillance éventuelle du patient en présence de facteurs de risque particuliers. L'évolution est le plus souvent vers un décollement postérieur du vitré complet sans complication.
- **le stade de TVM (anciennement TM stade 1)** est caractérisé par la persistance d'une adhérence vitréo-maculaire et d'un épaissement rétinien maculaire associés à des modifications intra-réiniennes. Il est observé un retentissement fonctionnel sur l'acuité visuelle et anatomique en OCT très variable. Ce stade dépend de la durée de l'évolution.
Les TVM sont classées comme focales ou étendues selon la largeur de l'adhérence entre le vitré et la surface rétinienne, inférieure ou supérieure à $1500 \mu\text{m}$. Elles peuvent être isolées ou associées à une membrane épirétinienne (MER).

⁶ McCannel CA et al. Population based incidence of macular holes. Ophthalmology 2009;116(7):1366-9.

⁷ McDonnell PJ et al. Clinical features of idiopathic macular cysts and holes. Am J Ophthalmol 1982;93:777-86.

⁸ Brasseur G. Syndrome de traction vitréomaculaire. J Fr Ophtalmol 2008;31(2):203-213.

⁹ Français-Maury C et al. Bilan actuel d'un syndrome de l'interface maculaire. J Fr Ophtalmol 2008;31(2):187-91

¹⁰ Perol J, Gualino V, Tadayoni R. Trous maculaires. In: Cohen SY et Gaudric A, editors. Retine: Lavoisier, 2012.

¹¹ La Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. Acta Ophthalmol Scand 2002;80(6):579-87.

¹² Duker JS, Kaiser PK, Binder S et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. Ophthalmology 2013;120:2611-9

¹³ Le Mer Y, Korobelnik JF, Kodjikian L et al. Classification des adhérences vitréomaculaires et trous maculaires. Journal français d'ophtalmologie (2015) 38, 357-364.

- **le stade de trou maculaire de pleine épaisseur** est classé comme :
 - primaire ou secondaire selon son étiologie (anciennement idiopathique et traumatique)
 - avec TVM (anciennement TM stade 2) ou sans TVM (anciennement TM stade 3 et 4) selon l'attachement/détachement du vitré
 - petit (< 250 µm), moyen (entre 250 et 400 µm) ou grand (> 400 µm)

L'objectif du traitement est de supprimer l'adhérence entre le vitré et la macula qui entraîne une traction, afin de faire régresser les symptômes visuels (métamorphopsies, scotome central), d'améliorer l'acuité visuelle et d'obtenir le cas échéant la fermeture du trou maculaire.

A ce jour, les options thérapeutiques disponibles pour la prise en charge de la TVM associée ou non à un TM sont la vitrectomie (ablation du vitré) pour les stades les plus avancés, ainsi que la vitréolyse enzymatique par ocriplasmin ou la vitréolyse pneumatique pour les stades les moins évolués.

La prise en charge thérapeutique d'une TVM isolée ou associée à un TM ≤ 400 µm, sans MER associée et ne nécessitant pas le recours d'emblée à une vitrectomie repose donc sur le traitement avec une injection unique intravitréenne d'ocriplasmin, seul médicament disponible, et parfois sur la vitréolyse pneumatique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre médicament indiqué dans le traitement de la traction vitréo-maculaire, notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 µm.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les options thérapeutiques non médicamenteuses pour la prise en charge de la TVM sont la vitrectomie (ablation chirurgicale du vitré) et la vitréolyse pneumatique^{14,15,16}, cette dernière pouvant être utilisée pour induire un détachement non chirurgical de la TVM.

En raison de ses risques (déchirure rétinienne, hémorragie, perte de la vision), de ses complications (cataracte, endophtalmie, inflammation, changements aigus de pression oculaire...), et de ses contraintes post-opératoires associées, la vitrectomie n'est indiquée qu'au cas par cas selon l'importance du retentissement et/ou du handicap visuel, du diamètre du trou maculaire lorsque celui-ci est présent, ou devant une aggravation rapide de la symptomatologie, et avant la survenue de dommages irréversibles de la rétine. Généralement, en cas de TVM isolée ou avec menace de trou maculaire (stade 1), une surveillance médicale attentive est préconisée jusqu'à un stade de baisse d'acuité visuelle (généralement un seuil inférieur à 0,4-0,5) justifiant une vitrectomie.

En présence d'un trou maculaire :

- ≤ 250 µm et d'apparition récente, une surveillance médicale attentive de courte durée est éventuellement proposée. En cas de non fermeture du trou maculaire après le délai déterminé, une vitrectomie peut être réalisée,
- > 250 µm, la vitrectomie est habituellement réalisée d'emblée.

¹⁴ Harry W. Flynn, Jr., Nidhi Relhan. The Charles Schepens Lecture: Management Options for Vitreomacular Traction. 2016 by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology Retina 2017;1:3-7

¹⁵ Lim J.I. Retina 2016 Winds of Innovations. American Academy of Ophthalmology.2016

¹⁶ Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction. American Academy of Ophthalmology.2016

La vitrectomie n'est donc pas un comparateur cliniquement pertinent de JETREA chez les patients atteints d'une TVM isolée ou associée à un TM $\leq 400 \mu\text{m}$ et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie (sous-population réévaluée).

L'utilisation de la vitréolyse pneumatique (injection intravitréenne d'une bulle de gaz) est actuellement mentionnée dans les recommandations américaines^{14,15,16} ainsi que dans la littérature¹⁷ pour induire un détachement non chirurgical de la TVM. Néanmoins, elle n'est pas consensuelle à ce jour et n'est pas mentionnée dans les recommandations françaises¹⁸ et européennes¹⁹. **En conséquence, cette technique ne peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de JETREA.**

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à l'ocriplasmine dans les formes non sévères de la TVM.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Oui / Non / Evaluation en cours	Indications et conditions particulières
Union Européenne	Oui 13 mars 2013	Traitement de la TVM, notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire (TM) d'un diamètre ≤ 400 microns.
Etats-Unis	Oui 17 octobre 2012	Traitement de l'adhérence vitréo-maculaire symptomatique.
Canada	Oui 13 août 2013	
Suisse	Oui 13 mars 2014	Traitement de la TVM, notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire (TM) d'un diamètre ≤ 400 microns.
Australie	Oui 9 octobre 2014	

¹⁷ Johnson M.W. How Should We Release Vitreomacular Traction: Surgically, Pharmacologically, or Pneumatically?. American Journal of Ophthalmology. 2013;155:203-205.

¹⁸ SFO. Rapport sur les œdèmes maculaire.2016. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/9782294749490.pdf>

¹⁹ NICE. Ocriclasmin for treating vitreomacular traction. 2013

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / Evaluation en cours	Périmètres
Allemagne	Avis du G-BA du 17 octobre 2013	Le bénéfice apporté (amélioration médicale) par JETREA a été reconnu comme : - une amélioration importante par rapport à la surveillance médicale attentive chez les patients avec une TVM avec symptômes légers , - non démontré, en l'absence de données, par rapport à la vitrectomie chez les patients avec une TVM avec symptômes sévères .
Angleterre et Pays de Galles	Avis du NICE du 23 octobre 2013	L'ocriplasmine est recommandée comme une option pour le traitement de la TVM chez les adultes, seulement si : une membrane épirétinienne n'est pas présente ; et s'ils présentent un TM de pleine épaisseur de stade II avec un diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$ et/ou s'ils présentent des symptômes sévères .
Autriche	Oui (2 septembre 2013)	Population de l'indication de l'AMM européenne
Ecosse	Avis du SMC du 11 août 2014	JETREA est recommandé comme une option pour le traitement chez les adultes de la TVM isolée sans MER , et de la TVM associée à un TM d'un diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$.
Espagne	Avis du Ministère de la Santé du 15 juillet 2014	JETREA est pris en charge chez les adultes pour le traitement de la TVM, notamment lorsqu'elle est associée à un TM d'un diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$, sans MER .
Danemark	Oui (5 juin 2013)	Population de l'indication de l'AMM européenne
Finlande	Oui (5 juin 2013)	
Grèce	Oui (21 mai 2014)	
Irlande	Oui (18 septembre 2013)	
Italie	Avis de l'AIFA du 5 mars 2015	
Norvège	Oui (7 juin 2013)	
Pays-Bas	Oui (juillet 2013)	
Portugal	Oui (22 décembre 2014)	
République Tchèque	Avis du SUKL du 7 novembre 2014	JETREA est pris en charge chez les adultes pour le traitement de la TVM, notamment lorsqu'elle est associée à un TM d'un diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$, avec AVM $< 1500 \mu\text{m}$, sans MER , avec des symptômes (mais dont la sévérité ne nécessite pas une vitrectomie) , pour un œil avec une acuité visuelle $\leq 20/25$.
Suède	Oui (27 mai 2013)	Population de l'indication de l'AMM européenne
Canada	Oui (20 décembre 2013)	Population de l'indication de l'AMM canadienne
Suisse	Oui (1 ^{er} juillet 2014)	Population de l'indication de l'AMM Suisse
Australie	Avis du PBAC de (mars 2016)	JETREA est pris en charge chez les adultes pour le traitement de la TVM, notamment lorsqu'elle est associée à un TM d'un diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$, avec une AVM d'un diamètre $< 1500 \mu\text{m}$, sans MER , pour un œil avec une MAVC $\leq 20/25$ qui n'a pas été traité précédemment par vitrectomie .

