

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation Avis du 11 octobre 2017

Date d'examen par la Commission : 7 juin 2017

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 juin 2017 a fait l'objet d'une audition et d'observations écrites examinées le 11 octobre 2017.

Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS, EYLEA et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Motif de l'examen	Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS, EYLEA et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) suite à une saisine de la Direction de la Sécurité Sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) »

Place dans la stratégie thérapeutique	Le traitement de 1^{ère} intention de la DMLA exsudative repose sur des injections intravitréennes d'un anti-VEGF (LUCENTIS, EYLEA ou AVASTIN, dans le cadre d'une RTU pour ce dernier) qui permettent de stabiliser voire d'améliorer la vision des patients.
Recommandations	En plus des seringues pré-remplies déjà disponibles pour LUCENTIS, et préparées par les pharmacies à usage intérieur pour AVASTIN (cf. protocole de la RTU), la Commission recommande la mise à disposition rapide d'une seringue pré-remplie pour EYLEA.

01 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie maculaire d'origine multifactorielle, qui entraîne un vieillissement anormalement rapide et important de la partie centrale de la rétine, appelée macula, sur laquelle se forme l'image que l'œil regarde.

La DMLA correspond à la dégénérescence des cellules visuelles rétiniennes à l'origine de la transmission de l'information, ce qui se traduit par une perte progressive de la vision centrale. Dans les formes sévères, l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 1/20, ce qui correspond à la définition de la cécité. Bien que très invalidante, la DMLA n'entraîne pas une absence totale de vision car la vision périphérique reste conservée et permet de garder une certaine autonomie de vie.

La DMLA évolue vers deux formes tardives :

- la DMLA atrophique (ou sèche), la plus fréquente, correspondant à une atrophie de la macula avec dégénérescence progressive de l'épithélium pigmentaire et de la rétine neurosensorielle.
- la DMLA néovasculaire (exsudative ou humide) qui représente la forme la plus agressive de la maladie avec une perte de vision centrale en quelques semaines voire quelques jours. Elle est caractérisée par la prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien. L'examen clinique et angiographique permet d'identifier des néovaisseaux choroïdiens visibles, occultes ou mixtes accompagnés d'éventuels décollement séreux rétiniens (DSR), d'hémorragies sous rétiniennes, de décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP). L'évolution ultime est l'apparition d'une cicatrice fibreuse dite « disciforme ».

La néovascularisation répond à un phénomène d'angiogénèse pour lequel le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) joue un rôle important. Il a été établi que le VEGF A, sécrété par l'épithélium pigmentaire rétinien, est surexprimé chez les patients atteints de DMLA. La compréhension du rôle de l'angiogénèse dans la progression de la DMLA néovasculaire est à l'origine du développement de traitements anti-VEGF ophtalmiques, conçus pour être injectés dans le vitré.

Actuellement, le traitement de la DMLA exsudative repose sur des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF qui permettent de stabiliser et d'améliorer la vision des patients, mais ne permettent pas de guérir la maladie. Trois anti-VEGF disposent d'une AMM :

- le ranibizumab (LUCENTIS), qui a obtenu un SMR important et une ASMR II lors de son évaluation initiale par la Commission de la transparence (avis du 28 mars 2007) et qui ont été maintenus lors du renouvellement d'inscription avec réévaluation de l'ASMR (avis du 21 novembre 2012) ;
- l'aflibercept (EYLEA) qui a obtenu un SMR important et une ASMR V par rapport à LUCENTIS (avis du 3 avril 2013) ;
- le pegaptamib (MACUGEN) qui a obtenu un SMR insuffisant lors du renouvellement d'inscription (avis du 4 décembre 2013).

A ce jour, seul LUCENTIS 10 mg/ml est disponible sous forme de seringues pré-remplies. EYLEA 40 mg/ml, dispose d'un conditionnement en seringue pré-remplie mais ce conditionnement n'est pas commercialisé par le laboratoire en France, à ce jour.

Un autre anti-VEGF, le bevacizumab, utilisé dans le traitement de plusieurs cancers, a été étudié dans le traitement de la DMLA, suite aux constats d'amélioration de la vision après une administration par voie I.V. De nombreuses études ont alors été publiées avec des résultats suggérant que l'effet du bevacizumab en injection intravitréenne pourrait être bénéfique pour des patients atteints de DMLA exsudative. La dose de bevacizumab la plus fréquemment utilisée dans ces études était de 1,25 mg.

Motivées par l'économie potentielle importante que pourrait représenter un traitement de la DMLA par le bevacizumab, différentes études institutionnelles ont été menées dans plusieurs pays dès

2008 avec comme objectif principal de démontrer que le bevacizumab n'était pas inférieur au ranibizumab en termes d'efficacité sur la vision. Aujourd'hui, 6 études sont terminées et publiées (CATT, IVAN, MANTA, GEFAL, LUCAS et BRAMD).

Une recommandation temporaire d'utilisation¹ (RTU) a été établie par l'ANSM pour le bevacizumab (AVASTIN) dans la DMLA ; elle est effective depuis le 1^{er} septembre 2015. Ainsi, la spécialité AVASTIN peut être prescrite dans le traitement de la DMLA sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

Dans ce contexte, la Direction de la Sécurité Sociale, a saisi la commission de la Transparence afin qu'elle puisse « éclairer les ministres en précisant la place de EYLEA et LUCENTIS et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la DMLA néovasculaire ».

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

02 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS DE EYLEA ET LUCENTIS

02.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de LUCENTIS et EYLEA sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) à même visée thérapeutique, pouvant être proposé au même stade de la stratégie et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

Les médicaments utilisés dans la prise en charge de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sont listés dans le tableau ci-dessous :

DCI NOM Laboratoire	CPT	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ranibizumab LUCENTIS Novartis S.A.S.	Anti-VEGF	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	21/11/ 2012	Important	Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire.	Oui
aflibercept EYLEA Bayer Healthcare S.A.S.	Anti-VEGF	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	03/04/ 2013	Important	EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable.	Oui
pegaptamib* MACUGEN Pfizer	Anti-VEGF	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	04/12/ 2013	Insuffisant	Sans objet	Oui
bevacizumab AVASTIN Roche	Anti-VEGF	Traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Oui (au titre de la RTU)
vertéporfine** VISUDYNE Novartis S.A.S.	Médicaments antinéovascularisation (non-anti VEGF)	Traitement des patients adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovolaire à prédominance visible.	17/02/ 2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

CPT : classe pharmaco-thérapeutique

RI : renouvellement d'inscription

*MACUGEN (pegaptamib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent de LUCENTIS et EYLEA, dans la mesure où il n'a pas démontré, contrairement à EYLEA et LUCENTIS, qu'il permettait d'améliorer l'acuité visuelle. Aucune étude n'a comparé MACUGEN aux autres anti-VEGF, mais les données cliniques ont montré que les anti-VEGF les plus récents (ranibizumab et aflibercept) amélioreraient l'acuité visuelle alors que le pegaptanib permettait seulement de diminuer la perte d'acuité visuelle. En conséquence, la CT a considéré, dans son avis du 4 décembre 2013 que MACUGEN n'avait plus de place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la DMLA exsudative et lui a attribué un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

**VISUDYNE (vertéporfine), n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où la photothérapie dynamique (PTD) utilisant la vertéporfine (VISUDYNE) est un traitement de 2^{ème} intention en cas de contre-indication ou de non réponse aux anti-VEGF répétés et les recommandations de la HAS (juin 2012²) recommandent d'instaurer le plus précocement possible (< 10 jours) un traitement par anti-VEGF par voie intravitréenne, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial (cf. avis du 17 février 2016).

02.2 Comparateurs non médicamenteux

La photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires de la DMLA néovasculaires (exsudatives ou humides). Dans la mesure où LUCENTIS et EYLEA sont utilisés dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire (cf. recommandations de la HAS de 2012²), la photocoagulation par laser n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de ces 2 médicaments.

► Conclusion

Dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, le comparateur cliniquement pertinent de LUCENTIS (ranibizumab) et de EYLEA (aflibercept) est AVASTIN (bevacizumab), dans le cadre d'une RTU.

² Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012).

03 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DE EYLEA, LUCENTIS ET AVASTIN

03.1 LUCENTIS

Date de l'avis (motif de la demande)	28 mars 2007 (inscription)
Indication	« Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par LUCENTIS est important dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire . En l'absence de données d'efficacité et de tolérance de LUCENTIS dans la DMLA exsudative extrafovéolaire, la commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu par LUCENTIS dans ce type d'atteinte.
ASMR (libellé)	LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire .
Etudes demandées	<p>La commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de DMLA traités par LUCENTIS en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, traitements antérieurs, traitements associés...), - les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier le schéma posologique (posologie et fréquence des injections) et les modalités de suivi de l'acuité, - l'impact de ce traitement sur l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long termes et sur la qualité de vie et le handicap évité de ces patients. - l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement, - les facteurs prédictifs de réponse au traitement. <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p> <p>La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	21 novembre 2012 (renouvellement de l'inscription)
Indication	« Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste <u>important</u> dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne <u>rétrofovéolaire</u> .
ASMR (libellé)	Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu importante (<u>ASMR II</u>) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire

Date de l'avis (motif de la demande)	17 juin 2015 (Résultats définitifs de l'étude observationnelle LUEUR)
Indication	« Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) »
SMR (libellé)	Sans objet
ASMR (libellé)	Sans objet

03.2 EYLEA

Date de l'avis (motif de la demande)	3 avril 2013 (inscription)
Indication	« EYLEA est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte »
SMR (libellé)	SMR important
ASMR (libellé)	EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable.

03.3 AVASTIN

L'utilisation d'AVASTIN dans la DMLA néovasculaire est soumise à un protocole d'utilisation et de suivi qui définit les conditions pratiques de prescription, de préparation, de délivrance et d'administration du médicament (prescription et administration par des ophtalmologistes hospitaliers, modalités de préparation des seringues en conditions stériles par les pharmacies à usage intérieur, posologie, critères de prescription...) ainsi que les modalités de suivi des patients traités.

Le protocole détaille également, dans ses annexes, les éléments scientifiques qui ont fondé la décision d'élaboration de la RTU, des informations destinées aux prescripteurs et aux patients dans le cadre de la RTU, des instructions relatives à la réalisation de seringues pour injections intra-vitréennes, ainsi que des recommandations de bonnes pratiques concernant ces injections intra-vitréennes.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES DE EYLEA, LUCENTIS ET AVASTIN

04.1 LUCENTIS

Présentation	LUCENTIS 10 mg/ml , solution injectable en flacon LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en flacon avec aiguille-filtre, aiguille pour injection et seringue LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie
AMM	Date de l'AMM (procédure centralisée) dans la DMLA : 22 janvier 2007 Principales modifications de l'AMM : - 06/01/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique - 27/05/2011 : extension d'indication au traitement 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 - 04/07/2013 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception
Classification ATC	S organe sensoriel S01 médicaments ophtalmologiques S01L médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 ranibizumab

04.2 EYLEA

Présentation	EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon
AMM	AMM initiale dans la DMLA : 22/11/2012 (procédure centralisée) Principales modifications de l'AMM : - 26 /08/2013 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). - 26/08/2014 : extension d'indication chez l'adulte dans la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). - 25/02/2015 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR). - 28/10/2015 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique. Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception

Classification ATC	S	organe sensoriel
	S01	médicaments ophtalmologiques
	S01L	médicaments pour les troubles oculaires vasculaires
	S01LA	agents anti-néovascularisation oculaire
	S01LA05	aflibercept

04.3 AVASTIN

Présentation	AVASTIN 25 mg, solution à diluer pour perfusion, en flacon
RTU	RTU dans la DMLA effective depuis le 1 ^{er} septembre 2015 et pour une durée de 3 ans renouvelable notamment en fonction des données d'efficacité et de sécurité qui seront issues du suivi des patients.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception
Classification ATC	L antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 antinéoplasiques L01X autres antinéoplasiques L01XC anticorps monoclonaux L01XC07 bevacizumab

05 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

Les données d'efficacité sont présentées par spécialité : LUCENTIS, EYLEA et AVASTIN selon l'ordre défini par la saisine de la DSS. Pour chaque spécialité, un rappel des données déjà analysées par la Commission ainsi qu'une synthèse des nouvelles données disponibles seront présentés.

