



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 JUILLET 2021

dexaméthasone
OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte lorsque l'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophaques,
- ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de ses facteurs de risque (équilibre glycémique, tensionnel, lipidique et arrêt du tabac) sont un préalable à toute autre prise en charge pour traiter la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD). Le contrôle de la glycémie ainsi que celui de la tension artérielle, dans les limites requises par les sociétés savantes peuvent permettre de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de l'OMD.

Parmi les autres types de prise en charge disponibles, la photocoagulation au laser focal, traitement de référence, est réservé aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa, et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Le traitement médicamenteux comporte les anti-VEGF en injections intravitréennes (ranibizumab et aflibercept) et les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone) et ILUVIEN, (acétonide de fluocinolone)].

Les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] en injections intravitréennes sont des traitements de 1^{ère} intention lorsque la baisse visuelle est associée une forme diffuse d'OMD ou en cas de fuites proches du centre de la macula.

L'AMM d'OZURDEX (dexaméthasone) limite son utilisation d'une part, aux patients pseudophaques ou aux patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas, sous-populations dans lesquelles il est considéré comme un traitement de 1^{ère} intention, et d'autre part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2^{ème} intention.

Pour les anti-VEGF, comme pour OZURDEX (dexaméthasone), la Commission recommande que ces traitements soient utilisés lorsque l'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone) chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité, du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires et des capacités du patient à observer le traitement.

Dans les OMD chroniques, l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN) est une option thérapeutique, en cas d'échec aux autres traitements, notamment aux anti-VEGF, à OZURDEX (dexaméthasone) et au laser, si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréomaculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes

Place d'OZURDEX (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique

OZURDEX (dexaméthasone) a une place dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les situations suivantes :

- **en première intention** chez les patients pseudophaques ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas,
- **en deuxième intention** chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, d'un antécédent de vitrectomie, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande du laboratoire Résultats finaux de l'étude post-inscription LOUVRE 3
Indication concernée	Traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
SMR	Le SMR reste MODERE dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients : - pseudophaques, - ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde, - ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. Il reste INSUFFISANT dans les autres cas.
ASMR	<u>Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :</u> - pseudophaques, - ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde. - ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. Compte tenu : - de la faible amélioration de l'acuité visuelle, inférieure au seuil de pertinence clinique, observée avec OZURDEX (dexaméthasone) dans les études cliniques MEAD 010 et 011 randomisées en simple aveugle versus placebo et dans l'étude observationnelle LOUVRE 3 qui a été arrêtée prématurément ; - des risques d'effets indésirables spécifiques associés à l'administration d'un corticoïde intraoculaire et observés avec OZURDEX (dexaméthasone) tels qu'une augmentation de la pression intra-oculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale ; - de l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (dexaméthasone) à celles des anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) à moyen et long terme ; - de l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie par rapport aux anti-VEGF ; La Commission estime qu'OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, comportant notamment les anti-VEGF LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée. <u>Dans les autres situations</u> : sans objet
ISP	OZURDEX (dexaméthasone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Place d'OZURDEX (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique</u> OZURDEX (dexaméthasone) a une place dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les situations suivantes : - en première intention chez les patients pseudophaques ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas, - en deuxième intention chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

	Le choix entre les anti-VEGF (ranibizumab LUCENTIS et aflibercept EYLEA) et OZURDEX (dexaméthasone) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité (antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie), du stade de la rétinopathie diabétique, d'un antécédent de vitrectomie, des antécédents cardiocérébo-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.
Population cible	Entre 16 700 et 22 200 patients
Recommandations	La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation de la spécialité OZURDEX 700 µg (dexaméthasone), implant intravitréen, à la demande de la Commission de la Transparence, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, dans le **traitement des patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.**

A l'occasion de cette réévaluation, et en s'appuyant sur les dernières recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) (2016), le laboratoire demande une réévaluation de la place d'OZURDEX (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD.

OZURDEX (dexaméthasone) est un implant en polymère intravitréen biodégradable, sans conservateur, qui libère la dexaméthasone au niveau du segment postérieur de l'œil jusqu'à 6 mois. Il agit, comme tous les corticoïdes, en réduisant l'œdème maculaire, par diminution de l'expression des facteurs de l'inflammation et de la perméabilité vasculaire avec un effet à long terme.

Dans son avis du 29 avril 2015¹, la Commission de la Transparence avait considéré que :

- OZURDEX (dexaméthasone) avait un **service médical rendu (SMR) modéré, sans impact attendu en termes d'intérêt de santé publique (ISP) dans un périmètre d'indication limité** au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients pseudophaques, ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde, ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas et que le **SMR était insuffisant dans les autres cas.**
- OZURDEX (dexaméthasone) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte :
 - o par rapport à LUCENTIS chez les patients pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique,
 - o par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde,
 - o par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
- OZURDEX (dexaméthasone) était **un traitement de deuxième intention** de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte, lorsque l'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients pseudophaques ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde, ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Dans cet avis¹, la Commission avait également demandé au laboratoire, de fournir des données complémentaires sur l'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone) en pratique réelle, dans un délai de 2 ans, portant sur :

- les conditions de mises sous traitement (caractéristiques des patients, contrôle du taux d'HB1Ac, contrôle de la pression artérielle, traitements antérieurs, échec aux traitements antérieurs) ;
- les conditions d'utilisation de la spécialité (fréquence des injections, visites de suivi, critères de retraitement et d'arrêt de traitement) ;

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 29 avril 2015 pour OZURDEX.

- l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme dans la population globale des patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) et en fonction des sous-groupes définis par l'AMM (patients pseudophaques, patients en échec d'un traitement non-corticoïde, patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas).

Afin de répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle LOUVRE 3.

La réévaluation d'OZURDEX (dexaméthasone) dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique chez l'adulte s'appuie, notamment, sur les résultats finaux à 24 mois de l'étude LOUVRE 3.

Il est à noter que dans un courrier du 8 octobre 2018, le laboratoire informait la HAS du rappel de lots d'OZURDEX (dexaméthasone) à la suite d'un défaut qualité² découvert lors d'une inspection de routine. L'une des conséquences de ce défaut qualité a été l'arrêt prématuré par le laboratoire, en concertation avec les Comités scientifiques, des recrutements de patients dans l'étude post-inscription LOUVRE 3, d'un gel des bases et d'une analyse des données collectées avant la date du rappel de lots.

02 INDICATIONS

« OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant :

- **une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas,**
- un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR),
- une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse. »

03 POSOLOGIE

« OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

Posologie

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP).

OMD

Une nouvelle administration peut être envisagée chez les patients traités par OZURDEX qui ont présenté une réponse initiale au traitement et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier une nouvelle fois de ce traitement, sans être exposés à un risque significatif.

Une nouvelle administration peut être réalisée après environ six mois si le patient présente une baisse d'acuité visuelle et/ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne, secondaire à la récurrence ou à l'aggravation de l'œdème maculaire diabétique.

À ce jour, il n'y a aucune donnée concernant l'efficacité ou la tolérance suite à l'administration de doses répétées au-delà de 7 implants d'OZURDEX.

Groupes de patients particuliers

² Il s'agit de la détection de particules de silicone sur certains implants.

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance hépatique

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'OZURDEX dans la population pédiatrique présentant

- un œdème maculaire diabétique
- un œdème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne »

04 BESOIN MEDICAL

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication de la rétinopathie diabétique.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimée à 5,2 % en 2019, soit plus de 3,5 millions de personnes traitées pour un diabète³.