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	4 décembre 2013 (Inscription aux collectivités)
Indication	JETREA est indiqué chez les adultes pour le traitement de la traction vitréo-maculaire (TVM), notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à $400 \mu\text{m}$.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par JETREA est : - important en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$ et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie, - insuffisant , en l'absence de données cliniques, en cas de traction vitréomaculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$ et dont la symptomatologie nécessite d'emblée une vitrectomie.
ASMR (libellé)	Dans la mesure où : - l'efficacité de JETREA a été étudiée uniquement chez des patients avec une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire de

diamètre inférieur ou égal à 400 µm et dont la symptomatologie ne justifiait pas d'emblée une vitrectomie, ce qui correspond à des patients non sévèrement atteints, soit une sous-population de l'indication AMM de JETREA.

Pour ces patients non sévèrement atteints,

- il était attendu que l'administration de JETREA diminue voire supprime le recours à la vitrectomie chirurgicale au taux de succès important mais non dénuée de risques, ce qui n'a pas été démontré,
- l'efficacité de JETREA, avec un recul limité à 6 mois, est modeste,

la Commission estime que JETREA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge d'une sous-population de l'AMM représentée par les patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 µm et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

► Rappel de l'évaluation initiale de 2013 (avis du 4 décembre 2013)

« Deux études cliniques randomisées, en double aveugle, de méthodologie similaire ont comparé une injection intravitréenne unique de 125 µg d'ocriplasmine (JETREA) à **une injection intravitréenne unique d'un placebo composé de l'excipient de JETREA**.

Le critère principal de jugement était la résolution de l'adhérence vitréo-maculaire (AVM) au 28^{ème} jour, évaluée par tomographie de cohérence optique. Le laboratoire a analysé chacune des 2 études et a, de plus, procédé à une analyse groupée des données des 2 études qui ont inclus un total de 652 patients dont :

- 77% (n=499/652) avec une traction vitréo-maculaire isolée (incluant le stade 1),
- 23% (n=153/652) avec une TVM associée à un trou maculaire ≤ 400 µm (stade 2) dont 79 patients avec un trou > 250 µm et 74 patients avec un trou ≤ 250 µm. Le diamètre médian du trou maculaire était de 261 µm, le diamètre moyen de 273 µm et trois quart des patients avaient un diamètre ≤ 337 µm,
- 38,7% (n=252/652) avec une membrane épirétinienne.
- 70,9% (n=437/652) avec une AVM focale ≤1500 µm.

Le délai médian écoulé depuis le diagnostic était d'environ 0,7 mois et pour trois quart des patients il était inférieur ou égal à 1,6 mois (moyenne 2,1 mois).

Les patients pouvaient être inclus même avec une perte modeste de la MAVC de 20/25 (0,8 (fraction décimale) ou 80 lettres (score ETDRS)). Ont été exclus les patients avec une myopie forte (correction sphérique > 8 dioptries ou longueur axiale > 28 mm), un antécédent de décollement de la rétine, une dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge, une chirurgie oculaire ou injection intraoculaire récentes (notamment un traitement par laser).

L'âge moyen des patients était de 71,7 ans. Les scores moyens de meilleure acuité visuelle (MAVC) étaient de 63,9 lettres dans le groupe ocriplasmine et de 65,1 lettres dans le groupe placebo.

La symptomatologie des patients inclus avec une TVM isolée ou associée à un TM ≤ 400 µm ne justifiait pas d'emblée une vitrectomie, mais une surveillance attentive.

La résolution de l'adhérence vitréo-maculaire (AVM) au 28^{ème} jour a été plus fréquente avec l'ocriplasmine qu'avec le placebo dans les 2 études : 27,9% versus 13,1% ; p=0,003 (TG-MV-006) et 25,3% versus 6,2% ; p<0,001 (TG-MV-007) (critère principal).

Le décollement postérieur du vitré total au 28^{ème} jour a été plus fréquent chez les patients traités par ocriplasmine que chez ceux du groupe placebo : 16,4% versus 6,5% ; p = 0,014 (TGMV-006) et 10,6% versus 0% ; p < 0,001 (TG-MV-007) (critère secondaire).

La fermeture non chirurgicale du trou maculaire (dans la sous-population des 153 patients avec un trou maculaire) a été plus fréquente avec l'ocriplasmine qu'avec le placebo (critère secondaire exploratoire) :

- au 28^{ème} jour : 43,9% versus 12,5% ; $p = 0,002$ (TG-MV-006) et 36,7% versus 6,7% ; $p = 0,028$ (TG-MV-007).
- au 6^{ème} mois seulement dans l'une des 2 études : 45,6% versus 15,6% ; $p = 0,005$ (TG-MV-006). En revanche, dans l'étude TG-MV-007, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur ce critère (34,7% versus 20,0%, NS).

Le recours à la vitrectomie au 6^{ème} mois n'a pas été différent entre l'ocriplasmine et le placebo 20,5% versus 29,0% (TG-MV-006) et 15,1% versus 23,5% (TG-MV-007) (critère secondaire exploratoire). Seule l'analyse groupée des deux études a mis en évidence un taux de recours à la vitrectomie inférieur avec l'ocriplasmine par rapport au placebo (17,7% vs 26,6% ; $p=0,016$).

Le score composite d'amélioration de la fonction visuelle (score VFQ-25) au 6^{ème} mois n'a pas été différent entre l'ocriplasmine et le placebo dans l'étude TG-MV-006 et dans l'analyse groupée. Il a été supérieur avec l'ocriplasmine par rapport au placebo dans l'étude TG-MV-007.

La résolution de l'adhérence vitréo-maculaire au 6^{ème} mois a été plus fréquente avec l'ocriplasmine qu'avec le placebo dans le sous-groupe des patients ayant un TM (50,0% versus 25,5% ; $p = 0,006$) et dans le sous-groupe des patients sans TM (19,6% versus 5,0% ; $p < 0,001$) (résultats de l'analyse groupée)

Dans le sous-groupe des patients avec membrane épirétinienne, la résolution de l'adhérence vitréo-maculaire au 28^{ème} jour n'a pas été différente entre l'ocriplasmine et le placebo dans chacune des 2 études mais plus fréquente avec l'ocriplasmine dans l'analyse groupée : 8,7% (16/184) versus 1,5% (1/68) ; $p = 0,046$.

Dans le sous-groupe des patients sans membrane épirétinienne, la résolution de l'adhérence vitréo-maculaire au 28^{ème} jour a été plus fréquente avec l'ocriplasmine qu'avec le placebo dans les 2 études (analyse groupée) : 37,4% (101/270) versus 14,3% (17/119) ; $p < 0,001$.

Dans le sous-groupe des patients ayant un diamètre de l'AVM $\leq 1\,500$ microns, la résolution de l'adhérence vitréo-maculaire au 28^{ème} jour a été plus fréquente avec l'ocriplasmine qu'avec le placebo dans les 2 études : 36,6% versus 18,9% ; $p = 0,008$ (étude TG-MV-006) et 33,1% versus 8,2% ; $p < 0,001$ (étude TG-MV-007).

En revanche, dans le sous-groupe des patients ayant un diamètre de l'AVM $> 1\,500$ microns, la résolution de l'adhérence vitréo-maculaire au 28^{ème} jour n'a pas été différente entre l'ocriplasmine et le placebo dans les 2 études et dans leur analyse groupée.

En l'absence de stratification en fonction des différents critères (présence ou non d'un trou maculaire, présence ou non d'une membrane épirétinienne, diamètre de l'adhérence vitréo-maculaire) lors de la randomisation, les résultats observés sur les différents sous-groupes sont sujets à interprétation et n'ont qu'un caractère exploratoire.

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux à l'ocriplasmine. La seule autre possibilité thérapeutique est la vitrectomie chirurgicale, non indiquée d'emblée mais au cas par cas en fonction de la symptomatologie de la TVM, associée ou non à un trou maculaire. Dans la mesure où les patients inclus étaient à un stade ne nécessitant pas une vitrectomie chirurgicale d'emblée, aucun comparateur cliniquement pertinent n'était envisageable. Le choix du comparateur aurait pu s'orienter vers une injection intravitréenne simulée en lieu et place d'une injection de l'excipient de JETREA, susceptible d'avoir le potentiel d'exercer lui-même un effet sur l'adhérence vitréo-maculaire par un mécanisme hydrodynamique et qui n'est pas dénuée d'effets indésirables.

JETREA n'a pas été étudié chez des patients avec une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire de diamètre ≤ 400 microns sévèrement atteints pour lesquels la stratégie thérapeutique actuelle préconise une vitrectomie sans attente préalable, ni chez des patients avec une traction vitréo-maculaire associée à un trou maculaire de diamètre > 400 microns ».