S'agissant d'AVASTIN, le laboratoire Roche, a estimé que « les conditions de prise en charge dérogatoire d'AVASTIN dans la DMLA ne sont pas réunies en l'absence de donnée clinique permettant d'identifier les situations thérapeutiques dans lesquelles l'utilisation d'AVASTIN serait indispensable ». Aucun élément et aucune revendication visant à définir la place d'AVASTIN dans la stratégie thérapeutique n'ont été déposés. Les principales données cliniques ayant contribué à l'obtention de la RTU seront rappelées ; elles ont déjà été prises en compte dans la recommandation de prise en charge de la RTU (recommandation du Collège de la HAS du 05/2015). Certaines ont également été analysées par la Commission dans les avis relatifs à LUCENTIS (étude CATT³ [avis du 21 novembre 2012] et résultats intermédiaires de l'étude IVAN⁴ [avis du 21 novembre 2012]).

La méta-analyse de Solomon et al.⁵ [2014] ainsi que son actualisation [2016]⁶ visant à comparer LUCENTIS et AVASTIN entre eux ne sera présentée qu'une seule fois dans le paragraphe dédié au premier médicament cité, à savoir LUCENTIS.

³ The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011;364:1897-908.

⁴ Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular Age-related macular Degeneration: one year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmol 2012;119 :1399-411

⁵ Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 29;(8):CD005139.

⁶ Solomon SD, Lindsley K, Krzystolik M et al. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. Ophthalmology. 2016 January ; 123: 70–77.

Dans la mesure où aucune méta-analyse publiée n'a comparé, à ce jour, les 3 anti-VEGF entre eux, la faisabilité d'une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau a été étudiée par le service évaluation des médicaments. Elle a été écartée en raison de la faible puissance attendue pour pouvoir être en mesure de discriminer ces 3 médicaments, en raison des schémas des études de comparaison directe, qui ont été, en très grande partie, conçus pour démontrer de la non-infériorité.

05.1 LUCENTIS dans la DMLA néovasculaire

5.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la Commission (avis du 28 mars 2007, du 21 novembre 2012 et du 17 juin 2015)

- **Etudes initiales versus placebo et versus comparateur actif (MARINA, PIER et ANCHOR)**

L'évaluation initiale de LUCENTIS dans la DMLA néovasculaire (avis du 28 mars 2007) reposait sur 3 études de III, randomisée, en double-aveugle comparatives versus des injections intravitréennes simulées (études MARINA et PIER^{7,8}) ou versus la photothérapie dynamique par vertéporfine (étude de non-infériorité ANCHOR^{9,10}).

Les études initiales ANCHOR et MARINA, ont évalué l'efficacité du ranibizumab en injections intravitréennes mensuelles. L'étude PIER a évalué un schéma de 3 injections mensuelles suivies d'injections trimestrielles. Le schéma d'administration initialement validé par l'AMM est un schéma intermédiaire entre les deux schémas posologiques utilisés dans les études et qui permet de s'adapter au cas par cas en fonction de l'évolution de l'acuité visuelle (schéma PRN¹¹) : 3 injections d'emblée à 1 mois d'intervalle puis une phase d'entretien jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle mesurée lors de trois évaluations mensuelles consécutives. Le retraitement est possible en cas de perte visuelle équivalente à 5 lettres sur l'échelle ETDRS constatée lors d'un contrôle mensuel. Dans ces études, les doses 0,3 et 0,5 mg de ranibizumab ont été évaluées mais seule la dose de 0,5 mg a été retenue dans l'AMM.

Dans l'étude MARINA, le ranibizumab aux doses de 0,3 et 0,5 mg en injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois a été comparé à des injections simulées (placebo) chez 716 patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte pure ou visible minoritaire.

Dans l'étude ANCHOR, le ranibizumab en injections intravitréennes mensuelles a été comparé à la PDT avec vertéporfine (tous les 3 mois si nécessaire pendant 21 mois) chez 423 patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible. A 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC, critère de jugement principal) a été significativement plus important avec le ranibizumab (94,3% à la dose de 0,3 mg et 96,4% à la dose de 0,5 mg) qu'avec les injections simulées (64,3%). Cette différence significative s'est maintenue jusqu'à 24 mois.

Dans l'étude PIER, le ranibizumab en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis trimestrielles pendant 21 mois a été comparé à des injections simulées (placebo). Tous les types de NVC étaient représentés parmi les patients inclus (occulte pure, à prédominance visible et visible minoritaire). A 12 mois, la perte en nombre de lettres de mesure d'acuité visuelle (critère de jugement principal) a été significativement plus faible avec le ranibizumab (entre -1,6 lettres et -0,2 lettre selon le dosage) qu'avec les injections simulées (-16,3 lettres). Les données de suivi à 24 mois ont été analysés lors du renouvellement de l'inscription de LUCENTIS et confirment le maintien de l'effet.

⁷ Regillo CD, Brown DM, Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-48.

⁸ Abraham P, Yue H and Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 315-24.

⁹ Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-44.

¹⁰ Brown DM, Michels M, Kaiser PK et al. Ranibizumab versus Verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmol* 2009; 116: 57-65.

¹¹ Pro Re Nata : schéma d'administration « à la demande »

- **Etudes ayant comparé le schéma mensuel à d'autres schémas d'administration**

Lors du renouvellement d'inscription (avis du 21 novembre 2012), deux études ayant comparé le schéma mensuel à d'autres schémas d'administration ont été décrites dont l'étude EXCITE¹² qui n'a pas réussi à démontrer la non-infériorité du ranibizumab 0,3 mg/0,5 mg en injections trimestrielles par rapport aux injections mensuelles (24 mois).

- **Etudes de suivi à long terme**

Les résultats des phases de suivi à long terme (études HORIZON¹³ et SECURE¹⁴) ont suggéré que le gain d'acuité visuel qui avait été obtenu au cours des 1ères années de traitement par ranibizumab n'était pas maintenu après 3 ou 4 ans de traitement.

- **Etude observationnelle LUEUR demandée par le CT et le CEPS**

Afin de répondre aux interrogations de la Commission de la transparence et du CEPS sur les conditions de traitement par LUCENTIS en pratique réelle et le maintien de l'efficacité et de la tolérance à long terme, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle LUEUR avec un suivi de 534 patients pendant 4 ans. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un avis spécifique de la CT (avis du 17 juin 2015).

Les conditions de mise sous traitement ont été globalement respectées avec 82% d'yeux ayant une néovascularisation rétrofovéolaire et 97,2% des yeux ayant reçu une dose conforme au RCP (0,5 mg). En revanche, la phase d'induction recommandée de 3 injections mensuelles n'est en pratique pas réalisée avec un délai moyen entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injections d'induction chez les patients naïfs de LUCENTIS de 95 jours (médiane = 35) et 31,3% des yeux naïfs ayant eu moins de 3 injections (31,3%) lors de la première année de traitement.

Les résultats à 2 ans en termes de pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres sur l'échelle ETDRS (critère principal de l'étude) ont mis en évidence des valeurs apparaissant plus faibles que dans les études cliniques avec un pourcentage d'yeux (ensemble des yeux analysés) ayant perdu moins de 15 lettres à 2 ans de 75,8%, comparé aux 82% obtenus dans l'étude PIER ayant utilisé un schéma thérapeutique proche du RCP.

- **Etudes versus bevacizumab**

L'étude de non-infériorité CATT [2011]³ a comparé le bevacizumab 1,25 mg au ranibizumab 0,5 mg en injections mensuelles ou selon un schéma PRN (dès la 1ère injection, ce qui diffère du schéma actuellement recommandé) sur la variation de la MAVC avec une borne de non-infériorité de 5 lettres. Après 12 mois de traitement, la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab, à régime équivalent (mensuel ou selon un schéma PRN) sur la variation moyenne de l'acuité visuelle a été démontrée (borne de non-infériorité a été fixée à 5 lettres ETDRS).

L'étude de non-infériorité IVAN⁴ a comparé le bevacizumab 1,25 mg au ranibizumab 0,5 mg, selon le schéma mensuel ou PRN après 3 injections mensuelles consécutives à 24 mois (borne de non-infériorité a été fixée à 3,5 lettres ETDRS). Seuls les résultats d'une analyse intermédiaire à 12 mois étaient disponibles lors de l'avis du 21 novembre 2012 ; la non-infériorité du bevacizumab (injections mensuelles + PRN) par rapport au ranibizumab (injections mensuelles + PRN) n'a pas été démontrée sur la variation de la MAVC avec une différence entre le groupe bevacizumab et le groupe ranibizumab de -1,99 lettres, IC_{95%} [-4,04 ; 0,06].

- **Autres données**

Les données de deux études (étude MONT BLANC et étude de non-infériorité DENALI¹⁵) n'ont pas démontré d'effet additionnel de l'administration de vertéporfine (PDT par Visudyne) en association

¹² Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guyme R et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmol* 2011; 118: 831-39.

¹³ Étude d'extension de 24 mois des études pivots MARINA et ANCHOR (cf. ci-dessus) et de l'étude FOCUS (étude de phase I/II ayant évalué l'association ranibizumab + vertéporfine comparativement à la vertéporfine seule)

¹⁴ Étude d'extension à la demande de l'EMA des études EXCITE (étude de non infériorité ayant comparé le schéma mensuel au schéma trimestriel) et SUSTAIN (étude non comparative d'une durée de 12 mois dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance)

¹⁵ Non publiée, données internes NOVARTIS

à LUCENTIS comparativement à l'administration de LUCENTIS en monothérapie chez des patients atteints de DMLA exsudative à NVC visible ou occulte.

5.1.2 Nouvelles données

Pour répondre à la saisine, le laboratoire a fourni les résultats de :

- 3 études ayant comparé le schéma mensuel à d'autres schémas d'administration :
 - étude HARBOR¹⁶ : étude de non-infériorité ayant comparé le ranibizumab 0,5 mg et 2,0 mg selon un schéma mensuel et un schéma PRN après 3 injections mensuelles consécutives, chez des patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire
 - études TREX- AMD¹⁷ et TREND¹⁸ comparant le schéma mensuel au schéma « treat and extend »¹⁹ (T&E) chez des patients naïfs de traitement atteints de DMLA néovasculaire (étude TRX-AMD) et dans la DMLA néovasculaire rétrofovéolaire (étude TREND)
- 2 études d'extension :
 - résultats de suivi à 5 ans de CATT²⁰ (comparaison au bevacizumab)
 - résultats de 7 à 8 ans des études ANCHOR, MARINA et HORIZON (étude SEVEN-UP²¹)
- 4 études observationnelles : étude française TWIN²² (à 12 mois), étude de cohorte européenne (EPICOHORT à 24 mois) et étude de Gillies et al²³. (à 5 ans). Le laboratoire a également redéposé les résultats de l'étude observationnelle française LUEUR mais ils ne seront pas détaillés dans la mesure où ils ont déjà fait l'objet d'un avis spécifique (avis du 17 juin 2015).
- 3 méta-analyses ayant comparé bevacizumab à ranibizumab sur le gain d'acuité visuelle :
 - Méta-analyse Cochrane de Solomon et al. [2014]⁵ et son actualisation [2016]⁶
 - Méta-analyse de Cheng et al. [2016]²⁴
 - Méta-analyse de Ba et al. [2015]²⁵ qui ne sera pas détaillée dans la mesure où elle a porté sur moins d'essais cliniques que les deux autres.