La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %⁴. L'OMD engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Il représente la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans⁴.

L'OMD est défini par un épaissement de la rétine maculaire, lié à une altération de la barrière hémato-rétinienne qui mène à l'accumulation de fluides au niveau de la rétine. L'hypoxie induite par des occlusions capillaires déclenche la libération de facteurs pro-angiogéniques et pro-inflammatoires.

Son diagnostic repose sur un examen clinique : mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée pour évaluer le retentissement fonctionnel et la constatation de cet épaissement rétinien en biomicroscopie et la tomographie par cohérence optique (OCT)⁴. L'angiographie à la fluorescéine complète l'examen en mettant en évidence les zones de diffusion et permettant de classer les œdèmes en type focal, diffus ou mixte. D'autres examens complémentaires peuvent être pratiqués pour le diagnostic de l'OMD (fond d'œil)⁴.

Les principaux facteurs de risque de l'œdème maculaire diabétique sont la durée du diabète, le mauvais contrôle du diabète et de la tension artérielle. Par conséquent, le maintien de l'équilibre glycémique⁵ et tensionnel⁶ sont les objectifs initiaux de la prise en charge.

La photocoagulation au laser focal, traitement de référence, s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa, et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale⁴.

Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

³ Santé publique France. Prévalence et incidence du diabète. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete> [consulté le 19 mars 2020]

⁴ Creuset-Garcher C, Massin P, Glacet-Bernard A, Weber M et al. Rapport SFO 2016. Œdème maculaire diabétique. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html

⁵ DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86

⁶ UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

Dans le cas d'un œdème maculaire, atteignant la région centrale, associé à une baisse d'acuité visuelle significative ($\leq 5/10$), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et une prise en charge du diabète optimisée, le traitement fait appel aux anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) en injections intravitréennes.

Chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD, l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) peut être utilisé lorsque la baisse d'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée chez les patients pseudophaques ou chez les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas ou chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Dans les OMD chroniques, en cas d'échec de ces traitements, un implant d'acétate de fluocinolone (ILUVIEN) est indiqué si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréo-maculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes⁴.

Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, le besoin médical est partiellement couvert par la photocoagulation au laser, les anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab) et par les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone) et, en dernier recours, ILUVIEN (fluocinolone)]. Ces médicaments sont utilisés dans des populations particulières et comportent des risques de tolérance. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, chez ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'indication de l'AMM. Par conséquent, les CCP d'OZURDEX (dexaméthasone) sont les médicaments, ou toute autre thérapeutique, pouvant être utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez les patients pseudophaques ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

05.1 Médicaments

Les CPP d'OZURDEX sont présentés dans les tableaux ci-après en fonction des sous-groupes de patients définis par l'AMM : patients pseudophaques (Tableau 1) et patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas (Tableau 2).

5.1.1 Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez des patients pseudophaques

Tableau 1 : CCP chez les patients pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti VEGF en injection intravitréenne					
LUCENTIS (ranibizumab en injections intravitréennes) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.	SMR : 19/09/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Insuffisant dans les autres cas. ISP faible	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui
		ASMR : 22/06/2011 (extension d'indication)			
		En cours de réévaluation			

EYLEA (aflibercept) Bayer Santé	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.	18/03/2015 (extension d'indication)	Important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Insuffisant dans les autres cas. Pas d'ISP	Comme LUCENTIS, EYLEA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un OMD, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui
		En cours de réévaluation			

5.1.2 Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas

Tableau 2 : CCP chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD, insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Corticoïde en implant intravitréen					
ILUVIEN (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen) Horus Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante	26/06/2013 (inscription)	Modéré dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chronique chez des patients adultes lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab) et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète. Pas d'ISP	ILUVIEN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chronique chez des patients adultes lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab).	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Autres traitements non médicamenteux :

- photocoagulation par laser
- vitrectomie : cette thérapeutique ne peut être retenue dans la mesure où elle est utilisée dans des formes très rares d'OMD associé à une traction vitro-rétinienne.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OZURDEX (dexaméthasone) sont :

- dans l'indication de l'AMM : l'ensemble des médicaments et thérapeutiques cités ci-dessus.
- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission et limité aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD lorsque la prise en charge du diabète a été optimisée :
 - en première intention chez des patients pseudophaques : la photocoagulation au laser, LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept) sont des comparateurs cliniquement pertinents.
 - en première intention chez des patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas : ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) est un comparateur cliniquement pertinent, uniquement en cas d'œdème maculaire chronique.
 - en deuxième intention chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde : ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) est un comparateur cliniquement pertinent, uniquement en cas d'œdème maculaire chronique.
- dans le périmètre non retenu pour le remboursement : photocoagulation au laser dans les formes focales.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	En Ecosse : la population de remboursement est celle de l'AMM pour l'OMD. En Angleterre / Pays de Galles : la recommandation du NICE est de limiter aux patients pseudophaques et chez les patients insuffisamment répondeurs aux anti-VEGF ou chez qui les anti-VEGF ne conviennent pas.
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	Patients : - atteints de diabète I ou II suffisamment contrôlés en termes de taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c < 8 %), de tension artérielle et de constantes lipidiques sanguines, - œdème maculaire centrale de la rétine, - MAVC ⁷ < 73 lettres ($\leq 20/40$ ou $\leq 0,5$) et une ECR ⁸ $\geq 300 \mu\text{m}$) - pseudophaques - considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde (œdème intrarétinal persistant ou aucune diminution de la CRT après 3 mois de traitement), ou un traitement non-corticoïde ne convient pas
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité OZURDEX (dexaméthasone) dispose d'une AMM aux Etats-Unis chez l'adulte dans le traitement de l'OMD plus large qu'en Europe : « OZURDEX (dexaméthasone) est un corticoïde indiqué dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique ».

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Rappel des précédentes évaluations dans l'œdème maculaire diabétique :

Date de l'avis	29 avril 2015 (extension d'indication)
Indication	Traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
SMR	► L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie. ► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif. ► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible. ► OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité

⁷ MAVC : Meilleure acuité visuelle corrigée

⁸ ECR : Epaisseur centrale de la rétine

visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisé, dans les cas suivants :

- patients pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,
 - patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde,
 - patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
- Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients pseudophaques.

► Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique est une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés^{9,10}. L'OMD est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire¹¹. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le poids de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle, à l'incapacité qu'il entraîne et à la dégradation de la qualité de vie qu'il engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le poids sur la santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, aucun impact n'est attendu de la spécialité OZURDEX par rapport à la stratégie actuelle en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients traités.

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des nombreux biais méthodologiques des études et l'absence de concordance entre les résultats des deux études versus injections simulées ;
- des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès 4^{ème} mois après l'injection) ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé.
- des effets indésirables fréquents (cataracte, hypertension oculaire, hémorragie conjonctivale)

Un impact supplémentaire d'OZURDEX sur l'organisation des soins pourrait être attendu par rapport à LUCENTIS en termes de réduction du nombre d'injections et de visites de suivi, toutefois, l'augmentation de la pression intraoculaire observée fréquemment sous OZURDEX nécessite une surveillance régulière.