► Nouvelles données disponibles

Cette demande de réévaluation repose sur les résultats de l'étude clinique OASIS (TG-MV-014)²⁰ multicentrique (Etats-Unis), randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance à long terme d'une injection intravitréenne unique d'ocriplasmine à une injection simulée chez **des patients atteints d'une traction vitréo-maculaire (TVM) isolée ou associée à un trou maculaire de pleine épaisseur (TMPE) ≤ 400 µm et sans membrane épirétinienne (MER) associée.**

09.1 Efficacité : étude ocriplasmine versus injection simulée

► Méthodologie

Etude OASIS (TG-MV-014)	
Objectif de l'étude	Evaluer les résultats anatomiques et fonctionnels d'une injection intravitréenne unique d'ocriplasmine à la dose de 125 µg chez des patients atteints d'une TVM isolée ou associée à un TM de pleine épaisseur ≤ 400 µm et sans MER associée.
Type d'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative <i>versus</i> injection simulée, d'une durée de 24 mois.
Date et lieux de l'étude	Etude réalisée dans 25 centres aux Etats-Unis entre novembre 2011 et octobre 2014.
Critères d'inclusion	- Hommes ou femmes âgés de 18 ans ou plus, - Traction vitréo-maculaire diagnostiquée à l'examen oculaire par OCT qui, selon l'avis de l'investigateur, était liée à une fonction visuelle réduite, - Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ≤ 20/32 dans l'œil étudié, - MAVC ≥ 20/800 dans l'œil non étudié.
Parmi les critères de non-inclusion	- Trou maculaire de pleine épaisseur > 400 µm, - Présence d'une membrane épirétinienne, - Rétinopathie proliférante, - Dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge (DMLA), - Occlusion veineuse rétinienne, - Hémorragie vitréenne ou opacification du vitré, - Aphakie, - Myopie forte (correction sphérique > à 8 dioptries ou longueur axiale > 28 mm), - Antécédent de décollement de la rétine, - Chirurgie oculaire, photocoagulation par laser ou injection intravitréenne dans les 3 mois précédents, - Antécédent de photocoagulation par laser de la macula, - Instabilité zonulaire du cristallin (pseudo-exfoliation, syndrome de Marfan, phacodonèse, etc.), - Antécédent de vitrectomie ou de traitement par ocriplasmine, - Glaucome non contrôlé (PIO ≥ 26 mmHg malgré un traitement antiglaucomateux).
Groupes de traitement	- Ocriplasmine : 1 injection intravitréenne unique de 125 µg d'ocriplasmine, - Injection simulée : utilisation d'une seringue identique à celle utilisée pour l'injection d'ocriplasmine et mimétisme du procédé classique d'injection (embout de l'aiguille pressé contre la conjonctive). <u>Randomisation</u> : - ratio d'allocation 2:1 (ocriplasmine : injection simulée), - stratifiée selon la présence ou non de trou maculaire de pleine épaisseur (TMPE) à l'inclusion, déterminée par l'investigateur.

²⁰ Dugel PU, Tolentino M, Feiner L et al. Results of the 2-year ocriplasmin for treatment for symptomatic vitreomacular adhesion including macular hole (OASIS) randomized trial. Ophthalmology 2016 ;123(10):2232-47

Déroulement de l'étude	Les patients ont reçu une injection intravitréenne unique d'ocriplasmine à la dose de 125 µg ou d'une injection simulée au début de l'étude et ont été suivis pendant 24 mois (représentant un total de 12 visites). L'étude permettait de bénéficier d'un traitement optionnel en « cross-over » : - à tout moment de l'étude à partir de la 8^{ème} visite (12^{ème} mois) pour les patients satisfaisant à certains critères d'éligibilité (voir ci-après), ou - après la 4^{ème} visite (28^{ème} jour) pour les patients avec programmation d'une vitrectomie. Ces patients ont reçu le traitement contraire à celui auquel ils ont été initialement randomisés. Le traitement optionnel en cross-over n'était possible que jusqu'à 30 jours avant la dernière visite programmée dans le protocole pour le patient considéré. Ces patients étaient suivis selon le protocole pendant la durée restante de leur participation à l'étude et pendant au moins 28 jours, durant quatre visites supplémentaires à celles initialement prévues au protocole. Les critères d'éligibilité au traitement optionnel sont les patients avec une TVM persistante confirmée par l'investigateur (mesurée par OCT) et avec au moins un des critères de progression suivants : • diminution de l'acuité visuelle ≥ 10 lettres de la MAVC, • apparition ou aggravation d'une métamorphopsie, • apparition d'un TM idiopathique ou progression d'un TM existant ≤ 400 µm.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant obtenu une résolution pharmacologique de la TVM sans défaut anatomique et sans résolution post-vitrectomie considérée comme un échec au 28^{ème} jour, déterminée par le centre de lecture centralisée en aveugle à partir de l'évaluation par SD-OCT.
Parmi les critères de jugement secondaires	Critères secondaires de jugement évalués au 24^{ème} mois par ordre hiérarchique des tests : - Pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC ≥ 2 lignes par rapport à l'inclusion, indépendamment de la vitrectomie (mesurée par l'échelle ETDRS), - Pourcentage de patients avec une fermeture non chirurgicale du TM, et avec fermeture post-vitrectomie non considérée comme un échec (déterminée par le centre de lecture centralisée), - Pourcentage de patients ayant eu recours à la vitrectomie, - Pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC ≥ 3 lignes par rapport à l'inclusion, indépendamment de la vitrectomie (mesurée par l'échelle ETDRS), - Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale, indépendamment de la vitrectomie (mesurée par l'échelle ETDRS), - Pourcentage de patients avec une amélioration du score composite de la fonction visuelle ≥ 5 points par rapport à la valeur initiale, indépendamment de la vitrectomie (mesurée grâce au questionnaire 25 de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute).
Traitements concomitants	Si aucune amélioration de l'état sous-jacent (persistance de la TVM) n'est observée après 1 mois suivant l'injection du médicament de l'étude ou si une diminution de l'acuité visuelle ≥ 10 lettres de la MAVC ou une aggravation de l'état sous-jacent (par exemple, la progression d'un TMPE ou) est observée avant cette période, une vitrectomie pouvait être réalisée à la discrétion de l'investigateur.
Populations d'analyse	Population ITT : patients ayant reçu le traitement initial et avec au moins une donnée d'efficacité post-basale (analyse principale). Population PP : patients de la population ITT sans violation majeure du protocole (analyse de sensibilité). Population de tolérance : patients ayant reçu le traitement initial.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En supposant un taux de réponse pour le critère principal de jugement de 37 % dans le groupe ocriplasmine et de 14 % dans le groupe injection simulée et un taux d'arrêt de 10 %, un échantillon de 210 patients (140 patients dans le groupe ocriplasmine et 70 patients dans le groupe injection simulée) était attendu pour atteindre une puissance de 90 % avec un risque alpha bilatéral de 0,05.
Analyse statistique	Les différences entre les traitements sur les critères d'efficacité étaient évaluées globalement et selon les strates « statut du TMPE à l'inclusion ». Seules les valeurs recueillies chez les patients sans/avant le recours au traitement optionnel en cross-over ont été utilisées pour l'analyse des critères d'efficacité. Pour les critères continus, les différences entre les traitements ont été évaluées au moyen d'une analyse de covariance (ANCOVA), stratifiées sur la présence/absence de TMPE à l'inclusion. L'homogénéité des moyennes entre les strates et les différences entre les groupes de traitement dans chaque strate ont été testées sur la base du même modèle. Pour les critères qualitatifs, les différences entre les traitements ont été évaluées en utilisant le test de Cochran Mantel-Haenszel, avec stratification sur la présence/absence de TMPE à l'inclusion. Les rapports de côtes et leurs IC 95% ont été calculés sur la base d'un modèle de régression logistique, en incluant des covariables de traitement et la présence d'un TMPE à l'inclusion. Le test Breslow-Day a été utilisé pour tester l'hypothèse d'homogénéité des rapports de côtes à travers les strates. Les différences entre les traitements dans les strates individuelles ont été évaluées en utilisant le test du Chi2 de Pearson.

Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour comparer l'ocriplasmine versus injection simulée selon un **ordre hiérarchique prédéfini** jusqu'à ce que la significativité ne soit plus atteinte. Afin de contrôler la multiplicité des comparaisons statistiques et l'inflation du risque α , un modèle de régression multivariée ajusté a été appliqué (régression logistique pour les critères dichotomiques, modèle ANCOVA pour le critère continu de MAVC). Le risque d'erreur α a été établi à la valeur de 0,05.

Si le test était significatif sur le critère de jugement principal pour l'ocriplasmine dans la population ITT, les critères secondaires étaient testés de manière hiérarchique à un risque alpha de 0,05 selon l'ordre suivant :

- Pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC ≥ 2 lignes par rapport à l'inclusion, indépendamment de la vitrectomie (mesurée par l'échelle ETDRS),
- Pourcentage de patients avec une fermeture non chirurgicale du TMPE, avec fermeture post-vitrectomie non considérée comme un échec,
- Pourcentage de patients ayant eu recours à la vitrectomie,
- Pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC ≥ 3 lignes par rapport à l'inclusion, indépendamment de la vitrectomie (mesurée par l'échelle ETDRS),
- Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale, indépendamment de la vitrectomie (mesurée par l'échelle ETDRS),
- Pourcentage de patients avec une amélioration du score composite de la fonction visuelle ≥ 5 points par rapport à la valeur initiale, indépendamment de la vitrectomie (mesurée grâce au questionnaire 25 de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute).

Conformément au plan d'analyse statistique, les autres critères ont été analysés sans correction pour multiplicité et à titre exploratoire. Des analyses de sensibilité pour l'analyse principale à titre exploratoire étaient prévues au protocole.

A titre exploratoire, le protocole prévoyait des analyses descriptives (sans ajustement sur le risque α) en sous-groupes sur le critère principal.

Les données manquantes des critères d'efficacité étaient imputées par la méthode LOCF.

■ Résultats

Populations analysées

Un total de 220 patients a été randomisé dans l'étude dont 146 dans le groupe ocriplasmine et 74 dans le groupe injection simulée. Neuf patients (12 %) initialement randomisés pour recevoir l'injection simulée ont bénéficié d'un « cross-over » vers le traitement par ocriplasmine et quatre (3 %) initialement randomisés pour recevoir l'ocriplasmine ont bénéficié d'un « cross-over » vers le traitement par injection simulée.

Les différentes populations analysées sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Etude OASIS - Populations analysées

Populations analysées	Injection simulée N=74 n (%)	Ocriplasmine N=146 n (%)	Total N=220 n (%)
Population de tolérance	74 (100,0)	146 (100,0)	220 (100,0)
Population ITT	73 (98,6)	145 (99,3)	218 (99,1)
Population PP	59 (79,7)	111 (76,0)	170 (77,3)

Sortie prématurés d'étude

Près de 28 % (n = 61) des patients sont sortis prématurément de l'étude : 26 % (n = 38) dans le groupe ocriplasmine et 31 % (n = 23) dans le groupe injection simulée, avec un patient dans chaque groupe qui a bénéficié d'un traitement en cross-over.