A noter également, la publication de l'étude EVEREST²⁶, randomisée, ayant comparé l'association ranibizumab + vertéporfine (hors AMM) au ranibizumab chez 61 patients ayant une DMLA avec NVC associée à une vasculopathie polypoïdale choroïdienne (forme particulière de DMLA). Les résultats ont montré que le pourcentage de patients ayant une régression complète des polypes choroïdiens à l'angiographie à la fluorescéine (critère de jugement principal) était

¹⁶ Ho AC, Busbee BG, Regillo CD et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2014 Nov;121 :2181-92

¹⁷ Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology* 2015 Dec;122 :2514-22.

¹⁸ Non publiée – données internes NOVARTIS

¹⁹ le schéma T&E a pour objectif de diminuer le nombre d'injection et de visite puisque l'intervalle entre les injections, initialement de 4 semaines, est progressivement augmenté par pallier de 2 semaines en l'absence de signe d'activité de la maladie (pas plus de 12 semaines).

²⁰ Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmol.* 2016 Aug;123:1751-61.

²¹ Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmol.* 2013 Nov;120:2292-9.

²² Souied EH, Oubraham H, Mimoun G et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the twin study. *Retina.* 2015;35:1743-9.

²³ Gillies MC, Campain A, Barthelmes D et al. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmol.* 2015;122:1837-45.

²⁴ Chen G, Li W, Tzekov R et al. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Retina* 2015; 35 :187-93

²⁵ Ba J, Peng RS, Xu D et al. Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 28 :5397-405

²⁶ Koh A, Lee WK, Chen LJ et al. EVEREST STUDY efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012; 32:1453-64.

statistiquement supérieur dans les groupes ranibizumab + vertéporfine et vertéporfine en monothérapie par rapport au groupe ranibizumab en monothérapie (77,8% versus 28,6%, $p=0,0018$ et 71,4% versus 28,6%, $p=0,0037$). Cette étude a été présentée dans l'avis du 17 février 2016 relatif au renouvellement de l'inscription de VISUDYNE.

• **Etudes ayant comparé le schéma mensuel à d'autres schémas d'administration**

Etude HARBOR

Etude HARBOR ¹⁶ (Ho AC et al., [2014])	
Objectif principal de l'étude	Montrer la <u>non-infériorité</u> du schéma PRN à la dose de 0,5 mg ou 2 mg par rapport au schéma mensuel, après 3 injections mensuelles dans les deux groupes
Méthode	Etude de phase III, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 mois
Critères d'inclusion	DMLA néovasculaire retrofovolaire chez des patients naïfs.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ranibizumab 0,5 mg en 3 IVT mensuelles suivies d'IV T mensuelles (n =275) ▪ ranibizumab 2 mg en 3 IVT mensuelles suivies d'IV T mensuelles (n = 274) ▪ ranibizumab 0,5 mg en 3 IVT mensuelles suivies d'un schéma PRN (n=275) ▪ ranibizumab 2 mg en 3 IVT mensuelles suivies d'un schéma PRN (n=273) <p>Note : la dose de 2 mg est hors-AMM.</p>
Déroulement de l'étude	Les patients ont été traités pendant 24 mois.
Critère de jugement principal	Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à 12 mois par rapport à la valeur initiale.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres
Analyse statistique	La borne de non-infériorité a été fixée à 4 lettres ETDRS pour la comparaison des schémas mensuels versus PRN (0,5 et 2 mg)

Résultats : Un total de 1 098 patients a été inclus entre 2009 et 2010. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 86,0%. A l'inclusion, les patients avaient pour 62% d'entre eux des lésions à prédominance visible et leur MAVC était comprise entre 53,5 et 54,5 lettres (ETDRS).

A 12 mois, la différence de la variation moyenne de la MAVC a été de -2,0 lettres, $IC_{97,5\%} = [-4,5 ; 0,6]$ entre les groupes ranibizumab 0,5 mg PRN et ranibizumab 0,5 mg mensuel. Elle a été de -1,6 lettres $IC_{98,4\%} = [-4,4 ; 1,1]$ dans entre les groupes ranibizumab 2 mg PRN et ranibizumab 2 mg mensuel. La non-infériorité des traitements en injections PRN par rapport aux injections mensuelles de ranibizumab 0,5 mg et 2 mg n'a pas été démontrée.

De plus, dans cette étude il n'a également pas été démontré de différence significative entre les groupes PRN 0,5 mg et PRN 2,0 mg (différence moyenne entre les groupes = -1,1 lettres, $IC_{95,1\%} = [-3,4 ; 1,3]$; NS).

Etude TREX-AMD

Etude TREX-AMD ¹⁷ (Wykoff CC et al. [2015])	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la <u>non-infériorité du schéma</u> « treat and extend » (T&E) par rapport au schéma mensuel, à la dose de 0,5 mg après 3 injections mensuelles dans les deux groupes
Méthode	Etude de phase III, randomisée, d'une durée de 12 mois
Critères d'inclusion	DMLA néovasculaire chez des patients naïfs.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ranibizumab « T&E » : 0,5 mg en 3 IVT mensuelles puis adaptation du délai entre les visites et les injections en fonction de l'activité de la maladie. (n =40) Ce délai ne pouvait pas être plus court que 4 semaines ni plus long que 12 semaines ▪ ranibizumab mensuel : 0,5 mg en 3 IVT mensuelles suivies d'IV T mensuelle (n

	=20)
Déroulement de l'étude	Les patients ont été traités pendant 12 mois. Dans le groupe « T&E », après l'injection des 3 IVT mensuelles, les visites étaient espacées progressivement par pallier de 2 semaines en l'absence de signe d'activité de la maladie c'est-à-dire en l'absence de fluide ou d'hémorragie intra- et sub-rétinienne confirmé par OCT. Inversement, en cas de récurrence d'une DMLA « humide », identifiée selon les critères précités, les injections étaient rapprochées de 2 semaines.
Critère de jugement principal	Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à 12 mois par rapport à la valeur initiale.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pourcentage de patients ayant gagné ≥ 10 ou 15 lettres ▪ pourcentage de patients ayant perdu ≥ 10 ou 15 lettres
Analyse statistique	La borne de non-infériorité a été fixée à 5 lettres ETDRS

Résultats : Un total de 60 patients a été inclus entre 2013 et 2014. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 95%. A l'inclusion, la MAVC était comprise entre 59,9 et 60,3 lettres (ETDRS).

A 12 mois, la différence de la variation moyenne de la MAVC a été de + 9,2 lettres (EDTRS) dans le groupe ranibizumab mensuel et de +10,5 lettres dans le groupe ranibizumab « T&E ». Les intervalles de confiance de ces valeurs et de leur différence ne sont pas précisés. En l'état, cette étude ne permet de conclure sur la non-infériorité du schéma « T&E » par rapport au schéma mensuel.

Etude TREND

Etude TREND (données NOVARTIS, non publiée)	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la <u>non-infériorité du schéma</u> « treat and extend » (T&E) par rapport au schéma mensuel, à la dose de 0,5 mg après 3 injections mensuelles dans les deux groupes.
Méthode	Etude de phase III, randomisée, simple aveugle d'une durée de 12 mois
Critères d'inclusion	DMLA néovasculaire rétrofovolaire
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ranibizumab « T&E » : 0,5 mg en 3 IVT mensuelles puis adaptation du délai entre les visites et les injections en fonction de l'activité de la maladie (n=323). Ce délai ne pouvait pas être plus court que 4 semaines ni plus long que 12 semaines ▪ ranibizumab mensuel : 0,5 mg en 3 IVT mensuelles suivies d'IVT mensuelle (n=327)
Déroulement de l'étude	Les patients ont été traités pendant 12 mois. Dans le groupe « T&E », après l'injection des 3 IVT mensuelles, les visites s'espacées progressivement par pallier de 2 semaines en l'absence de signe d'activité de la maladie c'est-à-dire en l'absence de fluide ou d'hémorragie intra- et sub-rétinienne confirmé par OCT. Inversement, en cas de récurrence d'une DMLA, identifiée selon les critères précités, les injections étaient rapprochées de 2 semaines.
Critère de jugement principal	Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à 12 mois par rapport à la valeur initiale.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ évolution de la MAVC au cours de l'étude ▪ pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres entre la valeur initiale et la dernière visite ▪ pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres entre la valeur initiale et la dernière visite
Analyse statistique	La borne de non-infériorité a été fixée à 5 lettres ETDRS

Résultats : Un total de 650 patients a été inclus entre 2013 et 2014. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 90%. Les principaux motifs de sortie de l'étude ont été le retrait de consentement du patient (4,8%), la survenue d'un EI (1,7%), les patients perdus de vue (1,4%) et le décès du patient (1,1%). La fréquence des sorties d'étude était comparable entre les groupes T&E et mensuel (10,2% versus 9,8% respectivement). A l'inclusion, la MAVC était comprise entre 59,9 et 60,3 lettres (ETDRS).

A 12 mois, la différence de la variation moyenne de la MAVC a été de +6,2 lettres dans le groupe T&E et de +8,1 lettres dans le groupe mensuel (différence entre les groupes = -1,9 lettres, $IC_{95\%} = [-3,83 ; 0,07]$). La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non-infériorité de 5 lettres, la non-infériorité du schéma ranibizumab T&E par rapport au schéma ranibizumab mensuel a été démontrée.

A 12 mois :

- le pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres n'a pas été différent entre les groupes (93,8% à 96,3%)
- le pourcentage de patients ayant gagné \geq 15 lettres n'a pas été différent entre les groupes (25,8% à 26,1%)
- le nombre moyen d'injections de ranibizumab reçues a été de 8,7 dans le groupe T&E et de 11,1 dans le groupe mensuel.
- le délai moyen entre 2 injections a été de 40,1 jours dans le groupe T&E et de 28,5 jours dans le groupe mensuel

- **Etudes d'extension**

Etude CATT [2016]²⁰

Il s'agit d'une phase d'extension jusqu'à 5 ans de l'étude CATT (qui a démontré la non infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab administrés de façon mensuelle ou PRN chez des patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire pendant 24 mois).

L'objectif principal était le suivi en ouvert de l'efficacité. Après 2 ans, les patients sortaient de l'étude et pouvaient recevoir tous médicaments jugés utiles par le médecin puis étaient convoqués à 5 ans pour une évaluation de l'impact à long terme du traitement initial.

A 5 ans, les données d'acuité visuelle étaient disponibles pour 647/1117 patients (71%), et 551/647 (85%) ont été traités à la sortie de l'étude CATT, parmi lesquels plus de la moitié ont reçu un traitement différent que celui reçu dans l'étude CATT, ce qui rend difficile la comparaison entre les traitements initiaux.

A 5 ans :

- la variation moyenne de la MAVC a été de -4,5 lettres dans le groupe ranibizumab et de -2,1 dans le groupe bevacizumab,
- le pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres n'a pas été différent entre les groupes (93,8% à 96,3%).

Etude SEVEN UP [2013]²¹

Il s'agit d'une phase d'extension jusqu'à 7 à 8 ans des patients ayant reçu ranibizumab pendant 2 ans dans le cadre des études MARINA et ANCHOR puis pendant 2 ans supplémentaires dans le cadre de la phase d'extension HORIZON (avis du 21 novembre 2012). A la fin de l'étude HORIZON, les patients pouvaient être traités par tous médicaments jugés utiles par le médecin.

Au total, 357 patients ont été inclus et après un suivi moyen de 7,3 ans :

- 36,9% des patients ont eu une MAVC \geq 20/70 ;
- la variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion dans les études initiales MARINA et ANCHOR a été de -8,6 lettres.