En conséquence, aucun impact sur la santé publique n'est attendu pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte est MODERE

⁹ Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

¹⁰ Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

¹¹ Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 : 431-8.

	lorsque la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients : - pseudophaques, - ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde. - ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. Il est INSUFFISANT dans les autres cas.
ASMR	- OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD. - OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD en cas de réponse insuffisante à un traitement non-corticoïde. - OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
Place dans la stratégie thérapeutique	OZURDEX (dexaméthasone) est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 : - pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula, - ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde. - ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
Etudes demandées	La CT demande au laboratoire de fournir des données complémentaires sur l'utilisation d'OZURDEX en pratique réelle dans un délai de 2 ans portant sur : - les conditions de mises sous traitement (caractéristiques des patients, contrôle du taux d'HB1Ac, contrôle de la pression artérielle, traitements antérieurs, échec aux traitements antérieurs) ; - les conditions d'utilisation de la spécialité (fréquence des injections, visites de suivi, critères de retraitement et d'arrêt de traitement) ; - l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme dans la population globale des patients traités par OZURDEX et en fonction des sous-groupes définis par l'AMM (patients pseudophaques, patients en échec d'un traitement non-corticoïde, patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas).

Date de l'avis	6 avril 2016 (renouvellement de l'inscription)
Indication	OZURDEX (dexaméthasone) est indiqué dans : - le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR). - le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse. - le traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. »
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX (dexaméthasone) 700 µg, implant intravitréen avec applicateurs reste MODERE dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte lorsque la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients : - pseudophaques en cas d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,

	- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde. - ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. Il reste INSUFFISANT dans les autres cas.
ISP	Absence d'ISP
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	OZURDEX (dexaméthasone) est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisé, dans les cas suivants : - patients pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula, - patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde, - patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité OZURDEX (dexaméthasone) en 2015 avait principalement reposé sur les données suivantes :

- deux études pivot de phase III (**MEAD 010 et 011**) de protocoles identiques *versus* placebo (injections simulées), randomisées, en simple aveugle (évaluateur masqué), d'une durée de 3 ans dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (dexaméthasone) 350 µg (hors AMM) ou 700 µg pour le traitement de l'OMD en comparaison à des injections simulées. Les principaux résultats de ces études sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. *Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission* »).
- une étude de phase II ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité d'OZURDEX (dexaméthasone) par rapport à LUCENTIS (ranibizumab) chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle (étude 024). Cette étude était en cours de publication et pour des raisons de confidentialité, cette étude n'a pas été détaillée dans l'avis du 29 avril 2015 à la demande du laboratoire, toutefois, la Commission de la transparence a tenu compte des résultats de cette étude dans ses conclusions. Les principaux résultats de cette étude sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. *Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission* »). Cette étude a été publiée en 2017 (**Callanan et al., 2017¹²**).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire sont :

- Etudes cliniques d'efficacité :

Le laboratoire a fourni 3 publications correspondant à des analyses complémentaires^{13,14,15} des deux études cliniques MEAD, dont les résultats ont été évalués par la Commission dans son avis du 29 avril 2015¹, par conséquent, ces publications ne seront pas détaillées dans l'avis.

- Données d'utilisation :

Le laboratoire a fourni :

- les résultats finaux de l'**étude observationnelle post-inscription française LOUVRE 3**.
- des données d'utilisation issues des **résultats de l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM)** menée par IQVIA en 2019.

Par ailleurs le laboratoire a fourni des études observationnelles issues de la littérature :

- une étude rétrospective, multicentrique (Rosenblatt et al¹⁶, 2020), issue du registre européen sur l'OMD (25 sites dans 8 pays dont 5 centres en France) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (dexaméthasone) en conditions réelles d'utilisation dans l'OMD ;
- une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique (10 centres dont un centre en France) (Igllicki et al¹⁷, 2019), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance, en vie réelle, des injections répétées d'OZURDEX (dexaméthasone) sur 24 mois chez des patients atteints d'OMD naïfs de traitement par rapport à ceux non-répondeurs aux anti-VEGF ;

¹² Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:463-473

¹³ Maturi RK, Pollack A, Uy HS, et al. Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year MEAD study. *Retina*. 2016;36:1143-1152.

¹⁴ Danis RP, Sadda S, Li XY et al. Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: a pooled analysis of 3-year phase III trials. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):796-801.

¹⁵ Augustin AJ, Kupfermann BD, Lanzetta P, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:150

¹⁶ Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz J, et al. A Collaborative Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (OZURDEX) in Patients with Diabetic Macular Edema: The European DME Registry Study. *Ophthalmology*. 2020;127:377-393.

¹⁷ Igllicki M, Busch C, Zur D, et al. DEXAMETHASONE IMPLANT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA IN NAIVE COMPARED WITH REFRACTORY EYES: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. The IRGREL-DEX Study. *Retina*. 2019;39:44-51

- une étude prospective, observationnelle américaine, (Singer et al¹⁸, 2018) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'intervalle de réinjection d'OZURDEX (dexaméthasone) dans des conditions réelles d'utilisation chez les patients adultes atteints d'OMD ;
- 3 publications non spécifiques à l'indication dans l'OMD^{19,20,21}.

S'agissant d'études observationnelles réalisées dans plusieurs pays avec peu ou pas de sites localisés en France ou d'études réalisées dans plusieurs indications d'OZURDEX, ces études ne seront pas détaillées.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 29 avril 2015)

8.1.1.1 Etudes MEAD 010 et MEAD 011 : OZURDEX (dexaméthasone) versus placebo

OZURDEX (dexaméthasone) a été comparé au placebo dans deux études de phase III (MEAD 010 et 011) de protocoles identiques, randomisées en simple aveugle (évaluateur masqué), d'une durée de 3 ans.

Le critère de jugement principal choisi par l'EMA était la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) du mois 1,5 à 3 ans (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite).

Les études 010 et 011 ont inclus, respectivement, 494 et 554 patients. Il convient de noter qu'un pourcentage important de patients a arrêté prématurément l'étude (respectivement dans les études 010 et 011 : 34,4 et 36,9 % dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone), 57,6 et 55,9 % dans le groupe injections simulées). La principale cause d'arrêt prématuré de l'étude dans le groupe injections simulées était due au manque d'efficacité (respectivement dans les études 010 et 011 : 22,4 et 25,3 % *versus* 5,5 % et 7,5 % dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone). Dans l'ensemble des groupes, le pourcentage d'arrêt de traitement pour effets indésirables a été comparable, de 10 % et 14 % dans les études 010 et 011 respectivement. Le calcul des effectifs de ces deux études n'a pas tenu compte d'un pourcentage prévisible d'arrêt prématuré de l'étude. Par ailleurs, aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été prévue au protocole.

Les caractéristiques des patients étaient globalement homogènes entre les groupes mais les patients du groupe OZURDEX (dexaméthasone) dans l'étude 011 avaient un moins bon contrôle de leur diabète avec un pourcentage de patients ayant un taux d'HbA1c > 8 % de 36,2 % comparativement aux patients du groupe injections simulées (25,9 %).

A l'inclusion, la MAVC moyenne des yeux étudiés était de 56,3 lettres sur l'échelle ETDRS²².

Dans la population en intention de traiter (ITT), la variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans (approche aire sous la courbe, MAVC mesurée mensuellement) par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) que dans le groupe injections simulées seulement dans l'étude 010 : 4,1 lettres avec OZURDEX *versus* 1,9 lettres avec les injections simulées, soit une différence de 2,1 lettres ($p = 0,016$). Toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente (< 5 lettres).

Dans les deux études, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 3 ans a été plus important avec OZURDEX (dexaméthasone) qu'avec les injections simulées :

¹⁸ Singer MA, Dugel PU, Fine HF et al. Real-World Assessment of Dexamethasone Intravitreal Implant in DME: Findings of the Prospective, Multicenter REINFORCE Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:425-435.