Les principaux motifs d'arrêt ont été : retrait du consentement non lié à des effets indésirables (66 % dans le groupe ocriplasmine et 78 % dans le groupe injection simulée), perdus de vue (13 % et 9 %), survenue d'un effet indésirable (13 % et 4 %) et décès pour deux patients du groupe injection simulée.

Durée de suivi et exposition au traitement

Près de 98 % des patients ont effectué une visite au 28^{ème} jour (avant tout « cross-over ») et 67 % au 24^{ème} mois de suivi (72 % dans le groupe ocriplasmine et 58 % dans le groupe injection simulée).

Le délai médian avant l'arrêt prématuré ou le cross-over a été similaire dans les deux groupes de traitement (363 jours dans le groupe ocriplasmine et 367 jours dans le groupe injection simulée).

Caractéristiques des patients (population ITT)

Les principales caractéristiques des patients selon les groupes de traitement et selon l'œil étudié ou non étudié figurent dans le tableau 2. A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les deux groupes de traitement. Des différences ont été observées sur la plupart des caractéristiques oculaires entre l'œil étudié et l'œil non étudié (cf. Tableau 2).

La majorité des patients était des femmes (67 %). L'âge moyen était de 69 ans (38 à 94 ans), avec 30 % des patients âgés de plus de 75 ans. Près de 16 % des patients étaient diabétiques, dont 3 % insulino-dépendants.

Caractéristiques oculaires de l'œil étudié (mesurés par le centre de lecture centralisé par SD-OCT) :

- 72 % étaient phaqes²¹
- 97 % avaient une TVM, diagnostiquée dans les 3 mois avant l'inclusion pour 75% d'entre eux
- 87 % avaient une TVM focale (diamètre $\leq 1\,500\,\mu\text{m}$)
- 65 % n'avaient pas de TMPE
- 77 % n'avaient pas de MER
- 81,5 % des patients avec TM avaient un TM $\leq 400\,\mu\text{m}$
- 65 % avaient des localisations définies / probables d'une couche IS/OS (segments internes / externes) incomplète et 32 % une couche IS/OS totalement intacte dans la zone centrale, avec un pourcentage plus faible dans le groupe ocriplasmine (30 % *versus* 37 %)
- 48 % avaient une membrane limitante externe au niveau de la fovéa
- 61,5 % avaient du fluide sous-rétinien
- 67 % n'avaient pas de défaut de la vision des couleurs (test 28 Hue de Roth)
- 78 % avaient un examen ophtalmologique anormal (grille d'évaluation d'Amsler)
- le score moyen sensitif de contraste (Pelli-Robson) était de $1,48 \pm 0,22$
- 30 % avaient auparavant subi une chirurgie autre qu'une vitrectomie et 9 % un traitement par laser
- 96 % n'avaient pas de rétinopathie diabétique
- l'épaisseur centrale de la rétine était en moyenne de $231,1 \pm 202,4\,\mu\text{m}$ et en médiane de $189\,\mu\text{m}$ (1 à 988), plus élevé dans le groupe injection simulée ($211\,\mu\text{m}$ *versus* $179\,\mu\text{m}$)
- la pression intraoculaire moyenne était de $14,8 \pm 3,2\,\text{mmHg}$ (7 à 25)
- le score moyen de MAVC était de 63,1 lettres
- 50 % avaient un score MAVC < 65 lettres.

Des différences ont été observées entre l'évaluation réalisée par l'investigateur et celle réalisée par le centre de lecture centralisé sur le pourcentage de patients ayant une TVM (100 % *versus* 97 %), un TM de pleine épaisseur (56 % *versus* 65 %), un TM $> 400\,\mu\text{m}$ (0 % *versus* 18 %) et une MER (0 % *versus* 23 %). En conséquence, un nombre non négligeable de patients non éligibles selon l'évaluation du centre de lecture centralisé ont été inclus dans la population ITT, ayant une MER (n = 50), un TM $> 400\,\mu\text{m}$ (n = 14) ou pas de TVM à l'inclusion (n = 7). En effet, l'éligibilité était évaluée par les investigateurs alors que l'évaluation des SD-OCT était effectuée par le centre de lecture centralisée après inclusion dans l'étude.

Un total de 142 / 218 patients (65 %) avaient une traction vitréo-maculaire isolée (pouvant inclure le stade de menace de trou maculaire ou stade 1), dont 100 (70 %) n'avaient pas de MER associée. Parmi ces derniers, 65 patients (soit 46 % des patients avec TM isolée) avaient une

²¹ Le terme phaques désigne un œil qui possède son cristallin.

MAVC supérieure au seuil justifiant une vitrectomie (0,4 ou 65 lettres). Par conséquent, la population revendiquée par le laboratoire représente 30 % des patients inclus dans l'étude OASIS (n = 65 / 218).

Un total de 76 / 218 patients (35 %) avait une TVM associée à un TM $\leq 400 \mu\text{m}$ (stade 2), dont 52 (68 %) n'avaient pas de MER associée. Parmi ces derniers, 28 patients (soit 37 % des patients avec TVM associées à un TM $\leq 400 \mu\text{m}$) avaient un TM d'un diamètre inférieur ou égal au seuil justifiant une vitrectomie (250 μm), représentant ainsi 13 % de la population totale de l'étude (n = 28 / 218).

Les patients ayant bénéficié du traitement en « cross-over » avaient une rétine plus épaisse (449,8 μm *versus* 231,1 μm) et une probabilité supérieure d'absence de fluide sous-rétinien (61,5 % *versus* 38,5 %) comparativement à population totale. Cependant, ces données sont à prendre en compte à titre exploratoire compte tenu du faible nombre de patients (n = 13).

Tableau 2. Etude OASIS- Principales caractéristiques oculaires à l'inclusion (population ITT)

	Œil étudié			Œil non étudié
	Injection simulée N = 73	Ocriplasmine N = 145	Total N = 218	Total N = 218
TVM*, n (%)				
Présente	72 (98,6)	139 (95,9)	211 (96,8)	98 (45,0)
Absente	1 (1,4)	6 (4,1)	7 (3,2)	118 (54,1)
Inconnue	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)
Diamètre de la TVM focale (μm)*, n (%)				
≤ 1500	62 (84,9)	128 (88,3)	190 (87,2)	59 (27,1)
> 1500	8 (11,0)	8 (5,5)	16 (7,3)	27 (12,4)
Inconnu	3 (4,1)	9 (6,2)	12 (5,5)	132 (60,5)
TM de pleine épaisseur*, n (%)				
Présent	26 (35,6)	50 (34,5)	76 (34,9)	6 (2,8)
Absent	47 (64,4)	95 (65,5)	142 (65,1)	212 (97,2)
Plus grande largeur minimale de TM (μm), n (%)				
≤ 250	11 (42,3)	23 (46,0)	34 (44,7)	2 (0,9)
$> 250\text{-}400$	11 (42,3)	17 (34,0)	28 (36,8)	2 (0,9)
> 400	4 (15,4)	10 (20,0)	14 (18,4)	2 (0,9)
MER, n (%)				
Présente, significative	8 (11,0)	15 (10,3)	23 (10,6)	0 (0,0)
Présente, minimale/légère	9 (12,3)	18 (12,4)	27 (12,4)	0 (0,0)
Absente	56 (76,7)	112 (77,2)	168 (77,1)	160 (73,4)
Inconnue	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	58 (26,6)
Liquide sous-rétinien, n (%)				
Non	31 (42,5)	53 (36,6)	84 (38,5)	195 (89,5)
Oui	42 (57,5)	92 (63,4)	134 (61,5)	20 (9,2)
Inconnu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)
Statut du cristallin, n (%)				
Phaque	51 (69,9)	106 (73,1)	157 (72,0)	157 (72,0)
Pseudophaque	22 (30,1)	39 (26,9)	61 (28,0)	61 (28,0)
Score de MAVC (lettres)				
Moyenne $\pm$ écart-type n (%)	62,4 (11,05)	63,5 (8,89)	63,1 (9,66)	76,4 (13,68)
- < 65	36 (49,3)	73 (50,3)	109 (50,0)	35 (16,1)
- 65 - 75	32 (43,8)	63 (43,4)	95 (43,6)	36 (16,5)
- 75	5 (6,8)	8 (5,5)	13 (6,0)	145 (66,5)
- Inconnue	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	2 (0,9)

Temps écoulé depuis le diagnostic de TVM (mois), n (%)				
- < 1	26 (35,6)	42 (29,0)	68 (31,2)	-
- 1 - 3	31 (42,5)	65 (44,8)	96 (44,0)	-
- 4 - 6	7 (9,6)	8 (5,5)	15 (6,9)	-
- 7 - 12	4 (5,5)	6 (4,1)	10 (4,6)	-
- 13 - 24	2 (2,7)	14 (9,7)	16 (7,3)	-
- > 24	3 (4,1)	10 (6,9)	13 (6,0)	-

* déterminée par le centre de lecture centralisée à l'aveugle à partir de l'évaluation par SD-OCT.

Résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité

Le pourcentage de patients ayant obtenu une résolution pharmacologique de la TVM au 28^{ème} jour sans défaut anatomique et sans résolution post-vitrectomie a été significativement supérieure dans le groupe ocriplasmine par rapport au groupe injection simulée : 41,7 % contre 6,2 %, soit une différence absolue de 35,5 % (IC 95% = [25,8 ; 45,2] ; $p < 0,001$) (cf. Tableau 3).

Les résultats ont été similaires dans la population PP.

Cette différence a également été observée lorsque les patients étaient stratifiés selon la présence ou l'absence d'un TM de pleine épaisseur à l'inclusion ($p < 0,001$ pour les deux strates). Aucune interaction n'a été observée entre le groupe de traitement et la strate de TM à l'inclusion (NS).