- **Etudes observationnelles**

Etude observationnelle française TWIN [2015]²²

Etude rétrospective, réalisée chez 906 patients ayant une DMLA exsudative rétrofovéolaire uni- ou bilatérale et traités uniquement par LUCENTIS entre janvier 2010 et novembre 2011 dans 21 centres en France. A 12 mois, la variation de la MAVC par rapport à l'instauration du traitement a été de +4,3 lettres ($IC_{95\%} [3,2 ; 5,3]$) sur l'échelle ETDRS (critère principal de jugement).

Etude de cohorte observationnelle européenne EPICOHORT (non publiée)

Etude réalisée à la demande de l'EMA dans le cadre du plan de gestion des risques de LUCENTIS afin d'évaluer la sécurité d'emploi du produit dans les conditions d'utilisation de l'AMM et de décrire les caractéristiques des patients et de leur prise en charge thérapeutique. Un total de 770 patients a été inclus entre 2008 et 2011 et 35,8% des patients ont rapporté avoir reçu un traitement antérieur pour la prise en charge de la DMLA. Il s'agissait du ranibizumab pour 33,2% des patients, d'une photothérapie pour 1,2% et de bévacizumab pour 0,9%.

La MAVC moyenne à l'inclusion était de 52,8 lettres. Au cours du suivi de 2 ans, le nombre moyen d'injections reçues a été de 6,2±4,3 pour le premier œil traité et de 4,9±3,5 pour le second œil (chez les patients traités de façon bilatérale). La variation moyenne de la MAVC par rapport à l'instauration du traitement a été de +1,5 lettres à 12 mois et de -1,3 lettres à 24 mois.

Etude observationnelle de Gillies et al.²³ [2015]

Etude réalisée en Australie, Nouvelle-Zélande et Suisse à partir des données d'un registre « *Fight Retinal Blindness* ». Un total de 1 043 patients (1 212 yeux) naïfs de traitement et ayant débuté un traitement intraoculaire par anti-VEGF depuis au moins 5 ans pour la prise en charge d'une DMLA néovasculaire a été inclus.

La MAVC moyenne à l'instauration du traitement était de 55,1 lettres et la majorité des yeux a été pris en charge avec un seul type d'anti-VEGF. Il s'agissait du ranibizumab pour 648 yeux (53,5%) et du bevacizumab pour 69 yeux (5,7%). Les patients ont été suivis, en moyenne, pendant 53,5 mois. Lors de la dernière visite de suivi, l'acuité visuelle moyenne avait diminué de 2,7 lettres pour les 131 yeux encore suivis.

L'ensemble des données observationnelles et de suivi confirme que LUCENTIS permet de stabiliser l'acuité visuelle de patients ayant une DMLA néovasculaire, avec des variations moyennes d'acuité visuelle allant de - 1,3 lettres à + 4,3 lettres, selon l'étude et le délai considérés. La diminution de l'acuité visuelle au cours du temps, au-delà de 12 mois, a déjà été observée dans l'étude d'extension HORIZON (voir avis du 21/11/2012) et dans l'étude observationnelle LUEUR (voir avis du 17/06/2015).

• Etude de comparaison des anti-VEGF

Meta-analyse Cochrane de SOLOMON [2014]⁵ et son actualisation [2016]⁶

Les objectifs de cette revue systématique avec méta analyse étaient de comparer :

- les effets oculaires et systémiques ainsi que la qualité de vie après un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab et bevacizumab) dans le cadre d'un traitement de la DMLA néovasculaire.
- les effets des différents anti-VEGF entre eux, lorsqu'ils étaient administrés à des dosages et rythmes posologiques comparables.

Cette méta-analyse a porté sur des études comparatives randomisées ayant inclus des patients ayant une DMLA néovasculaire et suivis pendant au moins 1 an. Ont été exclues les études relatives à aflibercept ainsi que les études ayant associé les anti-VEGF entre eux ou avec d'autres molécules. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients gagnant ≥ 15 lettres (ETDRS) à 1 an. Douze études (5 496 patients) ont été incluses dans la revue, on distingue :

- 6 études de non-infériorité (borne de non-infériorité de 3,5, 5 et 7 lettres) ayant comparé des administrations intravitréennes de bevacizumab 1,25 mg et de ranibizumab 0,5 mg chez 2 803 patients : études Subramanian²⁷, Biswas²⁸, CATT³, IVAN²⁹, GEFAL³⁰ et MANTA³¹

²⁷ Subramanian ML, Abedi G, Ness S et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye* 2010;24 :1708–15.

²⁸ Biswas P, Sengupta S, Choudhary R et al. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian Journal of Ophthalmology* 2011;59 :191–6.

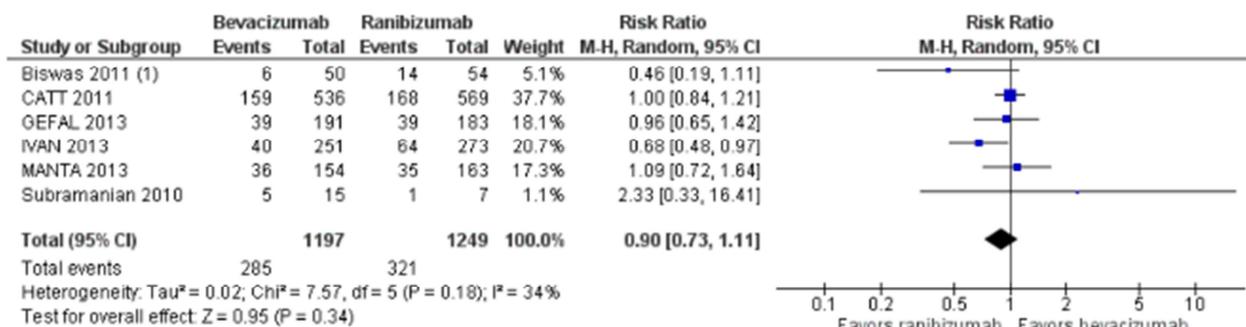
²⁹ Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al. On behalf of the IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1258–67.

- 6 études n'ayant pas comparé le bevacizumab au ranibizumab mais au pegaptanib.

Dans le présent document, ne seront retenus que les résultats de la comparaison entre le bevacizumab et le ranibizumab dans la mesure où le pegaptanib n'est pas un comparateur cliniquement pertinent d'EYLEA et de LUCENTIS.

A 1 an, le pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres (critère de jugement principal) n'a pas été statistiquement différent entre les groupes bevacizumab et ranibizumab (RR=0,90 ; IC_{95%} = [0,73 à 1,11], I²=34%).

Figure 1 : comparaison du ranibizumab et du bevacizumab sur le pourcentage de patients gagnant ≥ 15 lettres à 1 an (critère de jugement principal)



Footnotes

(1) follow-up was 18 months

À 2 ans, les résultats étaient disponibles pour 1030/1208 (85%) patients de l'étude CATT [2011] et 517/628 (82%) de l'étude IVAN [2013] et étaient cohérents avec ceux observés à 1 an (RR=0,84; IC_{95%} = [0,64 à 1,11]).

Aucune différence sur la qualité de vie n'a été identifiée.

Au total et d'après les auteurs, les résultats analysés après un an de traitement pour les 6 études de non-infériorité ayant comparé le bevacizumab au ranibizumab, ou après deux ans de traitement pour deux des études (CATT [2011] et IVAN [2013]), n'ont pas permis de mettre en évidence de différence entre les deux groupes de traitement bevacizumab et ranibizumab. Ces conclusions ont été confirmées dans une actualisation publiée en 2016⁶.

Méta-analyse de Chen et al. [2016]²⁴

Cette méta-analyse a porté sur des études comparatives randomisées ayant inclus des patients âgés de plus de 50 ans ayant une DMLA néovasculaire traités par ranibizumab ou bevacizumab. Au total, 6 études cliniques ont été incluses, il s'agit des mêmes études que celles citées dans la méta-analyse de Solomon et al. présentée ci-dessus.

A 1 an et 2 ans, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur à l'inclusion (critère de jugement principal) n'a pas été statistiquement différente entre les groupes bevacizumab et ranibizumab (RR= -0,40 ; IC_{95%} = [-1,48 à 0,69] et RR= -1,16 ; IC_{95%} = [-2,82 à 0,51] ; NS).

³⁰ Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: Results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmol* 2013;120:2300–9.

³¹ Krebs I, Schmetterer L, Boltz A et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97:266–71

05.2 EYLEA dans la DMLA néovasculaire

5.2.1 Rappel des données initiales déjà évaluées par la Commission (avis du 3 avril 2013)

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

Les protocoles de ces 2 études étaient similaires. Les patients ont été randomisés pour recevoir :

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

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

- étude VIEW 1 : 95,1% avec le ranibizumab versus 94% avec l'aflibercept soit une différence de -0,7% (IC_{95%} [-4,5 ; 3,1]) ;
- étude VIEW 2 : 94,4% avec le ranibizumab versus 95,6% avec l'aflibercept soit une différence de -1,13% (IC_{95%} [-4,81 ; 2,55]).

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

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

5.2.2 Nouvelles données

Pour répondre à la saisine, le laboratoire a fourni les résultats de :

- 4 études observationnelles :
 - o étude française RAINBOW (données BAYER),
 - o étude anglaise Talks et al. [2016]³²
 - o étude Barthelmes et al. [2017]³³ ayant étudié un nouveau schéma d'administration de l'aflibercept
 - o étude Barthelmes et al. [2017]³⁴ ayant comparé le switch entre le ranibizumab et l'aflibercept,
- 1 étude d'extension de l'étude VIEW 1 (données BAYER).

N'ont pas été retenues les études suivantes :

- J-PMS, étude observationnelle japonaise car la transposabilité de ces données n'est pas assurée,
- PERSEUS, étude observationnelle allemande dans la mesure où les résultats intermédiaires ne sont disponibles que sous forme de résumé ;

³² Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F et col. First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 2016;123 :337-43.

³³ Barthelmes D, Nguyen V, Daien V et col. Two years outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2017;31.

³⁴ Barthelmes D, Campain A, Nguyen P et col. Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016;100 :1640-1645.

- études de Kim et al. [2016]³⁵ et Chong [2016]³⁶ : méta-analyse ou résumé de données observationnelles du ranibizumab, en raison du niveau de preuve considéré comme insuffisant au regard des autres données disponibles ;
- étude descriptive observationnelle de Gillies et al.³⁷ [2016] ayant comparé le ranibizumab à l'aflibercept à partir des données de registre, en raison du niveau de preuve considéré comme insuffisant au regard des autres données disponibles.

- **Etudes observationnelles**

Etude RAINBOW

L'étude RAINBOW est une étude observationnelle française ayant évalué l'évolution de l'acuité visuelle après 1 an de traitement chez des patients présentant une DMLA, naïfs de tout traitement et débutant un traitement anti-VEGF par EYLEA entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 avril 2015.

Un total de 593 patients a été inclus dans l'étude par 55 centres français. La population d'analyse de l'efficacité a été de 502 patients après exclusion de 84 patients ne disposant pas d'une mesure de l'acuité visuelle avant la 1^{ère} injection et/ou d'une mesure postérieure à cette 1^{ère} injection.

L'âge moyen à l'inclusion était de 79,7 ans et 61,1% étaient des femmes. Une tomographie en cohérence optique (OCT) a été réalisée chez 483 patients (96,2%) et a mis en évidence la présence de fluide sous-rétinien chez 385 (81,2%) patients, de fluide intra-rétinien chez 296 (62,4%) patients, de fluide sous l'épithélium pigmentaire chez 237 (50,0%) patients. L'OCT a révélé la présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire chez 305/502 (64,3%) des patients, d'une prolifération angiomateuse rétinienne chez 58 (12,2%) patients et d'une vasculopathie choroïdienne polypoïdale chez 30 (6,3%) patients.

L'acuité visuelle moyenne des 502 patients de la population d'efficacité était de 56,7 ± 18,2 lettres (médiane 60,0 lettres).