¹⁹ Rajesh B, Zarranz-Ventura J, Fung AT, et al. Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:39-46

²⁰ Zarranz-Ventura J et al. Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. *PLoS One*. 2019 Jan 4;14:e0209997

²¹ Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): The SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina*. 2017;37:1352-1359

²² Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

- Etude 010 : 22,1 % *versus* 13,3 % soit une différence de 8,8 % ($p = 0,038$)
- Etude 011 : 22,3 % *versus* 10,8 % soit une différence de 11,5 % ($p = 0,003$).

Les résultats des deux études MEAD ont mis en évidence des effets de faible amplitude avec OZURDEX (dexaméthasone) par rapport aux injections simulées, n'atteignant pas toujours la significativité statistique dans l'étude 011, notamment pour le critère de jugement principal (variation moyenne de la MAVC mesurée à chaque visite par rapport à l'inclusion du mois 1,5 à 3 ans, approche aire sous la courbe), et atteignant le seuil de pertinence clinique pour ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients pseudophaques. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des biais liés notamment au pourcentage important d'arrêts prématurés de l'étude dont il n'a pas été tenu compte dans le calcul des effectifs et pour lequel aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été prévue au protocole de ces deux études et, dans l'étude 011, à un moins bon contrôle du diabète chez les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone).

De plus, la non prise en compte de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque α pour les nombreuses analyses en sous-groupes ne permettent pas de conclure sur l'intérêt spécifique d'OZURDEX (dexaméthasone) dans ces sous-groupes, en particulier, chez les patients pseudophaques et chez les patients ayant reçu des traitements antérieurs (laser, anti-VEGF).

On ne dispose pas de données spécifiques chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

La tolérance au cours des études MEAD a été conforme au profil de tolérance connu de la dexaméthasone en implant intravitréen avec une fréquence importante de cataracte (20,1 % avec l'implant intravitréen de dexaméthasone *versus* 6,0 % avec les injections simulées), d'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) (27,7 % *versus* 2,3 %) et d'hémorragie conjonctivale (16,4 % *versus* 9,7 %). Les événements oculaires graves liés à l'injection (détachement de rétine, glaucome, endophtalmie) ont concerné moins de 1 % des patients.

8.1.1.2 Etude 024 : OZURDEX (dexaméthasone) *versus* ranibizumab

Il s'agit d'une étude randomisée en simple aveugle (pour l'évaluateur) qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'OZURDEX (dexaméthasone) par rapport à LUCENTIS (ranibizumab) en termes de variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à l'inclusion chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la MAVC au cours des 12 mois (moyenne des variations de MAVC mesurées mensuellement par rapport à l'inclusion) par rapport à l'inclusion mesurée sur l'échelle ETDRS.

L'analyse de non-infériorité a été effectuée sur les populations en (ITT et en *Per Protocole* (PP)).

Un total de 363 patients a été inclus dont 181 dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et 182 dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab).

La population PP comportait 177 patients dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et 181 patients dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes.

Dans la population PP, la variation de la MAVC au cours des 12 mois par rapport à l'inclusion a été de +4,34 ($\pm 7,34$) lettres dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et de +7,60 ($\pm 6,74$) lettres dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab), soit une différence de -3,31 lettres avec un $IC_{95\%} = [-4,74 ; -1,88]$. La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence entre les traitements étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini dans le protocole (-5 lettres), il pouvait être conclu à la non-infériorité d'OZURDEX (dexaméthasone) par rapport à LUCENTIS (ranibizumab).

La variation moyenne de la MAVC à 12 mois (critère de jugement secondaire) a été de +2,4 lettres dans le groupe OZURDEX et de +9,0 lettres dans le groupe LUCENTIS, soit une différence de - 6,6 lettres ($p < 0,001$).

Le pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de 12,2 % dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et de 25,3 % dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab) soit une différence de -13,3 % ($p = 0,001$).

Chez les patients pseudophaques, sous-groupe prévu au protocole comportant 116 patients dont 54 dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et 62 dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab), la variation moyenne de la MAVC au cours des 12 mois par rapport à l'inclusion n'a pas été significativement différente entre les deux groupes.

Ces résultats ne sont pas démonstratifs dans la mesure où :

- il s'agissait d'une étude menée en simple aveugle (pour l'évaluateur) ;
- cette étude ne comportait pas de groupe placebo en tant que témoin de validation interne de l'étude, or ce bras supplémentaire, permettant de vérifier que le comparateur produit des effets similaires à ceux déjà observés, est d'autant plus important que les effets sont de faible amplitude avec les médicaments étudiés ;
- le seuil de non-infériorité choisi dans cette étude n'est pas approprié car une différence de 5 lettres correspond au seuil de pertinence clinique minimale en termes de variation moyenne de la MAVC habituellement retenu pour une analyse de supériorité et les effets observés sont de faible amplitudes (< 5 lettres pour OZURDEX).

08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 29 avril 2015¹)

Analyse combinée des études pivot MEAD

Les événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement par OZURDEX (dexaméthasone) ou à la procédure d'injection les plus fréquemment rapportés ont été : cataracte (20,1 % *versus* 6 % avec les injections simulées), augmentation de la PIO (27,7 % *versus* 2,3 %), hémorragie conjonctivale (16,4 % *versus* 9,7 %), hypertension oculaire (5,8 % *versus* 1,1 %).

L'augmentation de la PIO n'a pas dépassé 3,2 mm Hg à toutes les visites dans le groupe traité par OZURDEX (dexaméthasone).

L'incidence des EI oculaires graves liés au traitement a été de 4,6 % dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et de 0,3 % dans le groupe injections simulées. Il s'agissait principalement de cataractes (10 patients *versus* 3) et d'hémorragie intravitréenne (10 patients *versus* 5).

Les événements oculaires graves liés à l'injection (détachement de rétine, glaucome, endophtalmie) ont concerné moins de 1 % des patients.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'OZURDEX (dexaméthasone) (version 8.4, 16 août 2017) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes suivants :

Risques importants identifiés	Augmentation de la PIO, glaucome, HTO Formation d'une cataracte associée à une réduction de l'AV Détachement et hémorragie du vitré Endophtalmie (infectieuse / non infectieuse) Dérèglement rétinien, détachement rétinien Fuite importante du vitré ou hypotonie Migration de l'implant Mauvais placement de l'implant Rétinite secondaire à la réactivation d'infections virales latentes ou d'autres infections ophtalmiques
Risques importants potentiels	Effets systémiques des glucocorticoïdes (infections, altération de la cicatrisation et hypertension)
Informations manquantes	Usage pédiatrique Grossesse et allaitement Prise concomitante d'anticoagulants Patients avec une ischémie rétinienne importante

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2015 au 31 décembre 2019.

L'exposition totale à OZURDEX (dexaméthasone) est estimée à 604 080 patients-années dans le monde et 85 128 patients-années en France.

Au cours de la période considérée, un rappel de lots d'OZURDEX (dexaméthasone) a été effectué à la suite d'un défaut qualité (observation d'une particule de silicone dans certains implants).

Les complications possibles identifiées par le laboratoire et communiquées aux professionnels de santé par l'ANSM sont :

- obstruction de la vision par la particule ;
- inflammation intra-oculaire ;
- effets indésirables cornéens.

Le suivi des données de pharmacovigilance²³ n'ont pas permis d'identifier un signal de sécurité associé à ce défaut.