A noter que sur les 9 patients ayant bénéficié d'un « cross-over » de l'injection simulée vers l'ocriplasmine, 5 ont obtenu une résolution pharmacologique de la TVM au 28^{ème} jour.

Tableau 3. Etude OASIS- Résolution pharmacologique de la TVM au 28^{ème} jour, sans survenue d'un défaut anatomique, ni de résolution post-vitrectomie considérée comme un échec (populations ITT, LOCF) (critère de jugement principal)

		Injection simulée n/N (%) [IC 95 %]	Ocriplasmine n/N (%) [IC 95 %]	Différence (%) [IC 95 %]	Valeur de p
Toutes strates confondues (estimations pondérées)		5/73 (6,2) [0,9 ; 11,6]	62/145 (41,7) [33,7 ; 49,8]	35,5 [25,8 ; 45,2]	< 0,001
Par strate (estimations standards)	Présence d'un TM à l'inclusion	3/26 (11,5) [2,4 ; 30,2]	26/50 (52,0) [37,4 ; 66,3]	40,5 [22,0 ; 59,0]	< 0,001
	Absence d'un TM à l'inclusion	2/47 (4,3) [0,5 ; 14,5]	36/95 (37,9) [28,1 ; 48,4]	33,6 [22,3 ; 45,0]	< 0,001

Résultats sur les critères secondaires prévus dans la procédure hiérarchique

La supériorité sur le critère de jugement principal ayant été démontrée, l'analyse de la supériorité sur le 1^{er} critère secondaire d'efficacité (pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC ≥ 2 lignes par rapport à l'inclusion, indépendamment de la vitrectomie) a été testée conformément à la procédure hiérarchisée prévue. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur l'amélioration de la MAVC ≥ 2 lignes par rapport à l'inclusion entre les deux groupes de traitement.

Cette seconde analyse n'ayant pas atteint la significativité (cf. Tableau 4), l'analyse sur les autres critères secondaires n'est pas présentée.

Tableau 4. Etude OASIS – Amélioration de la MAVC ≥ 2 lignes par rapport à l'inclusion, indépendamment de la vitrectomie, au 24^{ème} mois (population ITT, LOCF) (critère de jugement secondaire)

Population ITT		Injection simulée n/N (%) [IC 95 %]	Ocriplasmine n/N (%) [IC 95 %]	Différence (%) [IC 95%]	Valeur de p
Toutes strates confondues (estimations pondérées)		29/73 (39,1) [28,3 ; 49,9]	73/145 (50,5) [42,4 ; 58,5]	11,4 [-2,1 ; 24,8]	NS
Par strate (estimations standards)	Présence d'un TM à l'inclusion	15/26 (57,7) [36,9 ; 76,6]	31/50 (62,0) [47,2 ; 75,3]	4,3 [-19,0 ; 27,6]	NS
	Absence d'un TM à l'inclusion	14/47 (29,8) [17,3 ; 44,9]	42/94 (44,7) [34,4 ; 55,3]	14,9 [-1,6 ; 31,4]	NS

Résultats des analyses complémentaires pré-spécifiées en sous-groupes

Compte tenu de l'absence de stratification selon les sous-groupes et de prise en compte de l'inflation du risque alpha, les résultats ont une valeur exploratoire.

Ces analyses en sous-groupes n'ont pas mis en évidence d'interaction entre l'efficacité du traitement et les différentes variables démographiques et oculaires évaluées, dont le diamètre de la TVM focale (≤ 1500 ou > 1500 μm), la présence ou absence de membrane épirétinienne, du diamètre du TM (≤ 250 , > 250 et ≤ 400 , > 400 μm) et la MAVC.

L'analyse de régression logistique multivariée ajustée sur des covariables basales a montré que l'âge (< 65 ans) et l'absence d'une MER à l'inclusion étaient des prédicteurs de la résolution pharmacologique de la TVM au 28^{ème} jour. Dans ce modèle, la présence d'un TM à l'inclusion n'était pas un facteur prédictif de la résolution de la TVM au 28^{ème} jour.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues de l'étude clinique OASIS

Dans l'ensemble des patients inclus dans la population de tolérance, un seul a reçu une mauvaise dose d'ocriplasmine.

Un total de 1 607 événements indésirables (EI) chez 206 patients a été rapporté durant l'étude : 1 175 dans le groupe ocriplasmine et 432 dans le groupe injection simulée, soit une incidence de 4,84 et 3,91 événements/patient-année respectivement (cf. tableau 5).

La plupart des EI était oculaires et d'intensité légère à modérée ; 15 % des patients du groupe ocriplasmine et 19 % du groupe injection simulée ont eu un EI d'intensité sévère. Ils étaient majoritairement d'origine non oculaire dans le groupe injection simulée alors que dans le groupe ocriplasmine, ils étaient d'origine oculaire et non oculaire.

Le taux d'EI graves, notamment ceux oculaires et dans l'œil étudié, a été comparable entre les deux groupes de traitement. Les taux des EI totaux, oculaires, dans l'œil étudié et des EI considérés comme liés au traitement ont été plus élevés dans le groupe ocriplasmine.

Un patient du groupe injection simulée et 5 du groupe ocriplasmine ont arrêté prématurément le traitement en raison de la survenue d'un EI ; aucun n'a été jugé lié au traitement et aucun n'était d'origine oculaire. Deux décès dans le groupe injection simulée sont survenus durant l'étude ; aucun n'a été jugé lié au traitement et aucun n'était d'origine oculaire.

Tous les patients ayant reçu de l'ocriplasmine après le cross-over ($n = 9$) ont eu au moins un EI, dont la majorité ($n = 7$) a été considérée comme liée au traitement. Trois de ces patients ont rapporté des EI d'intensité sévère, tous dans l'œil étudié et d'origine oculaire. Un patient a rapporté un EI grave non oculaire, jugé non lié au traitement.

Tableau 5. Etude OASIS- Evénements indésirables (population de tolérance)

Catégorie d'événement indésirable	Injection simulée N = 74 n (%)	Ocriplasmine N = 146 n (%)
El	68 (91,9)	138 (94,5)
El oculaire	62 (83,8)	136 (93,2)
El dans l'œil étudié	60 (81,1)	135 (92,5)
El lié au traitement	13 (17,6)	76 (52,1)
El lié au traitement dans l'œil étudié	13 (17,6)	75 (51,4)
El grave	27 (36,5)	49 (33,6)
El grave dans l'œil étudié	14 (18,9)	27 (18,5)
El nécessitant l'arrêt du traitement	1 (1,4)	5 (3,4)

Evénements indésirables

Les EI oculaires les plus fréquemment signalés dans l'œil étudié (incidence ≥ 10 % des patients) ont été les suivants :

Evénements indésirables	Injection simulée N = 74 n (%)	Ocriplasmine N = 146 n (%)
Corps flottants vitréens	6 (8,1)	55 (37,7)
Photopsie	5 (6,8)	43 (29,5)
Résultats anormaux du test de vision des couleurs	14 (18,9)	42 (28,8)
Examen ophtalmologique anormal	15 (20,3)	29 (19,9)
Vision trouble	4 (5,4)	27 (18,5)
Trou maculaire	10 (13,5)	23 (15,8)
Cataracte nucléaire	9 (12,2)	23 (15,8)
Détérioration visuelle	4 (5,4)	21 (14,4)
Douleur oculaire	6 (8,1)	20 (13,7)
Fibrose maculaire	8 (10,8)	20 (13,7)
Cataracte	10 (13,5)	19 (13,0)
Photophobie	0 (0,0)	19 (13,0)
Baisse De l'acuité Visuelle	18 (24,3)	18 (12,3)
Opacification capsulaire postérieure	3 (4,1)	17 (11,6)
Liquide sous-rétinien	3 (4,1)	17 (11,6)
Chromatopsie	2 (2,7)	16 (11,0)
Augmentation de la pression intraoculaire	10 (13,5)	10 (6,8)

Ces EI ont été considérés comme liés au traitement pour 51 % des patients du groupe ocriplasmine et 18 % des patients du groupe injection simulée, avec majoritairement les corps flottants vitréens (27 % *versus* 0 %), la photopsie (25 % *versus* 4 %), déficience visuelle (11 % *versus* 0 %), résultats anormaux du test de vision des couleurs (10 % *versus* 3 %), chromatopsie (10 % *versus* 3 %), examen ophtalmologique anormal (5,5 % *versus* 8 %), vision trouble (10 % *versus* 3 %), trou maculaire (6 % *versus* 1 %) et photophobie (6 % *versus* 0 %).

Dans l'œil non étudié, un EI a été considéré comme lié au traitement pour 4 % des patients sous ocriplasmine et 1 % des patients sous injection simulée. Les corps flottants vitréens ont été le seul

événement lié au traitement dans l'œil non étudié rapporté chez plus d'un patient (n = 2/4 du groupe ocriplasmine).

Le pourcentage de patients ayant signalé un EI grave dans l'œil étudié a été similaire entre les groupes de traitement. Les événements les plus fréquents ont été : trou maculaire (14 % *versus* 12 %), augmentation de la pression intraoculaire (2 % *versus* 3 %), détachement de la rétine (1,4 % dans chaque groupe). L'événement « trou maculaire » a été le seul événement grave jugé lié au traitement rapporté chez plus d'un patient du groupe ocriplasmine et chez le seul patient du groupe injection simulée avec un EI grave jugé lié au traitement.

Un patient du groupe ocriplasmine et deux du groupe injection simulée ont rapporté une adhésion vitréenne dans l'œil étudié.