La phase d'induction recommandée de 3 injections mensuelles a été réalisée chez 386/502 patients (76,9%) qui les ont reçues dans un délai de 46 à 90 jours. Sur un total de 3718 réinjections réalisées, 2306 (62,1%) ont été réalisées dans le respect du calendrier d'injection recommandé dans le RCP, 1407 (37,9%) étaient motivées par la suspicion d'une activité néovasculaire.

Entre l'inclusion et le 12^{ème} mois, le traitement par aflibercept a été poursuivi chez 434 patients (86,5%) et chez 68 patients (13,5%) il a été remplacé par un autre traitement. Il s'agissait le plus souvent (56/68) d'un remplacement par un autre anti-VEGF (ranibizumab chez 54 patients, bevacizumab chez 1 patient, le traitement n'a pas été précisé chez 1 patient), motivé par une efficacité jugée insuffisante dans 45 cas sur 56 (80,4%). Chez 21 de ces 56 patients, le traitement par aflibercept a été repris au cours du suivi. Sur la période considérée, les patients ont reçu en moyenne 6,0 ± 2,1 injections intravitréennes d'anti-VEGF (médiane 6,0).

Seules les données d'une analyse intermédiaire réalisée le 25 septembre 2016 sont disponibles (suivi moyen de 19,0 mois). A cette date, 353 patients disposaient d'une évaluation de l'acuité visuelle au 12^{ème} mois. Chez ces patients, à 12 mois et par rapport à l'inclusion :

- la variation moyenne de la MAVC a été de +5,5 ± 15,0 lettres (valeur à l'inclusion : 57,7 ± 17,8 lettres) ;
- le pourcentage de patients ayant eu un gain d'au moins 15 lettres a été de 25,2% (89/353) ;
- le pourcentage de patients ayant eu une perte d'au moins 15 lettres a été de 4,8% (17/353).

Ces données observationnelles confirment qu'EYLEA permet de stabiliser l'acuité visuelle de patients ayant une DMLA néovasculaire.

Etude Talks et al.³² [2016]

Etude observationnelle rétrospective réalisée au Royaume-Uni à partir de la base de données de 16 établissements hospitaliers. Un total de 1 682 patients (1 840 yeux), naïfs de traitement et

³⁵ Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36:1418-31

³⁶ Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye* 2016; 270-286.

³⁷ Gillies MC, Nguyen V, Daien V et col. Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmol* 2016;123 :2545-2553.

ayant débuté un traitement par aflibercept entre mars 2013 et avril 2014 selon le schéma de l'AMM entre novembre 2012 et janvier 2014 a été inclus.

Au cours de la 1^{ère} année de traitement, les 1 840 yeux étudiés ont reçu en médiane 8 injections (moyenne 7). La MAVC moyenne à l'inclusion était de 53,7± 0,4 lettres (logMar). A 12 mois, la variation moyenne de la MAVC par rapport à l'instauration du traitement a été de +5,1 lettres (IC_{95%} non précisé).

Etude Barthelmes et al.³³ [2017]

Etude observationnelle rétrospective réalisée en Australie, Nouvelle-Zélande et Suisse à partir des données d'un registre « *Fight Retinal Blindness* ». Un total de 123 patients (136 yeux) naïfs de traitement et ayant débuté un traitement intraoculaire par aflibercept selon le schéma « treat and extend » (hors AMM) entre novembre 2012 et janvier 2014 pour la prise en charge d'une DMLA néovasculaire a été inclus.

La MAVC moyenne à l'inclusion était de 61,4 lettres (échelle non précisée). A 24 mois, la variation moyenne de la MAVC par rapport à l'instauration du traitement a été de +6 lettres IC_{95%} = [3,3 ; 8,5] (critère de jugement principal).

Etude Barthelmes et al.³⁴ [2017]

Etude observationnelle rétrospective réalisée en Australie, Nouvelle-Zélande et Suisse à partir des données d'un registre « *Fight Retinal Blindness* afin d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle chez des patients ayant été traités par ranibizumab pendant au moins 12 mois et dont le traitement est remplacé par l'aflibercept pendant 12 mois. Un total de 384 yeux (nombre de patients non précisés) ayant été traité par ranibizumab en moyenne 39,8 mois ont été inclus. La MAVC moyenne au moment du changement de traitement de ranibizumab vers aflibercept était de 63,4 lettres (logMar). A 12 mois, la MAVC a été de 63,3±16,7 lettres.

- **Etude d'extension de l'étude VIEW 1**

Il s'agit d'une phase d'extension de 45 mois de l'étude pivot VIEW 1 (d'une durée de 96 semaines) dont l'objectif principal était le suivi, en ouvert, de la tolérance à long terme. L'évaluation de l'efficacité en termes de variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à une distance de 4 mètres était un critère de jugement secondaire.

Au cours de cette phase d'extension, les patients étaient traités par aflibercept à des intervalles variables compris entre 4 et 12 semaines. Un amendement au protocole a réduit, en cours d'étude et pour les seuls centres investigateurs situés aux Etats-Unis, le délai maximal entre deux injections à 8 semaines. Au total, 323 patients ont été inclus et 320 ont reçu au moins une dose du traitement pour l'œil étudié.

La majorité des patients (307/323, 95%) n'a pas terminé l'étude en raison de l'arrêt prématuré suite à l'obtention de l'AMM (169/323 patients, 52%) et le retrait du consentement (79/323 patients, 24%).

A l'inclusion dans l'étude initiale VIEW-1, l'acuité visuelle des patients était de 55,6 lettres (12,7), elle s'était améliorée de 9,8 lettres en moyenne (ET : 14,1) à la semaine 96. A la fin de l'étude d'extension (soit après environ 212 semaines de traitement), l'amélioration de l'acuité visuelle a été de 7,1 lettres (ET : 16,6).

La variation moyenne de la MAVC à la fin de l'étude d'extension (échelle ETDRS) par rapport à la valeur à l'entrée dans l'étude VIEW 1 (55,6 lettres) a été de - 2,7 lettres (soit un total de traitement par aflibercept de 4 ans) ;

Par conséquent, bien que la méthodologie de cette étude ne soit pas optimale (étude de suivi ouverte, sans groupe placebo, arrêt prématuré), les résultats suggèrent une diminution du gain visuel des 1^{ères} années après 4 ans de traitement.

05.3 AVASTIN dans la DMLA neovasculaire

Le laboratoire Roche, qui commercialise la spécialité AVASTIN, a estimé que « les conditions de prise en charge dérogatoire d'AVASTIN dans la DMLA ne sont pas réunies en l'absence de donnée clinique permettant d'identifier les situations thérapeutiques dans lesquelles l'utilisation d'AVASTIN serait indispensable ». Aucun élément visant à définir la place d'AVASTIN dans la

stratégie thérapeutique n'a été déposée ; le laboratoire a joint à son courrier une liste de 11 références bibliographiques.

N'ont pas été retenues trois analyses rétrospectives^{38, 39, 40} en raison du niveau de preuve considéré comme insuffisant au regard des autres données disponibles.

5.3.1 Données ayant contribué à l'obtention de la RTU

AVASTIN n'a jamais été évalué par la Commission de la transparence dans la mesure où ce médicament ne dispose pas d'une AMM dans la DMLA.

L'ensemble des données de la littérature a été analysé par l'ANSM en 2015 et a conduit à l'obtention d'une RTU considérant que le bénéfice/risque d'AVASTIN dans la DMLA était « présumé favorable ».

Les données scientifiques ayant soutenues la RTU sont principalement les résultats de 5 études cliniques académiques, randomisées, dont une en simple aveugle (CATT³) et 4 en double aveugle (IVAN⁴, GEFAL³⁰, MANTA³¹, LUCAS^{41, 42}), publiées entre 2011 et 2014, et ayant comparé l'efficacité et la sécurité des injections intravitréennes d'AVASTIN 1,25 mg à des IVT de LUCENTIS 0,5 mg.

Le traitement était administré par injections IVT, et selon les études, à périodicité fixe (mensuelle) et/ou variable (dites « à la demande »), sur la base de critères définis dans le protocole. L'étude LUCAS a utilisé un rythme de traitement différent dit « Treat and Extend ». Deux méta-analyses (Solomon⁵ [2014] et Moja⁴³ [2014]) ont également contribué à l'obtention de la RTU.

Les résultats de ces études sont décrits ci-dessous ; la méta-analyse de Moja [2014], qui avait comme objectif principal la tolérance, sera décrite dans le chapitre dédié du présent document.

Etude de non-infériorité CATT³ [2011] (USA) : déjà analysée par la Commission (avis LUCENTIS du 21 novembre 2012 et déjà présentée dans le présent avis en page 13).

Après 12 mois de traitement, la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab, à régime équivalent (mensuel ou selon un schéma PRN dès la 1ère injection) sur la variation moyenne de l'acuité visuelle a été démontrée avec une différence de :

- -0,5 lettres pour le schéma mensuel (IC_{99,2%} [-3,9 ; +2,9]) (borne de non-infériorité a été fixée à 5 lettres ETDRS)
- -0,8 lettres pour le schéma PRN (IC_{99,2%} [-4,1 ; +2,4])

Il est précisé que l'analyse d'efficacité a été réalisée sur la population ITT (intention de traiter), et non sur la population PP (per protocole) qui est la plus pertinente pour évaluer une non-infériorité.

Etude de non-infériorité IVAN⁴ [2012] (Royaume Uni) : dont les résultats intermédiaires à 12 mois ont déjà été analysés par la Commission (avis LUCENTIS du 21 novembre 2012).

A 24 mois, la non-infériorité du bevacizumab (3 injections mensuelles + PRN) par rapport au ranibizumab (3 injections mensuelles + PRN) n'a pas été démontrée sur la variation moyenne de l'acuité visuelle avec une différence entre les groupes de -1,37 lettres (IC_{95%} [-3,75 ; +1,01]). La borne de non-infériorité a été fixée à 3,5 lettres ETDRS.

³⁸ Park DH, Sun HJ et Lee SJ. A comparison of responses to intravitreal bevacizumab, ranibizumab, or aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration. *International Ophthalmol* 2016 Nov 8 : 1–10 (volume non disponible)

³⁹ Chiam PJ, Ho VW, Hickley NM et al. 6-weekly bevacizumab versus 4-weekly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a 2-year outcome. *Int J Ophthalmol*. 2016 Apr 18 (volume non disponible)

⁴⁰ Arevalo JF, Lasave A, Wu L et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-Year Results of The Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Retina* 2016; 36: 859-67.

⁴¹ Berg K, Pedersen TR, Sandvik L et al. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol. *Ophthalmol* 2015;122:146-152

⁴² Berg K, Hadzalic Z, Gjertsen I et al. Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. *Ophthalmol*. 2016 Jan;123 :51-59

⁴³ Moja L et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2014.

Etude de non-infériorité GEFAL³⁰ [2013] (France)

GEFAL est une étude clinique française réalisée entre mars 2009 et juillet 2012 par les Hospices civils de Lyon. L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab sur la variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à 12 mois par rapport à la valeur initiale. Le traitement, après 3 premières injections IVT mensuelles, était poursuivi avec des injections à périodicité variable (PRN), en fonction de critères de retraitement définis dans le protocole. Un total de 404 patients a été inclus ; la MAVC moyenne à l'inclusion était de 54,6 lettres dans le groupe bevacizumab et 55, 8 lettres dans le groupe ranibizumab. Les patients étaient en moyenne âgés de 80 ans.