Le rapport bénéfice/risque d'OZURDEX (dexaméthasone) dans ses indications reste favorable.

8.3.4 Données issues du RCP

Les modifications apportées au RCP depuis la dernière évaluation¹ sont :

- mise à jour des rubriques 4.2 et 6.6 sur le mode d'administration de l'injection intravitréenne d'OZURDEX (dexaméthasone) ;
- mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP afin d'ajouter une mise en garde sur les troubles visuels faisant suite au résultat de l'évaluation du PRAC de la procédure EMEA/H/C/PSUSA/00000985/201801 ;

²³ plus de 1,5 millions d'unités distribuées dans le monde

- mise à jour du Plan de Gestion du Risque (8.3) et du RCP en accord avec les CCDS (« Company Core Data Sheet ») 7 et 8.

08.4 Données d'utilisation

8.4.1 Etude post-inscription LOUVRE 3

En réponse à la demande de la Commission dans son avis du 29 avril 2015¹, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude observationnelle LOUVRE 3 sur l'utilisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique.

L'inclusion des patients a commencé en octobre 2017 et le suivi des patients était prévu pour 24 mois.

A noter qu'en octobre 2018, un rappel de lots d'OZURDEX (dexaméthasone) a été fait à la suite d'un défaut qualité²⁴ découvert lors d'une inspection de routine. L'une des conséquences de ce défaut qualité a été l'arrêt par le laboratoire, en concertation avec les Comités scientifiques, des recrutements de patients dans l'étude post-inscription LOUVRE 3, d'un gel des bases et d'une analyse des données collectées avant la date du rappel de lot.

Cet arrêt prématuré de l'étude a fortement impacté les effectifs de l'étude post-inscription LOUVRE 3. En effet, le nombre de patients inclus et traités par OZURDEX (dexaméthasone) est près de 3 fois inférieur à l'objectif initial de 260 patients à inclure.

8.4.1.1 Méthode

Titre de l'étude	LOUVRE 3 : Etude observationnelle multicentrique et longitudinale de l'utilisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique.
Objectif principal de l'étude	Déterminer le gain maximum de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à la valeur initiale, chez des patients atteints d'OMD et traités par OZURDEX (dexaméthasone), avec un suivi de 24 mois et en fonction des sous-groupes suivants (indications définies par l'AMM) : - patients pseudophaques, - ou patients en échec d'un traitement non-corticoïde, - ou patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
Objectifs secondaires	Les principaux objectifs secondaires de l'étude étaient : - décrire les caractéristiques des patients inclus ; - décrire les modalités de prise en charge et de mise sous traitement ; - déterminer le délai du gain maximum d'acuité visuelle dans la population totale des patients traités par OZURDEX (dexaméthasone), et en fonction des sous-groupes ; - analyser l'évolution de la MAVC au cours du suivi de 24 mois ; - déterminer le pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC d'au moins 10 lettres, puis d'au moins 15 lettres à l'issue de chaque visite. - analyser la tolérance.
Type de l'étude	Etude observationnelle, prospective, multicentrique réalisée en France métropolitaine.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre octobre 2017 et octobre 2018 (arrêt prématuré). Suivi prévu pendant 24 mois (le dernier suivi a été réalisé à 12 mois).
Principaux critères d'inclusion	- Patient ayant un OMD pris en charge par un médecin participant - Patient homme ou femme - âge ≥ 18 ans
Principaux critères de non-inclusion	- Patient ne résidant pas en France métropolitaine - Patient participant à une autre étude.
Schéma de l'étude	Recrutement des médecins Un total de 14 centres investigateurs tirés au sort et prenant en charge l'OMD (ophtalmologistes hospitaliers, ou pratiquant en cliniques privées ou en cabinets

²⁴ présence de particules de silicone dans certains implants

	privés) a été sélectionné. Les centres devaient inclure de façon consécutive tous les patients atteints de diabète de type I ou II et ayant un OMD, traités ou non par OZURDEX (dexaméthasone), reçus en consultation au cours de la période d'inclusion, avec un maximum de 10 à 11 patients traités par médecin. Les investigateurs ont été recrutés à partir d'une liste exhaustive de 150 médecins prescripteurs d'OZURDEX (dexaméthasone) et tirés au sort selon le statut public/privé (80 % publics / 20 % privés) et la taille du centre (fonction du nombre mensuel moyen d'OMD vus en consultation dans le centre). Traitement et visites de suivi Les décisions de traitements et le suivi étaient laissés à l'appréciation des médecins investigateurs conformément à la nature observationnelle de l'étude. Aucune molécule n'a été fournie dans le cadre de cette étude. Le recueil des données a été effectué à J0 puis S6, M6, M12, M18 et M24 correspondant au rythme habituel des visites en pratique clinique courante. Des visites de suivi pouvaient avoir lieu entre ces intervalles et ont été renseignées. Données collectées Tous les patients pris en charge pour un diabète de type I ou II et ayant un OMD, traités ou non par OZURDEX (dexaméthasone), ont été décrits à l'inclusion. Les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone), ont été décrits tout au long du suivi. Diagramme de l'étude : INCLUSION : J0 SUIVI : S6, M6, M12, M18, M24 Populations analysées : - Patients non traités par Ozurdex® à l'inclusion - Patients traités par Ozurdex® à l'inclusion Données collectées & analysées : - Caractéristiques cliniques des patients à J0 (âge, sexe, MAVC, PIO, score de flu vitréen, épaisseur maculaire, comorbidités), qualité de vie et Els - Caractéristiques des médecins investigateurs - Analyses principales : - Meilleur gain de MAVC au cours du suivi par rapport à J0 après traitement par Ozurdex® - Analyses secondaires : - Evolution de l'acuité visuelle à S6, M6, M12, M18, M24 par rapport à J0 (délai d'obtention du gain maximum de MAVC, nombre (%) de patient avec une amélioration de la MAVC à S6, M6, M12, M18, M24 par rapport à J0) - Evolution de l'épaisseur rétinienne à S6, M6, M12, M18, M24 par rapport à J0 (meilleure réduction de l'épaisseur rétinienne au cours du suivi, diminution d'au moins 20% et disparition de l'œdème) - Conditions de mise sous traitement par Ozurdex® (caractéristiques des patients, contrôle du taux d'HbA1c, contrôle de la pression artérielle, traitements antérieurs, échec aux traitements antérieurs) - Modalités de prise en charge au cours du suivi (nombre d'IVT, durée du traitement, délais de réinjection, changement de traitement, retraitement et raison de retraitement, examens de suivi) - Tolérance (Evénements Indésirables (EIs) survenus chez les patients traités par Ozurdex®, descriptions de la PIO au cours du suivi, description des HTO et cataractes)
Traitement étudié	OZURDEX (dexaméthasone)
Critère de jugement principal	Meilleure différence significative de MAVC par rapport à la valeur de base, selon l'échelle ETDRS à 4 mètres ou éventuellement l'échelle de Monoyer, au cours des 24 mois de suivi dans l'ensemble de la population et en fonction des sous-groupes.
Critères de jugement secondaires	- Evolution de l'acuité visuelle au cours du suivi de 24 mois (délai d'obtention du gain maximum de la MAVC, évolution de la MAVC au cours du suivi de 24 mois) ; - Pourcentage des patients avec une amélioration de la MAVC d'au moins 10 ou 15 lettres par rapport à l'inclusion ; - Meilleure réduction de l'épaisseur rétinienne au cours du suivi et le pourcentage des patients ayant une diminution de l'épaisseur rétinienne de 20 % au cours du suivi ;
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul du nombre de patients nécessaires a été réalisé à partir des résultats de l'étude clinique de Phase III MEAD, étude pivot ayant permis l'obtention de l'AMM d'OZURDEX (dexaméthasone), dans le traitement de l'OMD. Les hypothèses de calcul sont basées sur la différence significative de la MAVC (échelle ETDRS) entre J0 et S6, qui est l'intervalle de temps où la plus grande différence de la MAVC a été observée dans l'étude MEAD.