Dans le groupe ocriplasmine, la plupart des EI dans l'œil étudié (38 %) sont survenus au cours de la première semaine après l'injection, notamment les corps flottants vitréens, les photopsies, les résultats anormaux du test de vision des couleurs, la détérioration visuelle, la vision trouble et la photophobie. *A contrario* dans le groupe injection simulée ils ont été majoritairement (43 %) signalés entre le 8^{ème} jour et le 6^{ème} mois après l'injection. Le délai médian d'apparition a été de 32 jours dans le groupe ocriplasmine et de 175,5 jours dans le groupe injection simulée.

Aggravation de la MAVC

Le pourcentage de patients sans aggravation de la MAVC a été similaire entre les deux groupes de traitement (88 % dans le groupe ocriplasmine et 86% dans le groupe injection simulée).

Le pourcentage de patients ayant eu une diminution de la MAVC sans / pré-vitrectomie entre 2 et 3 lignes a été de 5 % sous ocriplasmine *versus* 10 % sous injection simulée. Le pourcentage de patients ayant eu une diminution de la MAVC entre 3 et 6 lignes et ≥ 6 lignes a été de 7 % et 0 % respectivement sous ocriplasmine et de 3 % et 1,4 % respectivement sous injection simulée.

Parmi les patients avec une aggravation de la MAVC sans / pré-vitrectomie ≥ 2 lignes, le délai médian d'apparition a été similaire entre les deux groupes (175 jours dans le groupe ocriplasmine et 186 jours dans le groupe injection simulée).

Le pourcentage de patients ayant eu une diminution de la MAVC ≥ 2 lignes au cours de la 1^{ère} semaine suivant l'injection a été de 2,8 % avec l'ocriplasmine et de 1,4 % avec l'injection simulée, avec 3 sur 4 des patients sous ocriplasmine ayant eu une récupération post-vitrectomie. Au-delà de 7 jours, 9 % des patients sous ocriplasmine et 12 % de ceux sous injection simulée ont eu une baisse de la MAVC ≥ 2 lignes.

Tomographie par cohérence optique anormale

Au début de l'étude, une couche IS/OS (« zone ellipsoïde ») incomplète dans la zone centrale mesurée par SD-OCT était très fréquente (66 % dans le groupe ocriplasmine et 62 % dans le groupe injection simulée). Au 24^{ème} mois, un pourcentage plus faible de patients sous ocriplasmine avait une couche IS/OS incomplète par rapport aux patients sous injection simulée (23 % *versus* 40,5 %).

Après le traitement, un pourcentage plus élevée de patients sous ocriplasmine est passée d'une couche IS/OS intacte à une couche IS/OS incomplète dans la zone centrale par rapport aux patients sous injection simulée (8 % et 3 % respectivement au 28^{ème} jour).

Immunogénicité

Au total, 220 patients (425 échantillons sanguins recueillis) ont été analysés pour déterminer la présence d'anticorps anti-ocriplasmine. Parmi ces patients, 12 (5 %) avaient des anticorps anti-ocriplasmine à l'inclusion, dont 11 ont été randomisés dans le groupe ocriplasmine et 1 dans le groupe injection simulée. Du fait que ces patients étaient naïfs de traitement par ocriplasmine, la positivité a été considérée comme le résultat d'une liaison non spécifique. Cinq de ces patients sont restés positifs au 28^{ème} jour (4 dans le groupe ocriplasmine et 1 dans le groupe injection simulée). Comme aucune augmentation substantielle du titre n'a été observée chez ces patients, ces résultats n'ont pas été considérés comme indiquant une réponse immunogène à l'ocriplasmine.

Sept patients (3 %) négatifs à l'inclusion ont développé des anticorps anti-ocriplasmine au 28^{ème} jour (5 dans le groupe ocriplasmine et 2 dans le groupe injection simulée). Les titres de ces

échantillons positifs ont été comparables à ceux observés dans les échantillons positifs considérés comme étant le résultat d'une liaison non spécifique.

Analyses post-hoc des sous-études ERG et MP-1 demandées par l'EMA dans le cadre du PGR

L'objectif de ces sous-études était d'explorer une éventuelle association entre ffERG (électrorétinogramme par stimulation plein champ) / micropérimétrie et la résolution de la TVM ou la MAVC au 24^{ème} mois. Compte tenu de leurs caractères exploratoires (analyses post-hoc), du nombre important d'arrêts prématurés et de leurs faibles effectifs, les résultats de ces sous-études ne seront pas détaillés dans cet avis.

9.2.2 Données issues des PSUR et du RCP

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 17 octobre 2015 au 16 avril 2016. L'exposition à l'ocriplasmine a été estimée à 23 220 yeux depuis sa commercialisation et à 2 560 yeux durant la période du PSUR.

Trois signaux ont fait l'objet d'une évaluation et continuent d'être étroitement surveillés : un nouveau détecté durant cette période (glaucome à angle fermé) et deux précédemment détectés (altération des photorécepteurs et modifications des vaisseaux de la rétine).

Certains événements indésirables ont fait l'objet de surveillances particulières : subluxation du cristallin et nouvelle apparition ou progression d'un trou maculaire préexistant à la demande du PRAC, et immunogénicité, déficience visuelle, dyschromatopsie, anomalies de l'ERG, subluxation du cristallin, augmentation de la traction vitréo-maculaire, événements inclus dans le PGR.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des principales modifications de RCP réalisées ont concerné :

- l'implémentation du statut de médicament sous surveillance renforcée avec l'ajout du « **black symbol** » ▼.
- la mise à jour des informations relatives à l'utilisation de JETREA dans la population pédiatrique de la rubrique « **Posologie et mode d'administration** ».
- la rubrique « **Mise en garde et précaution d'emploi** », d'une part par l'ajout du risque d'examens ophtalmologiques anormaux après administration de JETREA qui doit être pris en compte lors du diagnostic ou de la surveillance d'autres pathologies, et d'autre part par la suppression du risque de survenus de TM nouveaux ou élargis en cas d'une éventuelle augmentation des forces de traction.
- la rubrique « **Interactions médicamenteuses** » avec l'ajout d'une information sur le fait qu'il n'existe pas de données cliniques sur l'usage concomitant de l'ocriplasmine avec les anti-VEGF.
- la mise à jour de la rubrique « **Effets indésirables** », suite notamment aux résultats de l'étude OASIS, avec :
 - le signalement de symptômes visuels pouvant être perçus dans l'œil controlatéral ou de manière bilatérale.
 - l'ajout des effets indésirables « cécité nocturne », « reflexe pupillaire affaibli », « augmentation de la sécrétion lacrymale », « test de vision des couleurs anormal », « reflet maculaire anormal », « tomographie par cohérence optique (OCT) anormale ».
 - la suppression de l'effet « adhérences vitréennes ».
 - la modification de la fréquence des effets « chromatopsie » et « rétinogramme anormal » de fréquent à très fréquent, « anomalie du champ visuel » de peu fréquent à fréquent, « déchirures rétinienne » et « décollement de la rétine » de fréquent à peu fréquent.
 - l'ajout d'informations relatives à la résolution d'événements spécifiques, avec la mise à jour de la partie « description de certains effets indésirables ».
 - l'ajout d'une mention sur le fait que les effets indésirables les plus importants sur le plan clinique incluaient la cécité transitoire, la déchirure rétinienne, le décollement de la rétine, la subluxation du cristallin et l'aggravation du trou maculaire.
- la rubrique « **Propriétés pharmacodynamiques** » avec l'ajout des résultats de l'étude pédiatrique TG-MV-009 et de l'étude OASIS.

- la mise à jour des rubriques « **Durée de conservation** » et « **Précautions particulières de conservation** ».

9.2.3 Plan de gestion des risques

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM de JETREA sont :

- **risques identifiés** : altération visuelle, dyschromatopsie, anomalies de l'électrorétinogramme (ERG), décollement de la rétine, augmentation de la pression intraoculaire (PIO), hémorragie intraoculaire, inflammation intraoculaire, progression de la traction vitréo-maculaire, nouvelle apparition ou progression d'un trou maculaire, œdème rétinien et maculaire, subluxation du cristallin, endophtalmie.
- **risques potentiels** : immunogénicité (y compris l'hypersensibilité et les réactions allergiques), utilisation en hors-AMM (y compris dans la population pédiatrique), interactions médicamenteuses avec les autres médicaments utilisés par voie intravitréenne, erreurs médicamenteuses, cataracte traumatique.
- **informations manquantes** : sécurité et efficacité de l'ocriplasmine dans les populations autres que caucasiennes, sécurité et efficacité lors de dose répétée, utilisation chez les jeunes adultes, utilisation lors d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Des mesures supplémentaires de minimisation des risques seront proposées, incluant la mise à disposition de matériel éducationnel à destination des patients. Une étude TG-MV-017 (en cours) permettra de suivre le bon usage du médicament et l'efficacité du matériel éducatif pour les patients (cf. chapitre 10.4 Programme d'études). Un questionnaire de suivi ciblé complètera le PGR par le suivi renforcé des notifications spontanées des événements indésirables de type anomalie de l'électrorétinogramme (ERG).

09.3 Résumé & discussion

JETREA (ocriplasmine) est une forme tronquée de plasmine humaine produite par la technologie de l'ADN recombinant, qui, par son activité protéolytique contre les composants protéiques du corps vitré et de l'interface vitréo-rétinienne, est indiquée dans le traitement de la traction vitréo-maculaire de l'adulte, notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$.

Lors de son évaluation initiale en 2013, la Commission avait donné un avis favorable à l'inscription au remboursement de JETREA uniquement dans une sous-population de l'AMM représentée par les **patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$ et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée une vitrectomie**.