Après 12 mois de traitement, la non-infériorité du bevacizumab (3 injections mensuelles + PRN) par rapport au ranibizumab (3 injections mensuelles + PRN), sur la variation moyenne de l'acuité visuelle a été démontré avec une différence de :

- +1,89 lettres (IC_{95%} [-1,16 ; 4,93]) dans la population per protocole (n=374 ; analyse principale) (borne de non-infériorité fixée à 5 lettres ETDRS)
- +2,36 lettres (IC_{95%} [-0,72 ; 5,44]) dans la population en ITT (n=404)

L'évolution des critères secondaires visuels était similaire dans les deux groupes, bevacizumab et ranibizumab, 91,1% et 90,2% des patients respectivement ont eu une stabilisation de la vision (perte < 15 lettres) ; 20,4% et 21,3% respectivement ont amélioré leur vision de ≥15 lettres avec un nombre d'injections similaire (6,8 et 6,5).

Etude de non-infériorité MANTA³¹ [2013] (Autriche)

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab sur la variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à 12 mois par rapport à la valeur initiale.

Le traitement, après 3 premières injections IVT mensuelles, était poursuivi avec des injections à périodicité variable (PRN), en fonction de critères de retraitement définis dans le protocole. Un total de 321 patients a été randomisé ; la MAVC était de 57 lettres dans le groupe bevacizumab et 56,4 lettres dans le groupe ranibizumab. Les patients étaient en moyenne âgés de 76,7 et 77,6 ans.

Après 12 mois de traitement, le gain d'acuité visuelle moyen était de 4,9 lettres pour le bevacizumab et de 4,1 lettres pour le ranibizumab, soit une différence de +0,8 lettres. La borne de non-infériorité avait été fixée à 7 lettres ETDRS en valeur absolue, ce qui n'est pas acceptable dans la mesure où cette valeur est supérieure au seuil de pertinence clinique accepté dans les études de supériorité pour ce critère de jugement. De plus, en l'absence de calcul de l'intervalle de confiance de cette différence aucune conclusion ne peut donc être tirée de ces résultats.

Etude de non-infériorité LUCAS^{41,42} [2015 et 2016] (Norvège)

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab sur la variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à 12 mois par rapport à la valeur initiale.

Le traitement était administré par injections IVT selon un schéma dit « treat-and-extend », c'est-à-dire que le traitement était débuté par des injections mensuelles jusqu'à absence de signes d'activité de la maladie (définis dans le protocole), puis l'intervalle entre deux injections était modulé (extension progressive de l'intervalle de 4 semaines à 12 semaines maximum), par palier de 2 semaines à partir de la stabilisation de la maladie, avec en cas de récurrence, une réduction par palier de 2 semaines. Ce schéma est donc différent des schémas dits « à la demande » utilisés dans les autres études.

Un total de 441 patients a été randomisé ; la MAVC moyenne à l'inclusion était de 60 lettres dans le groupe bevacizumab et 62 lettres dans le groupe ranibizumab. Les patients étaient âgés de 78 ans en moyenne.

Après 12 mois de traitement, la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab, sur la variation moyenne de l'acuité visuelle a été démontrée avec une différence de :

- -0,3 lettres (IC_{95%} [-2,4 ; 2,9]) dans la population per protocole (n=371 ; analyse principale), (borne de non-infériorité a été fixée à 5 lettres ETDRS)
- -0,2 lettres (IC_{95%} [-2,2 ; 2,5]) dans la population ITT (n=441)

La proportion de patients ayant amélioré leur vision de ≥ 15 lettres a été de 25,5% versus 26,7% avec un nombre d'injections plus limité pour le ranibizumab : 8,9 versus 8,0. A 24 mois, les résultats de suivi sont concordants avec les résultats obtenus à 12 mois.

Méta-analyse de SOLOMON et al. [2014]⁵ et [2016]⁶ : les résultats sont décrits dans le présent document dans la partie relative à LUCENTIS. Les résultats analysés après un an de traitement pour les 6 études de non-infériorité comparant le bevacizumab au ranibizumab, ou après deux ans de traitement pour deux des études (CATT [2011] et IVAN [2013]), n'ont pas permis de mettre en évidence de différences d'efficacité entre le bevacizumab et le ranibizumab sur le pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres après 1 an de traitement (critère de jugement principal).

5.3.2 Autres données

Etude de non-infériorité BRAMD⁴⁴ [2016] (Hollande)

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab, selon un schéma mensuel, sur la variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à 12 mois par rapport à la valeur initiale.

Un total de 332 patients a été randomisé ; la MAVC moyenne à l'inclusion était de 60 lettres dans les deux groupes.

Après 12 mois de traitement, la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab, sur la variation moyenne de l'acuité visuelle a été démontrée avec une différence de -1,3 lettres ; IC_{95%} [-3,72 ; non précisé] (borne de non-infériorité fixée à 4 lettres ETDRS).

Il est précisé que l'analyse d'efficacité a été réalisée sur la population ITT et non sur la population per protocole qui est la plus pertinente pour évaluer une non-infériorité.

L'évolution des critères secondaires visuels, dans les groupes bevacizumab et ranibizumab, a été de :

- 65% et 76% des patients respectivement ont eu une stabilisation de la vision (perte < 15 lettres) ;
- 24% et 19% respectivement ont amélioré leur vision de ≥ 15 lettres

Méta-analyse de Cheng et al. [2016]²⁴

Les résultats sont décrits dans le présent document dans la partie relative à LUCENTIS. Cette méta-analyse a inclus 6 études cliniques (les mêmes que celles retenues dans la méta-analyse de Solomon et al.) a montré l'absence de différence à 1 an et 2 ans sur la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur à l'inclusion (critère de jugement principal) entre les groupes bevacizumab et ranibizumab.

⁴⁴ Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM et al. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. PLoS One. 2016 May 20;11

06 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

06.1 Données issues des nouvelles études cliniques

6.1.1 LUCENTIS

Etudes observationnelles

Au cours de l'étude EPICOHORT, 103/770 patients (13,6%) ont présenté un EIG (dont 12 [1,6%] un EIG oculaire du premier œil traité et 2 [1,5%] un EIG oculaire du second œil traité). Les seuls EIG oculaires rapportés chez plus d'1 patient dans le premier œil traité étaient les hémorragies de la rétine (4 patients) et les déchirures de l'épithélium pigmentaire de la rétine (2 patients). Un total de 21 patients (2,8%) a arrêté le traitement suite à un EI (dont 4 [0,5%] suite à un EI oculaire, tous du premier œil traité).

Concernant les EI oculaires ayant conduit à l'arrêt du traitement, il s'agissait de 3 cas de déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine et d'1 cas d'hémorragie du vitré. De plus, 23 patients (3,0%) sont décédés au cours des 2 ans de suivi. Aucun de ces décès n'a été jugé relié au traitement, à l'exception d'un cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) d'évolution fatale survenu chez un patient de 75 ans ayant des antécédents d'hypertension et d'ischémie myocardique.

Les autres études observationnelles^{22,23} n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance ; le taux d'endophtalmie a été de 13/24547 injections (0,05%) dans l'étude de Gillies et al.

Etude HARBOR [2015] (étude de non-infériorité du schéma ranibizumab 0,5 et 2 mg PRN versus le schéma mensuel)

Les EI oculaires ont eu des fréquences comparables dans les différents groupes de traitements (ranibizumab 0,5 mg ou 2,0 mg administré selon un schéma mensuel ou PRN) et des augmentations de la pression intraoculaire ont été rapportées chez plus de 5% des patients (entre 3,6% et 5,8% selon les groupes).

Les EIG oculaires ont concerné moins de 4% des patients quel que soit le groupe de traitement. A noter que 5 cas d'endophtalmies ont été observés au cours du suivi de cette étude.

Etude TREX – AMD [2015] (étude de non-infériorité du schéma « treat and extent » versus le schéma mensuel)

Les données de tolérance sont limitées dans cette étude qui a inclus 60 patients : 15% et 25% des patients des groupes ranibizumab mensuel et T&E ont eu un EI oculaire. Seuls 2 EIG oculaires ont été rapportés (1 cas de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien et 1 cas de détérioration de l'atrophie maculaire centrale).

Méta-analyse de Solomon et al. [2014] (comparaison de l'efficacité de bevacizumab versus ranibizumab)

S'agissant de la tolérance à 1 an (critère secondaire), les EIG oculaires les plus rapportés ont été les inflammations oculaires et les pressions intraoculaires élevées. Le taux d'endophtalmie a été inférieur à 1% dans les deux groupes confondus, ce qui rend la comparaison difficile entre les groupes ranibizumab et bevacizumab. Concernant les EIG systémiques, aucun n'a été rapporté dans l'étude de Subramanian et ces EIG n'étaient pas évalués dans l'étude de Biswas. Dans les autres études, une augmentation des EIG systémiques a été observée dans le groupe bevacizumab (183 événements soit 13,9% dans le groupe ranibizumab versus 227 événements soit 17,7% dans le groupe bevacizumab ; RR=1,27 ; IC_{95%} = [1,06 ; 1,52]).

S'agissant de la tolérance à 2 ans, on observe moins de 1% de cas d'endophtalmie, décollement de la rétine, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, uvéite ou cataracte d'origine traumatique. Ce faible taux rend la comparaison difficile entre les 2 groupes.

Concernant les EIG systémiques, une augmentation significative dans le groupe bevacizumab a été rapportée avec le bevacizumab (314 événements soit 36% pour le bevacizumab versus 271 événements soit 30% pour le ranibizumab; RR =1,20 ; IC_{95%} = [1,05 ;1,37]).

Aucune différence significative n'a été observée entre le bevacizumab et le ranibizumab sur le % de décès (51 événements soit 6% pour bevacizumab versus 47 événements soit 5% pour le ranibizumab ; RR=1,12 ; IC_{95%} [0,76-1,65]).

Méta-analyse de Cheng et al. [2016] comparaison de l'efficacité de bevacizumab versus ranibizumab)

S'agissant de la tolérance à 1 an (critère secondaire), aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée sur le taux de décès et d'événements thromboemboliques artériels ou veineux (RR=1,28 IC_{95%} = [0,72 ; 2,30] ; RR= 0,94 IC_{95%} = [0,52 ; 1,69] et RR=3,06 IC_{95%} = [0,83 ; 11,25] respectivement. Les auteurs soulignent une différence statistiquement significative sur le nombre d'événements indésirables sévères qui devraient faire l'objet d'autres études (RR=1,24 IC_{95%} = [1,04 ; 1,48]).

6.1.2 EYLEA

Etude observationnelle française RAINBOW

Après un suivi moyen de 19,0 mois, 118/586 patients (20,1%) ont eu au moins un EI. Chez 11 patients, les EI ont été jugés potentiellement lié à EYLEA, aucun de ces EI n'a entraîné d'arrêt du traitement. Un total de 23/586 patients (3,9%) a eu un EIG, avec notamment 5 cas d'arrêts cardiaques, 3 cas d'AVC et 3 cas de pneumonies.

Etude de Souied et al.⁴⁵ [2016]

Etude ayant étudié la fréquence de survenue d'une endophtalmie chez les patients traités par ranibizumab ou par aflibercept dans le cadre d'une DMLA entre novembre 2011 et août 2013, d'après des données américaines de remboursement. Ces événements ont été recherchés pendant les 30 jours suivant chaque injection de l'un des médicaments considérés.

Un total de 432 794 demandes de remboursement pour des injections de ranibizumab (n=253 647, 54 551 patients) ou d'aflibercept (n=179 147, 39 389 patients) ont été identifiées. Chez ces patients une endophtalmie a été plus fréquemment observée après les injections d'aflibercept (1,06 pour 1 000 injections, IC_{95%} = [0,91 ; 1,21]) qu'après les injections de ranibizumab (0,64 pour 1 000 injections, IC_{95%} = [0,54 ; 0,74]). La portée de ces résultats est limitée du fait de la méthodologie de l'étude.