	Pour l'étude LOUVRE 3, l'objectif principal était d'évaluer le meilleur gain de MAVC par rapport à la valeur de base, après un traitement par OZURDEX (dexaméthasone), avec une précision de 5 %. En considérant une précision d'une lettre et en estimant le nombre de patients non traités par OZURDEX (dexaméthasone) ou ayant des données inexploitable ou perdus de vue à S6 à environ 30 %, un total d'environ 260 patients devait être inclus pour avoir environ 199 dossiers exploitables dans les 6 premiers mois (délai attendu pour le gain maximum).
Méthode d'analyse des résultats	Analyses descriptives : Tous les patients pris en charge pour un OMD, traités ou non par OZURDEX (dexaméthasone), ont été décrits à l'inclusion (âge, sexe, activité professionnelle, type de diabète, ancienneté du diagnostic du diabète et de l'OMD, AV, PIO, comorbidités et antécédents, taux d'HbA1c, pression artérielle, traitements antérieurs, patients phaqes/pseudophaques). De plus, sur les critères disponibles, les sujets inclus ont été comparés aux sujets non-inclus (enregistrés au sein d'un registre de non-inclusion). Analyse principale : La population des patients inclus et traités par OZURDEX (dexaméthasone) à l'issue de la visite d'inclusion constitue la population d'analyse principale. L'analyse du critère du jugement principal a été faite sur les données de la MAVC disponibles, et ce sur 3 sous-groupes d'analyses définis par la HAS : - Les patients pseudophaques, - Les patients en échec d'un traitement non-corticoïde, - Les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. Représentativité : A partir d'une base exhaustive de médecins prescrivant de l'OZURDEX dans le cadre d'OMD, le tirage au sort devait permettre une bonne représentativité des médecins. Néanmoins, les médecins tirés au sort pouvant refuser l'étude, il a été vérifié que les données disponibles des médecins participants étaient comparables à celles des médecins ayant refusé. La représentativité des patients a elle aussi été vérifiée en comparant les patients inclus aux patients non inclus.

8.4.1.2 Résultats

► Effectifs

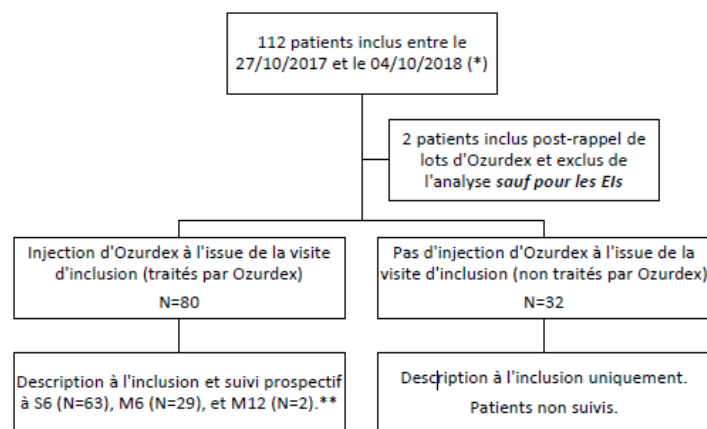
Un total de 123 patients a été inclus entre le 27/10/2017 et le 04/10/2018 au lieu des 260 patients prévus initialement. Parmi ces 123 patients, 112 patients inclus avant le 04/10/2018 (date de rappel de lot d'OZURDEX et donc de censure dans l'étude) ont pu être analysés.

Au sein des 14 centres actifs, 27 médecins ont participé aux inclusions, la majorité exerçant dans une structure publique (63 %).

Parmi ces 112 patients inclus, 80 ont bénéficié d'une injection d'OZURDEX (dexaméthasone) à l'issue de la visite d'inclusion et ont donc été suivis sur une période maximale de 12 mois. Il s'agit des patients de l'analyse principale (n = 80) (cf. Figure 1).

Parmi ces patients (n = 80), 63 patients ont effectué la visite à la semaine 6 de suivi, 29 patients ont réalisé la visite à 6 mois et seulement 2 patients ont effectué la visite à 12 mois (cf. Figure 1).

Aucun patient n'a été suivi au-delà de 12 mois. En effet, la totalité des patients inclus ont arrêté prématurément l'étude, dans 98,8 % des cas en raison de l'arrêt prématuré de l'étude.



(*) Date de publication du rappel de lot d'Ozurdex® par l'ANSM

(**) Visites de suivi réalisées avant le 04/10/2018. Aucun patient n'a atteint le suivi à M18.

Figure 1 : patients inclus dans l'étude LOUVRE 3

► Caractéristiques générales des patients

Les patients inclus étaient âgés de 67,3 ans en moyenne et majoritairement des hommes (60,7 %). L'ancienneté moyenne du diabète était de 18 ans et l'ancienneté moyenne de l'OMD était de 3,5 ans (cf. Tableau 3). Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de $7,8 \pm 1,9$ %.

Les patients étaient pseudophaques dans 61,3 % des cas avec un déséquilibre entre les groupes traités (64,6 %) et non-traités (53,1 %) par OZURDEX (dexaméthasone).

L'acuité visuelle moyenne à l'inclusion était de 61,9 lettres pour l'ensemble de la population et similaire dans les groupes traités (61,4 lettres) et non-traités (63,3 lettres) par OZURDEX (dexaméthasone).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – Etude LOUVRE 3

	Ensemble de la population (n = 112)	Traités par OZURDEX (n = 80)	Non traités par OZURDEX (n = 32)
Caractéristiques cliniques			
Age, moyen $\pm$ ET, années	67,3 $\pm$ 9,2	67,2 $\pm$ 9,0	67,4 $\pm$ 9,6
Sexe, patients / homme, n (%)	68 (60,7)	48 (60,0)	20 (62,5)
Caractéristiques de l'œil étudié			
Œil pseudophaque ¹ n (%)	68 (61,3 %)	51 (64,6 %)	17 (53,1 %)
Caractéristiques de la maladie (rétinopathie diabétique)			
Ancienneté moyenne $\pm$ ET du diagnostic d'OMD, en mois	42,4 $\pm$ 36,1	44,4 $\pm$ 34,4	37,1 $\pm$ 40,7
Traitement antérieur de l'OMD, n (%)			
Naïfs de tout traitement	14 (12,6)	11 (13,9)	3 (9,4)
Naïfs d'OZURDEX	21 (18,9)	8 (10,1)	13 (40,6)
Non-naïfs d'OZURDEX	76 (68,5)	60 (75,9)	16 (50)
Caractéristiques de la maladie (diabète et hypertension artérielle)			
Ancienneté moyenne $\pm$ ET du diagnostic de diabète, en années	18,2 $\pm$ 11,0	18,8 $\pm$ 11,3	16,7 $\pm$ 10,1
Type de diabète, n (%)			
Type 1 (Diabète Insulino-Dépendant ou DID)	22 (20,2)	13 (16,7)	9 (29,0)
Type 2 (Diabète Non-Insulino-Traité ou DNID)	48 (44,0)	34 (43,6)	14 (45,2)
Type 2 (Diabète Insulino-Traité ou DIT)	38 (34,9)	30 (38,5)	8 (25,8)
Type MODY	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0,0)
Taux d'HbA1c moyen $\pm$ ET	7,7 $\pm$ 1,7	7,8 $\pm$ 1,9	7,3 $\pm$ 1,1
Tension artérielle systolique en mmHg (TAS), moyenne $\pm$ ET	123,2 $\pm$ 42,8	125,6 $\pm$ 41,5	118,1 $\pm$ 46,5
Tension artérielle diastolique en mmHg (TAD), moyenne $\pm$ ET	68,5 $\pm$ 22,6	70,4 $\pm$ 20,4	63,9 $\pm$ 27,5
Examens cliniques à l'inclusion			