La demande de réévaluation des conditions d'inscription de JETREA dans une sous-population de l'AMM plus restreinte que celle initialement prise en charge, représentée par **les patients adultes atteints d'une TVM isolée, sans membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie** repose sur les résultats de l'étude clinique OASIS. Cette étude comparative *versus* injection simulée, randomisée, en double aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance à long terme d'une injection intravitréenne unique de $125 \mu\text{g}$ d'ocriplasmine à une injection simulée chez des patients atteints d'une TVM isolée ou associée à un trou maculaire de pleine épaisseur $\leq 400 \mu\text{m}$, sans membrane épirétinienne associée.

La randomisation a été stratifiée sur la présence ou l'absence de trou maculaire de pleine épaisseur à l'inclusion.

Au total, 218 patients ont été inclus dans la population ITT (145 dans le groupe ocriplasmine et 73 dans le groupe injection simulée). Après évaluation par le centre de lecture centralisée les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

- 65 % (n = 142/218) avaient une traction vitréo-maculaire isolée (incluant le stade 1)

- 87 % avaient une TVM focale ($< 1\,500\,\mu\text{m}$)
- 77 % ($n = 168/218$) n'avaient pas de membrane épirétinienne
- 28 % ($n = 62/218$) avaient une TVM associée à un trou maculaire $\leq 400\,\mu\text{m}$ (stade 2)
- 50 % avaient un MAVC < 65 lettres (seuil justifiant une vitrectomie).

Tous les patients inclus n'avaient pas des caractéristiques conformes aux critères d'inclusion et de non inclusion définis dans le protocole du fait des différences entre les évaluations réalisées par l'investigateur chargé d'évaluer l'éligibilité des patients et celles réalisées ensuite par le centre de lecture centralisé sur la base des SD-OCT. Ces différences ont porté notamment sur le pourcentage de patients ayant une TVM, un TM de pleine épaisseur, un TM $> 400\,\mu\text{m}$ et une MER. En conséquence, un nombre non négligeable de patients non éligibles selon l'évaluation du centre de lecture centralisé ont été inclus dans l'étude de par la présence de MER ($n = 50$), d'un TM $> 400\,\mu\text{m}$ ($n = 14$) et de par l'absence d'une TVM à l'inclusion ($n = 7$).

La symptomatologie des patients inclus avec une TVM isolée ou associée à un TM $\leq 400\,\mu\text{m}$, sans membrane épirétinienne associée, ne justifiait pas d'emblée une vitrectomie mais une surveillance attentive. Un nombre élevé de patients (28 %) ont arrêté prématurément l'étude, 26 % dans le groupe ocriplasmine et 31 % dans le groupe injection simulée.

Parmi les 142 patients atteints d'une TVM isolée, 65 patients (46 %) n'avaient pas de membrane épirétinienne associée et avaient une MAVC supérieure au seuil justifiant une vitrectomie (0,4 ou 65 lettres). La population revendiquée par le laboratoire, à savoir les patients adultes atteints d'une TVM isolée, sans membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie, représente donc 30 % des patients inclus dans l'étude OASIS ($n = 65 / 218$).

Sur les 76 patients atteints d'une TVM associée à un trou maculaire $\leq 400\,\mu\text{m}$ (stade 2), 28 patients (37 %) n'avaient pas de membrane épirétinienne associée et avaient un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal au seuil justifiant une vitrectomie ($250\,\mu\text{m}$), représentant ainsi 13 % de la population totale de l'étude ($n = 28 / 218$).

Efficacité

Le pourcentage de patients ayant obtenu une résolution pharmacologique de la TVM, sans défaut anatomique et sans résolution post-vitrectomie au 28^{ème} jour (critère de jugement principal) a été significativement plus important dans le groupe ocriplasmine que dans le groupe injection simulée : 41,7 % contre 6,2 %, soit une différence absolue de 35,5 % ($p < 0,001$). Cette différence a également été observée lorsque les patients étaient stratifiés selon la présence ou l'absence d'un TM de pleine épaisseur à l'inclusion (différence absolue de 40,5 % et 33,6 % respectivement ; $p < 0,001$ pour les deux strates). Aucune interaction n'a été observée entre le groupe de traitement et la strate de TM à l'inclusion ($p > 0,05$).

La supériorité sur le critère de jugement principal ayant été démontrée, l'analyse de la supériorité sur le 1^{er} critère secondaire d'efficacité a été testée conformément à la procédure hiérarchisée prévue. Il n'a pas été démontré de différence sur le pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC ≥ 2 lignes au 24^{ème} mois, indépendamment de la vitrectomie (50,5 % dans le groupe ocriplasmine et 39,1 % dans le groupe injection simulée ; $p = 0,114$).

Cette seconde analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse sur les autres critères secondaires ne peut être poursuivie.

Tolérance

Les nouvelles données de tolérance confirment le profil de tolérance connu de JETREA, marqué par une fréquence importante des effets indésirables et particulièrement ceux oculaires.

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté par 94,5 % des patients du groupe ocriplasmine et 92 % de ceux du groupe injection simulée. Un événement indésirable considéré comme lié au traitement a été rapporté par 55,5 % des patients sous ocriplasmine et 18 % des patients sous injection simulée. La plupart des événements indésirables sous ocriplasmine sont

survenus durant la 1^{ère} semaine après l'injection, ont été d'intensité légère à modérée et transitoires.

Les taux observés dans le groupe ocriplasmine et dans le groupe injection simulée ont été les suivants :

- EI sévères : 15 % *versus* 19 %
- EI graves : 33,6 % *versus* 36,5 %
- EI graves dans l'œil étudié : 18,5 % *versus* 18,9 %
- EI oculaires : 93,2 % *versus* 83,8 %
- EI lié au traitement dans l'œil étudié: 54,4 % *versus* 17,6 %
- EI ayant conduit à l'arrêt prématuré de l'étude : 3,4 % *versus* 1,3 %.

Les événements indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés ont été les corps flottants vitréens, une photopsie, des résultats anormaux du test de vision des couleurs, un examen ophtalmologique anormal, une vision trouble, un trou maculaire, une cataracte nucléaire, une détérioration visuelle, globalement plus observés dans le groupe ocriplasmine. Ces EI dans l'œil étudié ont été considérés comme lié au traitement pour 51 % des patients sous ocriplasmine et 18 % des patients sous injection simulée, avec majoritairement les corps flottants vitréens et la photopsie. Les trous maculaires ont été les seuls événements graves jugés liés au traitement chez plus d'un patient.

Discussion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent à l'ocriplasmine. Les patients inclus étant à un stade ne nécessitant pas d'emblée une vitrectomie, celle-ci ne pouvait être considérée comme un comparateur pertinent. Le choix méthodologique de l'étude OASIS réalisée *versus* injection simulée est acceptable.

Toutefois, et dans la mesure où l'injection intravitréenne peut avoir un effet mécanique propre sur la TVM, l'étude OASIS ne permet donc pas de distinguer si la quantité d'effet supplémentaire observée (+ 35,5 %) dans le groupe ocriplasmine est portée par le médicament, l'injection elle-même ou les deux. Il est souligné que la vitréolyse pneumatique agissant par action mécanique aurait pu être choisie comme comparateur.

Les nouvelles données disponibles confirment l'efficacité de JETREA en termes de régression pharmacologique de la traction vitréo-maculaire chez les patients présentant une TVM isolée ou associée à un trou maculaire ≤ 400 μm sans membrane épirétinienne associée. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait du non-respect des critères d'inclusion et de non-inclusion pour un grand nombre de patients, en particulier en ce qui concerne la présence de MER (23 % des patients), et d'un pourcentage important de patients ayant arrêté prématurément l'étude (28 %).

Le laboratoire revendique un effet spécifique de l'ocriplasmine dans une sous-population de patients ayant une TVM isolée sans membrane épirétinienne associée ne nécessitant pas d'emblée une vitrectomie, toutefois, les résultats de l'étude ne démontrent pas un effet supérieur dans cette sous-population par rapport à celle ayant une TVM associée à un trou maculaire ≤ 400 μm sans membrane épirétinienne associée. En outre, cette population représente seulement 30 % des patients inclus dans l'étude OASIS.

Malgré les nouvelles données disponibles et compte tenu de :

- l'efficacité uniquement démontrée sur le critère principal de jugement (résolution non chirurgicale de la traction vitréo-maculaire) chez des patients ayant une TVM associée ou non à un trou maculaire, sans membrane épirétinienne associée et ne nécessitant pas d'emblée une vitrectomie,
- l'absence de démonstration de l'efficacité en termes de réduction du recours à la vitrectomie (qui est un critère clinique plus pertinent), d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie,
- la fréquence des effets indésirables, notamment ceux oculaires,

l'impact de JETREA sur la morbidité ou sur la qualité de vie reste insuffisamment démontré chez les patients ayant une TVM isolée ou associée à un TM ≤ 400 μm sans membrane épirétinienne

associée et ne nécessitant pas d'emblée une vitrectomie, et n'est pas démontré dans la sous-population des patients ayant une TVM isolée sans membrane épirétinienne associée et ne nécessitant pas d'emblée une vitrectomie telle que revendiquée par le laboratoire.

09.4 Programme d'études

Une étude est actuellement en cours : **l'étude TULIP (TG-MV-017)** sur le bon usage du médicament et l'efficacité du matériel éducatif pour les patients. Les objectifs de l'étude européenne observationnelle sont de documenter en vie réelle les conditions d'utilisation de JETREA (notamment le respect de l'AMM et des conditions d'administration) et les caractéristiques des patients traités. Le rapport d'étude clinique est prévu d'être disponible dans la deuxième moitié de 2017.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{10,22,23,24,25}

En cas de TVM isolée ou avec menace de trou maculaire (stade 1), la stratégie thérapeutique actuelle consiste en une surveillance médicale attentive avec des OCT jusqu'à un stade de baisse d'acuité visuelle :

- modérée (seuil supérieur à 0,5) pouvant justifier une vitréolyse enzymatique (injection unique intravitréenne d'ocriplasmine) sur demande du patient, ou
- sévère (seuil inférieur à 0,4 - 0,5) justifiant une prise en charge thérapeutique chirurgicale (vitrectomie et ablation d'une éventuelle membrane épirétinienne et/ou limitante interne) ou médicamenteuse (vitréolyse enzymatique par ocriplasmine), définie au cas par cas. Une vitréolyse pneumatique (injection d'une bulle d'air ou de gaz) peut être associée à la chirurgie pour limiter le risque de passage vers un trou maculaire de pleine épaisseur.