6.1.3 AVASTIN

Etudes de non-infériorité GEFAL, LUCAS, MANTA, CATT et IVAN

Parmi les études randomisées publiées, les études sur 1 an (GEFAL, LUCAS, MANTA) ne rapportent pas de différences concernant le taux d'EIG oculaires et systémiques. Il est cependant à noter que le nombre de patients inclus est plus faible dans ces 3 études que pour les 2 autres études sur 2 ans (CATT et IVAN).

Dans l'étude CATT, un taux plus important d'EIG systémiques tous confondus a été observé avec le bevacizumab comparé au ranibizumab. Dans cette étude, seuls les événements gastro-intestinaux (tels que hémorragie, hernie, nausées, vomissements) ont été rapportés de façon plus importante, comme dans l'étude IVAN où un écart plus important d'EIG systémiques dans la catégorie « SOC gastro-intestinal » entre les 2 groupes a également été rapporté.

Méta-analyse de Moja et al.⁴⁶ [2014]

L'objectif principal de cette méta-analyse était d'évaluer si les traitements par bevacizumab ou par ranibizumab pouvaient conduire à des différences en termes de décès ou d'EIG systémiques chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. Ces événements étaient définis comme des

⁴⁵ Souied EH, Dugel PU, Ferreira A et col. Severe Ocular Inflammation Following Ranibizumab or Aflibercept Injections for Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Claims Database Analysis. Ophthalmic Epidemiol 2016;23:71-9.

⁴⁶ Moja L et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews;2014:CD011230.

événements médicaux entraînant un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, une invalidité importante ou permanente ou à des événements ou réactions adverses jugés importants médicalement.

Les objectifs secondaires incluaient notamment les EIG systémiques spécifiques tels que infarctus du myocarde fatal ou non, AVC, événements thromboemboliques artériels, perforations gastro-intestinales, infections, hémorragies ou neutropénies graves.

Cette méta-analyse a porté sur des études comparatives randomisées ayant comparé le ranibizumab 0,5 mg au bevacizumab 1,25 mg chez des patients ayant une DMLA exsudative.

Neuf études (3 665 patients) ont été incluses : Biswas, Subramanian, CATT, IVAN, GEFAL, MANTA, LUCAS, BRAMD et VIBERA (non publiée).

Dans trois études (Biswas, Subramanian et MANTA), les patients à risque cardiovasculaire élevé étaient exclus (pour MANTA, il s'agissait des patients avec antécédents d'AVC et d'infarctus du myocarde), augmentant l'hétérogénéité clinique entre les études. A cet égard, les auteurs ont considéré cependant que les études BRAMD, CATT, GEFAL, et IVAN, pour lesquelles il n'était pas mentionné de critère de non inclusion basé sur le risque cardiovasculaire, étaient suffisamment représentatives en termes de spectre de risques ; ils ont souligné l'incertitude des résultats de la méta-analyse quant aux patients à haut risque devant être traités au long cours.

Les résultats de cette méta-analyse ne montrent pas de différence significative en termes d'EIG systémiques sous bevacizumab (RR=1,08 ; IC_{95%}= [0,90 ; 1,31]) (9 études pour 3 665 patients).

S'agissant du taux de décès, aucune différence significative n'a été observée sur 8 études (3 338 patients, et aucun cas rapporté dans Biswas), (RR=1,10 ; IC_{95%} = [0,78 ; 1,57]).

Un risque plus élevé pour le « SOC affections gastro-intestinales » a été mis en évidence pour le groupe bevacizumab (RR=1,82 ; IC_{95%} = [1,04 ; 3,19]). Les événements gastro-intestinaux cités sont : douleur abdominale, colite, maladie de crohn, dyspepsie, fécalome, obstruction intestinale, perforation intestinale, pancréatite, vomissement. Aucun cas de perforation intestinale n'a été rapporté.

Données de l'ANSM au moment de l'attribution de la RTU (cf recommandations du Collège du 05/2015)

Selon l'ANSM : « L'utilisation en intravitréen du bevacizumab dans une indication en ophtalmologie (DMLA et autres indications) est listée dans le PGR d'Avastin® comme un risque important identifié.

En conséquence, les cas d'effets indésirables rapportés avec cette utilisation hors-AMM sont suivis dans les PSURs. Les cas, identifiés dans la base du laboratoire d'EI graves provenant des essais cliniques et les cas graves/non graves provenant de la notification spontanée pour lesquels bevacizumab est considéré comme « suspect » sont présentés par le laboratoire de façon plus détaillée dans un rapport annuel (non encore disponible).

Les données disponibles provenant des 2 derniers PSURs d'Avastin® couvrant la période du 26 février 2012 au 25 février 2014 (PSURs 10 et 11), et du rapport annuel couvrant la période du 01 janvier 2012 au 31 décembre 2012 (rapport annuel pour l'année 2013 non disponible) ont été étudiés. Entre le 01 janvier 2012 et le 31 décembre 2013, 4619 effets indésirables (2058 cas) en lien avec une indication en ophtalmologie ont été notifiés dont 1610 EI graves.

Parmi les 2058 cas, 1108 cas (54%) rapportent des effets oculaires potentiellement reliés au produit ou à l'injection, les effets les plus rapportés étant des effets inflammatoires de type endophtalmie, uvéite et iritis, et d'autres effets non inflammatoires de type acuité visuelle diminuée, douleur oculaire, décollement de la rétine, vision trouble, corps flottants vitréens.

De plus, 16 groupements de cas ou clusters (défini comme 2 cas ou plus issus d'un même déclarant avec un lien temporel entre ces cas) rapportent des endophtalmies impliquant 101 patients. La majorité d'entre eux décrivent un problème de qualité et une transmission d'agent infectieux. [...] »

S'agissant spécifiquement du risque d'endophtalmie avec AVASTIN, l'ANSM a émis l'hypothèse qu'en cas de respect des bonnes pratiques de reconditionnement, un sur-risque infectieux par

rapport aux autres anti-VEGF en IVT serait limité. A noter une alerte de la FDA visant à rappeler les bonnes pratiques de reconditionnement d'Avastin pour limiter les risques d'endophtalmie⁴⁷.

Autres données : les données de tolérance issues des méta-analyses de Solomon et al. [2014] et Cheng et al. [2016] sont présentées dans la partie LUCENTIS.

06.2 Données issues du PGR

6.2.1 LUCENTIS

LUCENTIS fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (version 16.2) comprenant :

Risques importants « identifiés » :

- déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien
- endophtalmie infectieuse
- décollement de la rétine et déchirure de la rétine
- cataracte traumatique
- inflammation intraoculaire
- élévation de la pression intraoculaire
- hémorragie vitréenne

Risques importants « potentiels » :

- hypertension
- hémorragie non oculaire
- infarctus du myocarde
- événements thromboemboliques artériels non myocardiques
- événements thromboemboliques veineux
- glaucome
- surdosage lié à l'injection de la totalité du volume contenu dans la seringue pré-remplie.

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les risques suivants ont été retirés du PGR : « hypersensibilité » (risque identifié) et protéinurie et « détérioration du débit sanguin rétinien (incluant l'occlusion de l'artère centrale de la rétine) » (risque potentiel). Le risque potentiel « surdosage dû au remplissage de la seringue pré-remplie » a été ajouté.

6.2.2 EYLEA

EYLEA fait l'objet d'un PGR et les risques importants identifiés ou potentiels et les informations importantes manquantes restent inchangés par rapport au dernier examen par la Commission :

Risques importants « identifiés » :

- événements thrombo-emboliques artériels (incluant les ETA en dehors des infarctus du myocarde et les événements ischémiques cardiovasculaires)
- événements thromboemboliques veineux
- hypertension
- protéinurie
- hémorragie non-oculaire
- erreur médicamenteuse et mésusage
- utilisation hors AMM
- embry-foetotoxicité
- hémorragie rétinienne

Risques importants identifiés :

- endophtalmie (origine infectieuse probable)

⁴⁷ FDA Alerts Health Care Professionals of Infection Risk from Repackaged Avastin Intravitreal Injections, 11/01/2016, disponible sur le site internet au lien suivant <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm270296.htm>

- inflammation intraoculaire
- augmentation transitoire de pression intraoculaire
- lésions épithéliales pigmentaires rétinienne
- déchirure / décollement de la rétine
- cataracte (notamment d'origine traumatique)
- hypersensibilité et immunogénicité

Le matériel éducationnel du PGR européen a été mis à jour au cours de la période couverte par le rapport pour faire face au risque potentiel de contamination lorsque les flacons sont fractionnés pour traiter plus d'un œil (utilisation hors AMM).

6.2.3 AVASTIN

AVASTIN fait l'objet d'un plan de gestion des risques dans lequel « les effets indésirables suivant une utilisation intravitréenne hors-AMM » est un risque important identifié.

06.3 Données issues du RCP

6.3.1 LUCENTIS

La majorité des effets indésirables rapportés après l'administration de LUCENTIS sont liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) après l'injection de LUCENTIS sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétinienne, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations oculaires, des sensations de corps étranger dans l'œil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) sont des céphalées, des rhinopharyngites et des arthralgies.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés ($< 1\%$) mais plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes.

6.3.2 EYLEA

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'injection ont été observés dans moins de 1 injection intravitréenne d'EYLEA sur 1 000. Ils incluaient une endophtalmie, une cataracte traumatique et une élévation passagère de la pression intraoculaire.

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

06.4 Données d'utilisation/de prescription

LUCENTIS

Selon les données GERS, communiquées par le laboratoire, 73 179 flacons et 346 373 seringues préremplies de LUCENTIS ont été vendues en 2015 en France.

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel HIVER 2016), LUCENTIS a fait l'objet de 173 210 prescriptions, très majoritairement (39%, 119 407/173 210) sous forme de seringues préremplies.

EYLEA

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel HIVER 2016), EYLEA a fait l'objet de 110 249 prescriptions.

AVASTIN

D'après les éléments transmis par l'ANSM et sur la période allant du 1^{er} septembre 2015 au 30 juin 2016, 6 établissements de santé ont traité 251 patients avec de l'AVASTIN au titre de la RTU. Un total de 771 injections a été administré, avec une médiane de 3 injections par patients. Des utilisations dans des indications autres que la DMLA incluant des utilisations pédiatriques ont été constatées. Sur la période considérée, 3 effets indésirables systémiques ont été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) : un syndrome néphrotique, une embolie pulmonaire bilatérale, une macrocytose asymptomatique ; ces 3 effets n'ont pas remis en cause le rapport bénéfice/risque présumé favorable. Aucun problème de tolérance locale ou digestive n'a été rapporté.

07 RESUME & DISCUSSION

07.1 Efficacité

7.1.1 LUCENTIS (ranibizumab)

Les données d'efficacité et de tolérance de LUCENTIS dans la DMLA néovasculaire reposent principalement sur 3 études, randomisées, en double aveugle, ayant comparé le ranibizumab aux injections simulées (placebo) ainsi qu'à la PDT par vertéporfine.

Ces études ont inclus des patients ayant une DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte ou visible minoritaire (étude MARINA) ou visible majoritaire (étude ANCHOR) ou les 3 types de lésions (étude PIER). La quantité d'effet observée sous ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) a été considérée comme importante au regard de celle observée chez les patients sous injections simulées ou chez ceux traités par PDT avec vertéporfine. Le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (ETDRS) a été de 90 à 96% dans les groupes ranibizumab et les différences observées versus injections simulées ou vertéporfine ont été de l'ordre de 30 à 40%.

Les études de suivi en ouvert et les études observationnelles ont confirmé l'efficacité de LUCENTIS et suggèrent une diminution de l'importance du gain visuel après 2 ou 3 ans de traitement.