Acuité visuelle ETDRS, moyenne $\pm$ ET	61,9 $\pm$ 16,5	61,4 $\pm$ 16,5	63,3 $\pm$ 16,7
Epaisseur rétinienne centrale, moyenne (OCT) $\pm$ ET, μ m	425,2 $\pm$ 165,8	442,3 $\pm$ 181,8	382,8 $\pm$ 108,3
PIO, moyen $\pm$ ET, mmHg ²	14,6 $\pm$ 3,7	14,4 $\pm$ 3,7	15,1 $\pm$ 3,8
Comorbidités			
Comorbidités ophtalmologiques ³ , n (%), patients	100 (90,1)	70 (88,6)	30 (93,8)
Cataracte opérée	73 (73,0)	54 (77,1)	19 (63,3)
Glaucome	11 (11,1)	7 (10,1)	4 (13,3)
Hypertonie	18 (18,2)	13 (18,8)	5 (16,7)
Détachement postérieur du vitré	19 (19,2)	12 (17,4)	7 (23,3)
Hémorragie intravitréenne (opérée ou non)	9 (9,1)	4 (5,7)	5 (16,6)
Autre	9 (36,0)	4 (26,7)	5 (50,0)
Comorbidités générales⁴, n (%), patients	98 (88,3)	69 (87,3)	29 (90,6)
Hypercholestérolémie	54 (57,4)	41 (63,1)	13 (44,8)
Hypertension artérielle	87 (90,6)	63 (94,0)	24 (82,8)
AVC	8 (8,6)	7 (10,9)	1 (3,4)
Infarctus du myocarde	9 (9,7)	5 (7,8)	4 (13,8)
Autre maladie cardiovasculaire	16 (51,6)	13 (59,1)	3 (33,3)
Autre pathologie générale	51 (87,9)	38 (92,7)	13 (76,5)

¹ Patient porteur d'un implant du cristallin, généralement après chirurgie de la cataracte.
² Les valeurs normales de la tension intraoculaire sont < 21 mmHg
³ Au moins une comorbidité ophtalmique parmi : cataracte, glaucome, hypertonie, détachement postérieur du vitré, hémorragie intravitréenne, autre.
⁴ Au moins une comorbidité générale parmi : hypercholestérolémie, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde, autre maladie cardiovasculaire, autre pathologie générale.

Modalités de prise en charge

Parmi les 112 patients inclus, 80 patients (71,4 %) ont été traités par OZURDEX (dexaméthasone) et 32 patients n'ont pas reçu OZURDEX (dexaméthasone), qu'il s'agisse de patients traités par un autre traitement qu'OZURDEX (dexaméthasone) ou de patients non-éligibles au traitement (acuité visuelle élevée, glaucome non contrôlé...).

Conditions de mise sous traitement par OZURDEX (dexaméthasone)

L'œil étudié était pseudophaque à l'inclusion chez environ 64,6 % (n = 51/80) des patients inclus et traités par OZURDEX (dexaméthasone).

Parmi les patients inclus et devant recevoir un traitement par OZURDEX (dexaméthasone), seul 11 (13,9 %) patients étaient naïfs de tout traitement à l'inclusion, soit une utilisation d'OZURDEX en première intention. Dans la majorité des cas (76 %), le traitement antérieur était OZURDEX (dexaméthasone).

Pour les 80 patients traités à l'issue de la visite d'inclusion, la prescription d'OZURDEX(dexaméthasone) a été motivée, entre autres²⁵, par :

- un échec aux traitements non-corticoïdes antérieurs (n = 30, 37 %) lié à un manque d'efficacité ;
- l'inadéquation d'un traitement non-corticoïde (n = 14, 17,5 %), essentiellement à cause d'un antécédent cardiovasculaire ou un suivi mensuel considéré impossible ;
- ou consécutivement à un antécédent de vitrectomie (n = 1,1 %).

Les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) ont reçu en moyenne 1,4 injection sur une durée moyenne de suivi de 8,3 mois :

- 55,7 % des patients (n = 44) n'ont pas reçu d'autre traitement au cours du suivi ;
- 40,5 % des patients (n = 32) ont reçu au moins une autre injection d'OZURDEX (dexaméthasone) (essentiellement en raison d'une augmentation de l'épaisseur rétinienne après amélioration ou détérioration de l'acuité visuelle). Pour ces patients, le délai moyen entre deux injections était d'environ 4,4 mois.
- 3,8 % des patients (n = 3) ont reçu un autre traitement qu'OZURDEX (dexaméthasone).

²⁵ La majorité de ces raisons étaient la poursuite d'un traitement par OZURDEX (dexaméthasone) débuté avant l'inclusion dans l'étude.

► Efficacité

Critère de jugement principal

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de $61,36 \pm 16,49$ lettres ($n = 76/80$) chez les patients devant recevoir OZURDEX (dexaméthasone).

Chez ces patients, le meilleur gain moyen en termes de MAVC a été de $3,6 \pm 8,0$ lettres par rapport à l'inclusion, observé sur une durée moyenne de suivi de 8,3 mois ($n = 59/80$).

Principaux critères de jugement secondaire

Le délai moyen pour atteindre le gain maximum de MAVC a été de 77,2 jours soit environ 2,5 mois (données disponibles chez 62/80 patients traités).

L'analyse des patients qui avaient une amélioration de la MAVC d'au moins 10 lettres, puis d'au moins 15 lettres à l'issue de chaque visite, a été réalisée chez un très faible nombre de patients (26 patients/80 à 6 mois de suivi et chez 2 patients à 12 mois de suivi). Compte tenu du faible effectif, les résultats de l'analyse à 6 mois sont donnés à titre indicatif :

- 4/26 patients ont eu une amélioration de la MAVC ≥ 10 lettres à 6 mois de suivi ;
- 2/26 patients ont eu une amélioration de la MAVC ≥ 15 lettres à 6 mois de suivi.

L'épaisseur rétinienne a diminué de $146,4 \pm 158,9$ μm en moyenne chez les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) ($n = 61/80$).

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes ont été prévues dans cette étude, parmi lesquelles :

- patients pseudophaques / non pseudophaques
- patients en échec ou non au traitement non-corticoïde antérieur
- patient pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas
- diabète contrôlé ou non à l'inclusion en fonction du taux d'HbA1c.

Compte tenu des faibles effectifs de patients pour lesquels des données étaient disponibles dans ces différents sous-groupes et du caractère exploratoire de ces analyses, leurs résultats ne sont pas détaillés.

► Tolérance

Un total de 66 événements indésirables (EI) a été rapporté chez 30 patients. La majorité des EI rapportés étaient des EI ophtalmologiques (71,4 %).