La vitrectomie est fonction de l'importance de la dégradation de l'acuité visuelle (généralement un seuil inférieur à 0,4-0,5) et de l'aggravation des symptômes visuels (métamorphopsies, scotome central), ou devant une aggravation rapide de la symptomatologie, mais avant la survenue de dommages irréversibles de la rétine. Le moment opportun pour la vitrectomie chirurgicale reste difficile à déterminer et doit être évalué au cas par cas sachant que si l'on attend trop tard la récupération fonctionnelle risque d'être modeste en termes d'acuité visuelle et que si l'on opère trop tôt les risques liés à la chirurgie peuvent être supérieurs aux possibilités de récupération fonctionnelle. La décision est multifactorielle tenant compte notamment des examens d'imagerie, du retentissement fonctionnel pour le patient, de ses antécédents et de son état général, et du pronostic postopératoire.

En présence d'un trou maculaire de pleine épaisseur :

- de stade 2 de diamètre $\leq 250 \mu\text{m}$ et d'apparition récente, une vitréolyse enzymatique ou une vitrectomie à 2-3 mois peuvent être réalisées.
- de stade 2 de diamètre $> 250 \mu\text{m}$, de stade 3 ou 4, et d'apparition récente, la vitrectomie est habituellement réalisée sans attente préalable.
- de stade 4 et ancien, l'abstention thérapeutique est recommandée

Selon la nouvelle classification, le choix du traitement :

- **d'une traction vitréo-maculaire** doit se faire selon l'étendue de l'adhésion vitréo-maculaire et de la présence ou non d'une membrane épirétinienne. La vitréolyse

²² Berrod JP, Poirson A. Quelles sont les membranes épimaculaires qu'il faut opérer ? J Fr Ophtalmol 2008;31:192-199.

²³ Harry W. Flynn, Jr., Nidhi Relhan. The Charles Schepens Lecture: Management Options for Vitreomacular Traction. 2016 by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology Retina 2017;1:3-7

²⁴ SFO. Rapport sur les œdèmes maculaires. 2016. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/9782294749490.pdf>

²⁵ Perol J, Gualino V, Tadayoni R. Trous maculaires. In: Cohen SY et Gaudric A, editors. Retine: Lavoisier, 2012.

enzymatique par l'ocriplasmine peut être utile chez les patients ayant une TVM avec retentissement fonctionnel modéré (localisée, associée à une baisse visuelle modérée et sans membrane épirétinienne) ne nécessitant pas encore de traitement chirurgical.

- **d'un trou maculaire de pleine épaisseur** se fera en fonction de la jonction vitréo-rétinienne (présence ou absence de TVM) et de taille du TM.

La vitréolyse pneumatique (injection intravitréenne d'une bulle de gaz) constitue une option thérapeutique pour la prise en charge des stades les moins évolués de la TVM. Son utilisation est actuellement mentionnée dans les recommandations américaines^{14,15,16} ainsi que dans la littérature¹⁷ pour induire un détachement non chirurgical de la TVM. Néanmoins, elle n'est pas consensuelle à ce jour et n'est pas mentionnée dans les recommandations françaises¹⁸ et européennes¹⁹.

► Place de JETREA dans la stratégie thérapeutique

Dans l'étude OASIS, JETREA a été étudié dans une population de patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, sans membrane épirétinienne associée, dont la symptomatologie ne justifiait pas d'emblée une vitrectomie mais une surveillance attentive, ce qui correspond à une catégorie de patients non sévèrement atteints.

Dans cette étude, JETREA n'a été étudiée ni chez les patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, avec une membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie ne justifiait pas d'emblée une vitrectomie, ni chez les patients sévèrement atteints pour lesquels la stratégie thérapeutique actuelle préconise une vitrectomie sans attente préalable. JETREA n'a, en l'état actuel des données, pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces sous-populations.

Sur la base de l'étude OASIS, JETREA représente un traitement de 1^{ère} intention de la traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire de diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$, sans membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée le recours à une vitrectomie.

Si l'amélioration n'est pas jugée suffisante, les patients traités par JETREA peuvent se voir proposer en 2^{ème} intention, une vitrectomie.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► La traction vitréo-maculaire est une maladie évolutive de l'interface vitréo-rétinienne qui se caractérise par des symptômes visuels (métamorphopsies et/ou scotome central) et une baisse continue et progressive de la vision (ou de survenue brutale dans le cas d'un trou maculaire), mettant en jeu, à terme, le pronostic visuel.

Les répercussions de la maladie peuvent mener à des incapacités (lecture, conduite, reconnaissance d'un visage), entraînant un handicap fonctionnel, une perte d'autonomie et une dégradation marquée de la qualité de vie.

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

► Sur la base de l'étude OASIS, le rapport efficacité / effets indésirables est modeste dans la sous-population de patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou

maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, **sans membrane épirétinienne associée** et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie.

► JETREA représente un traitement de première intention de la traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, **sans membrane épirétinienne associée** et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique, médicamenteuse ou non médicamenteuse, cliniquement pertinente dans les formes non sévères de la TVM.

► Dans l'étude OASIS, JETREA n'a été étudiée ni chez les patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, **avec une membrane épirétinienne associée** et dont la symptomatologie ne justifiait pas d'emblée une vitrectomie, ni chez les **patients sévèrement atteints** pour lesquels la stratégie thérapeutique actuelle préconise une vitrectomie sans attente préalable. JETREA n'a, en l'état actuel des données, pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces sous-populations.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie, notamment la déficience visuelle résultante, mettant en jeu le pronostic visuel à court ou moyen terme et entraînant une dégradation marquée de la qualité de vie,
- le besoin médical insuffisamment couvert chez les patients moins sévères,
- la qualité de la démonstration de l'efficacité et de la tolérance,
- l'impact sur la fonction visuelle non démontrée dans l'étude OASIS,
- l'impact attendu sur l'organisation des soins en termes de diminution de la fréquence de recours ultérieur à la vitrectomie, non démontré dans l'étude OASIS et avec un nombre encore élevée de vitrectomie,

JETREA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments et sur la base de l'étude OASIS, la Commission considère que le service médical rendu par JETREA:

- est important en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, **sans membrane épirétinienne associée** et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie,
- est insuffisant en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, **avec membrane épirétinienne associée** et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie,
- reste insuffisant, en l'absence de données, en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, avec ou sans membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie nécessite d'emblée une vitrectomie.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- l'efficacité modérée de JETREA démontrée chez des patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, **sans membrane épirétinienne associée** et dont la symptomatologie ne justifiait pas d'emblée une vitrectomie, ce qui correspond à une population de patients non sévèrement atteints,
- l'efficacité uniquement démontrée sur le critère principal de jugement (résolution non chirurgicale de la traction vitréo-maculaire),

- l'absence de démonstration de l'efficacité en termes de réduction du recours à la vitrectomie (qui est un critère clinique pertinent), d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie,
 - le besoin médical insuffisamment couvert chez les patients moins sévères,
- la Commission considère que JETREA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge d'une sous-population représentée par les patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire d'un diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$, sans membrane épirétinienne associée et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie.

011.3 Population cible

La population cible de JETREA est définie comme les patients adultes atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire d'un diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$, sans membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée le recours à une vitrectomie.

Dans l'avis d'inscription de JETREA en 2013, la population cible de patients adultes atteints d'une TVM isolée ou associée à un TM $\leq 400 \mu\text{m}$ était estimée entre **18 7000 et 31 400 nouveaux cas par an**. Le nombre actuel de patients était estimé entre **79 900 et 88 700 cas**.

Selon une analyse développée initialement à partir de l'analyse PMSI approche indirecte²⁶ réalisée en 2013, il a été estimé que 86 % (moyenne pondérée : 81 % pour la borne inférieure et 89 % pour la borne supérieure) des patients ne nécessitent pas d'emblée un recours à une vitrectomie. Sur la base de ces données, la population cible de patients adultes atteints d'une TVM isolée ou associée à un TM $\leq 400 \mu\text{m}$ et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie est estimé entre **15 150 et 27 950 nouveaux cas par an**. Le nombre actuel de patients est estimé entre **64 750 et 78 950 cas**.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer avec précision la population cible de JETREA limitée aux patients sans membrane épirétinienne associée au sein des 64 750 et 78 950 patients adultes atteints d'une TVM isolée ou associée à un TM $\leq 400 \mu\text{m}$ et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée le recours à une vitrectomie.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis :

- **favorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les adultes dans le traitement de la traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, sans membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie,
- **défavorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les adultes dans le traitement de la traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, avec membrane épirétinienne associée et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie.

La Commission confirme son avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les adultes dans le traitement de la traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire $\leq 400 \mu\text{m}$, lorsque la symptomatologie nécessite d'emblée une vitrectomie.

²⁶ Schmidt. St[è]ve consultants. Ocriplasmin: analysis of French hospital database (PMSI). Statistical Report. Mars 2013

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Il est à noter que les spécialités JETREA doivent être conservées au congélateur à une température de $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$.

► Demandes de données

La Commission demande à être informée des résultats de l'étude TG-MV-017 sur le bon usage du médicament (rapport d'étude clinique disponible dans la deuxième moitié de 2017).