De nombreuses études ont comparé les schémas d'administration afin d'identifier un schéma moins contraignant et aussi efficace que le schéma mensuel. Le schéma PRN⁴⁸, le plus souvent étudié, a montré son efficacité (cf. étude PIER). Les nouvelles études en cours s'intéressent au schéma dit « treat and extend » dont l'objectif est de diminuer le nombre d'injections et de visites avec un intervalle entre les injections qui s'allonge progressivement par pallier de 2 semaines (de 4 semaines initialement et jusqu'à 12 semaines) à partir de la stabilisation de la maladie et en l'absence de signe d'activité de la maladie. Ce schéma est donc différent des schémas « à la demande » utilisés dans les autres études. L'étude TREND a démontré la non-infériorité de ce schéma par rapport au schéma mensuel à 12 mois, et il serait de plus en plus utilisé, d'après l'avis d'expert.

7.1.2 EYLEA (aflibercept)

L'efficacité d'EYLEA a été démontrée dans 2 études de non-infériorité randomisées, en double aveugle, versus ranibizumab.

⁴⁸ Schéma faisant suite à 3 injections mensuelles consécutives, avec des critères de retraitement variables pouvant combiner des critères de baisse d'acuité visuelle, d'examen à l'OCT ou à l'angiographie à la fluorescéine

Les schémas utilisés dans ces études ont été : aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines après une période d'induction de 3 mois comportant 1 injection mensuelle (AMM) versus ranibizumab 0,5 mg mensuel pendant 13 mois suivi d'un schéma PRN (hors AMM). Le pourcentage de patients ayant perdu plus de 15 lettres (ETDRS) à 52 semaines (borne de non-infériorité de -10%) a été :

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

Les données de suivi de l'étude initiale VIEW 1 et les études observationnelles ont confirmé l'efficacité d'EYLEA et suggèrent le maintien de l'efficacité avec, cependant, une diminution de l'importance du gain visuel après 4 ans de traitement.

Il n'y a pas de données d'études cliniques randomisées permettant d'apprécier l'intérêt d'un schéma d'administration fixe par rapport à un schéma PRN ou par rapport à un schéma « treat and extend ».

7.1.3 AVASTIN (bevacizumab)

Quatre études cliniques de non-infériorité versus ranibizumab, multicentriques, randomisées en simple/double aveugle ont été réalisées dans différents pays chez des patients ayant une DMLA exsudatives : études CATT, IVAN, LUCAS et l'étude GEFAL en France (n=501 patients)⁴⁹. Dans ces 4 études, les injections intravitréennes de bevacizumab 1,25 mg ont été comparées au ranibizumab en termes d'évolution de l'acuité visuelle entre l'instauration du traitement et la valeur finale après un an ou deux ans de traitement selon les études. Les bornes de non-infériorité ont été fixées, selon les études, à 3,5 lettres (IVAN) ou 5 lettres en valeur absolue (CATT, GEFAL et LUCAS). Les critères secondaires ont comporté d'autres critères fonctionnels visuels et des critères morphologiques.

Dans les 3 études CATT, IVAN, et GEFAL, le bevacizumab a été administré mensuellement et/ou selon un schéma PRN. Dans ce cas la décision de retraiter les patients reposait sur l'évolution des critères fonctionnels et anatomiques. Seule l'étude LUCAS a utilisé un rythme d'administration dit « treat and extend » et l'intervalle de temps avant l'injection suivante a été soit raccourci de 2 semaines soit rallongé de 2 semaines selon la présence ou l'absence de signes exsudatifs à l'OCT et/ou au fond d'œil.

Trois études (CATT, MANTA, LUCAS et GEFAL) sur quatre ont démontré la non-infériorité du bevacizumab 1,25 mg par rapport au ranibizumab 0,5 mg en terme d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle). L'étude IVAN n'a pas démontré la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab sur la variation moyenne de l'acuité visuelle au seuil prédéfini de 3,5 lettres.

Aucune étude clinique randomisée n'a comparé le bevacizumab à l'aflibercept chez les patients ayant une DMLA exsudative.

7.1.4 Données disponibles issues des méta-analyses de comparaison

La méta-analyse Cochrane de Solomon [2014], la plus complète en termes d'essai inclus, n'a pas permis de mettre en évidence de différences entre bevacizumab et ranibizumab.

07.2 Tolérance

Les données de tolérance et de suivi d'EYLEA et AVASTIN sont plus limitées que celles disponibles pour LUCENTIS.

Les événements oculaires les plus fréquemment rapportés avec EYLEA, LUCENTIS et AVASTIN sont les mêmes, tant par leur nature que par leur sévérité. Il s'agit d'événements oculaires de inflammatoires d'origine infectieuse (majoritairement des endophtalmies) ou traumatique. D'autres effets comme les douleurs, hémorragies oculaires, augmentations de la pression

⁴⁹ L'étude MANTA, aux conclusions non exploitables, n'a pas été reprise dans cette synthèse

intraoculaire, troubles visuels ont aussi été rapportés et seraient principalement liés aux modalités de l'injection.

Le risque d'endophtalmie est connu des injections intravitréennes et des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration des anti-VEGF. Pour LUCENTIS et EYLEA, ce risque est encadré par des recommandations de bonnes pratiques (Afssaps, janvier 2011), par la mise à disposition de documents éducationnels. A ce jour, seul LUCENTIS est disponible en seringue pré-remplie ; EYLEA est disponible uniquement sous forme de flacon car la forme seringue pré-remplie n'est pas commercialisée par le laboratoire. Pour AVASTIN, le reconditionnement est nécessaire et des seringues prêtes à l'emploi doivent être préparées par des pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé dûment autorisés à réaliser des préparations hospitalières injectables (cf. conditions de la RTU). L'ANSM a considéré qu'en cas de respect des bonnes pratiques de reconditionnement, un sur-risque infectieux d'AVASTIN par rapport aux autres anti-VEGF en IVT était limité.

Sur les 2 méta-analyses présentées (Solomon [2014] et Moja [2014]), l'étude de Solomon identifie une augmentation significative du risque d'événements indésirables graves systémiques avec AVASTIN comparativement à LUCENTIS (RR=1,27 ; IC_{95%} [1,06, 1,52]) contrairement à la méta-analyse de Moja (RR=1,08 ; IC_{95%} [0,90 ; 1,31]). La méta-analyse de Moja a montré des différences significatives en défaveur d'AVASTIN pour les événements indésirables gastro-intestinaux (sans pour autant caractériser ces complications).

07.3 Discussion

LUCENTIS a démontré sa supériorité par rapport au placebo et par rapport à la photothérapie dynamique avec vertéporfine sur le maintien de l'acuité visuelle dans la DMLA néovasculaire. Par la suite, EYLEA et AVASTIN ont démontré leur non-infériorité par rapport à LUCENTIS en termes d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle), ce qui en fait des alternatives validées dans la DMLA néovasculaire. Du fait de la méthodologie des études comparant EYLEA et AVASTIN à LUCENTIS, la légère perte d'efficacité sur l'acuité visuelle consentie dans la démonstration de non-infériorité n'est pas compensée par un gain (d'efficacité ou de tolérance ou de commodités d'emploi n'ait été identifié).

Il est rappelé que la prescription d'AVASTIN dans la DMLA se fait dans le cadre d'une RTU.

Un signal de tolérance gastro-intestinale a été identifié avec AVASTIN dans certaines études ; ce signal est, à ce jour, peu documenté et peu précis. L'ensemble des autres données de tolérance ne permettent pas de remettre en cause le rapport bénéfice/risque d'AVASTIN, estimé favorable par les autorités compétentes, dans cette indication. Les profils de tolérance de LUCENTIS, EYLEA et AVASTIN sont donc considérés comme similaires.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements utilisés dans la prise en charge de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sont⁵⁰ :

- les anti-VEGF par voie intravitréenne : LUCENTIS, EYLEA et AVASTIN (dans les formes rétrofovéolaires). Le pegaptamib (MACUGEN) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique dans la mesure où il n'a pas démontré, contrairement à EYLEA et LUCENTIS, qu'il permettait d'améliorer l'acuité visuelle (cf. avis du 4 décembre 2013).
- la photocoagulation par laser (dans les formes extrafovéolaires uniquement)

⁵⁰ Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1311607/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dmla

- la photothérapie dynamique (PTD) utilisant la vertéporphine (seulement en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques [vasculopathie polypoidale] en combinaison aux anti-VEGF).

08.1 Place respective de LUCENTIS et EYLEA et AVASTIN dans la DMLA néovasculaire

Actuellement, le traitement de 1^{ère} intention de la DMLA néovasculaire rétrofovéolaire repose sur des injections intravitréennes d'anti-VEGF qui permettent de stabiliser et d'améliorer la vision des patients, mais ne permettent pas de guérir la maladie.

Le ranibizumab (LUCENTIS) a démontré sa supériorité par rapport au placebo et par rapport à la PDT avec vertéporfine pour stabiliser et améliorer l'acuité visuelle des patients dans la DMLA néovasculaire. Les données de suivi et les résultats des études observationnelles confirment les résultats des essais cliniques et suggèrent une diminution du gain visuel des 1^{ères} années de traitement par ranibizumab après 2 ou 3 ans de traitement.

L'affibercept (EYLEA) a démontré sa non-infériorité par rapport à LUCENTIS en termes d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle).

Le bevacizumab (AVASTIN) a démontré sa non-infériorité par rapport à LUCENTIS, au même titre qu'EYLEA, en termes d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle).

Les données d'efficacité ne permettent pas de différencier EYLEA, LUCENTIS et AVASTIN.

Un signal de tolérance gastro-intestinale a été identifié avec AVASTIN dans certaines études ; ce signal est, à ce jour, peu documenté et peu précis. L'ensemble des autres données de tolérance ne permettent pas de remettre en cause le rapport bénéfice/risque d'AVASTIN, présumé favorable par les autorités compétentes, dans cette indication.

Les profils de tolérance de LUCENTIS, EYLEA et AVASTIN sont donc considérés comme similaires.

08.2 Schémas posologiques

Les schémas d'administration des anti-VEGF diffèrent entre eux.

Le schéma posologique recommandé par l'AMM de LUCENTIS est d'une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie. Au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires. Elles seront suivies d'injections à la demande en fonction des résultats d'acuité visuelle.

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

Le schéma d'administration d'AVASTIN, détaillé dans le protocole de suivi de la RTU, est basé sur au moins 3 injections mensuelles consécutives (jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

De nouvelles études s'intéressent au schéma dit « treat and extend » dont l'objectif est de diminuer le nombre d'injection et de visite avec un intervalle entre les injections qui s'allonge progressivement par pallier de 2 semaines (de 4 semaines initialement et jusqu'à 12) à partir de la stabilisation de la maladie et en l'absence de signe d'activité de la maladie. Ce schéma est donc différent des schémas « à la demande ». L'étude TREND a démontré pour le ranibizumab la non-infériorité du schéma en 3 injections consécutives puis T&E par rapport au schéma mensuel après 12 mois de traitement (borne de non-infériorité à 5 lettres EDTRS en valeur absolue).

L'étude LUCAS a également démontré la non-infériorité du bevacizumab (3 injections consécutives puis T&E) par rapport au ranibizumab (3 injections consécutives puis PRN) à 12 mois (borne de non-infériorité à 5 lettres EDTRS en valeur absolue). Le protocole de suivi d'AVASTIN prévoit ce schéma.

Conclusion sur la place dans la stratégie de LUCENTIS, EYLEA et de leur comparateur cliniquement pertinent

Le traitement de 1^{ère} intention de la DMLA néovasculaire repose sur des injections intravitréennes d'un anti-VEGF (à savoir LUCENTIS, EYLEA ou AVASTIN, dans le cadre d'une RTU pour ce dernier) qui permettent de stabiliser voire d'améliorer la vision des patients.

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

En plus des seringues pré-remplies déjà disponibles pour LUCENTIS, et préparées par les pharmacies à usage intérieur pour AVASTIN (cf. protocole de la RTU), la Commission recommande la mise à disposition rapide d'une seringue pré-remplie pour EYLEA.