Parmi les EI rapportés, 17 ont été considérés graves, survenus chez 9 patients.

Les EI ont été considérés comme liés à OZURDEX (dexaméthasone) dans 45,4 % des cas ($n = 30$), principalement :

- hypertonie oculaire (chez 7/30 patients) ;
- cataracte (chez 5/30 patients) ;
- hémorragie conjonctivale (chez 4/30 patients).

Parmi ces EI, 3 EI étaient graves (2 cataractes, 1 panophtalmie en segment antérieur).

Le traitement par OZURDEX (dexaméthasone) a été arrêté chez 5 patients (dont 1 arrêt notifié après le 04/10/2018, date d'arrêt de l'étude) en raison d'une cataracte ($n = 3$), d'une panophtalmie en segment antérieur sur œil adelphe ($n = 1$) et une hypertension oculaire ($n = 1$).

8.4.2 Données d'utilisation issues de l'étude EPPM

Le laboratoire a fourni les résultats de l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) menée par IQVIA sur l'année 2019 chez 36 ophtalmologues. Ces résultats montrent que :

- les 36 ophtalmologues interrogés ont examiné 1 005 patients atteints d'un OMD, ont réalisé 1 611 injections (entre le 1^{er} janvier et 31 décembre 2019) pour un total de 1094 yeux traités dans l'OMD ;
- 66 % des patients ont eu une seule injection d'OZURDEX (dexaméthasone) et 26 % ont eu deux injections ;

- la 1^{ère} injection dans l'OMD intervenait en moyenne 10,7 mois après le diagnostic ; le temps moyen entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection était de 4,8 mois dans l'OMD ;
- les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) dans l'OMD étaient dans 55 % des cas des patients de sexe masculin et l'âge moyen était de 65 ans.

08.5 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale d'OZURDEX (dexaméthasone) dans « la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas », la Commission, dans son avis du 29 avril 2015¹, avait octroyé à OZURDEX (dexaméthasone) un SMR modéré et une ASMR V dans périmètre limité au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte, lorsque l'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients pseudophaques, ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde, ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. Par conséquent, le SMR était insuffisant dans les autres cas. La Commission avait considéré qu'OZURDEX (dexaméthasone) était un traitement de seconde intention dans l'indication remboursable.

De plus, elle avait conclu que la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique n'était pas assurée en raison :

- des nombreux biais méthodologiques des études et l'absence de concordance entre les résultats des deux études cliniques (MEAD 010 et 011) *versus* injections simulées ;
- des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès 4^e mois après l'injection) ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé ;
- des effets indésirables fréquents (cataracte, hypertension oculaire, hémorragie conjonctivale).

En conséquence, les conclusions de la Commission avaient été complétées par une demande de données complémentaires sur le suivi en vie réelle des conditions d'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone), de son efficacité et sa tolérance à moyen et long terme, afin de procéder à une réévaluation dans un délai de 2 ans.

La présente réévaluation d'OZURDEX (dexaméthasone) repose essentiellement sur les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la Commission (étude LOUVRE 3), ainsi que sur les données actualisées de tolérance.

► Etude post-inscription LOUVRE 3

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude LOUVRE 3. Il s'agit d'une étude française, prospective, observationnelle, multicentrique, ayant étudié, l'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone) chez des adultes atteints d'OMD.

Le critère de jugement principal était le meilleur gain de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours du suivi par rapport à la valeur à l'inclusion, après un traitement par OZURDEX (dexaméthasone) et en fonction de différents sous-groupes, notamment les patients pseudophaques, les patients en échec d'un traitement non-corticoïde et les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

En octobre 2018, un rappel de lots d'OZURDEX (dexaméthasone), lié à un défaut qualité²⁶, a conduit à l'arrêt de l'étude LOUVRE 3, au gel des bases et à une analyse des données collectées avant la date du rappel de lot. En conséquence, seuls 112 patients, sur les 260 patients prévus initialement, ont été inclus dans l'étude, dont 80 traités par OZURDEX (dexaméthasone).

Parmi les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone), 63/80 patients ont effectué la visite à la semaine 6, 29/80 patients ont été suivis à 6 mois et seulement 2/80 patients ont été suivis à 12 mois. Aucun patient n'a été suivi au-delà (à 18 mois et 24 mois).

²⁶ présence de particules de silicone dans certains implants

Conditions de mise sous traitement par OZURDEX (dexaméthasone)

Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de $7,8 \pm 1,9$ %.

L'œil étudié était pseudophaque à l'inclusion chez environ 64,6 % (n = 51/80) des patients inclus traités par OZURDEX (dexaméthasone).

Pour les 80 patients traités à l'issue de la visite d'inclusion, la prescription d'OZURDEX (dexaméthasone) a été motivée, par :

- la poursuite d'un traitement par OZURDEX (dexaméthasone) dans 76 % des cas (n = 60);
- un échec aux traitements non-corticoïdes antérieurs (n = 30, 37 %) lié à un manque d'efficacité ;
- l'inadéquation d'un traitement non-corticoïde (n = 14, 17,5 %), essentiellement à cause d'un antécédent cardiovasculaire ou un suivi mensuel considéré impossible ;
- ou consécutivement à un antécédent de vitrectomie (n = 1,1 %).

Les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) ont reçu en moyenne 1,4 injection sur une durée moyenne de suivi de 8,3 mois, parmi lesquels :

- 55,7 % (n = 44) n'ont pas reçu d'autre traitement au cours du suivi ;
- 40,5 % (n = 32) ont reçu au moins une autre injection par OZURDEX (dexaméthasone) (essentiellement en raison d'une augmentation de l'épaisseur rétinienne après amélioration ou une détérioration de l'acuité visuelle). Pour ces patients, le délai moyen entre deux injections a été d'environ 4,4 mois.
- 3,8 % des patients (n = 3) ont reçu un autre traitement qu'OZURDEX (dexaméthasone).

Critère de jugement principal

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de $61,36 \pm 16,49$ lettres (n = 76/80). Chez les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone), le meilleur gain moyen de la MAVC a été de $3,6 \pm 8,0$ lettres par rapport à l'inclusion, observé sur une durée moyenne de suivi de 8,3 mois (n = 59/80).

Critères de jugement secondaire

Le délai moyen pour atteindre le gain maximum de la MAVC a été d'environ 2,5 mois (données disponibles chez 62/80 patients traités).

L'analyse des patients qui ont eu une amélioration de la MAVC d'au moins 10 lettres, puis d'au moins 15 lettres à l'issue de chaque visite a été réalisée chez un très faible nombre de patients (26 patients/80 à 6 mois de suivi et chez 2 patients à 12 mois de suivi). Du fait de ces faibles effectifs, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats de cette analyse.

Tolérance

La tolérance au cours de l'étude post-inscription LOUVRE 3 a été conforme au profil de tolérance connu d'OZURDEX (dexaméthasone).

Un total de 66 événements indésirables (EI) a été rapporté chez 30 patients. La majorité des EI rapportés étaient des EI ophtalmologiques (71,4 %). Parmi les EI rapportés, 17 EI ont été considérés graves, survenus chez 9 patients.

Les EI ont été considérés comme liés à OZURDEX (dexaméthasone) dans 45,4 % des cas (n = 30), parmi lesquels, 3 EI étaient graves (2 cataractes, 1 panophtalmie OZURDEX en segment antérieur).

Les principaux EI liés à OZURDEX (dexaméthasone) ont été :

- hypertonies oculaires (chez 7/30 patients) ;
- cataractes (chez 5/30 patients) ;
- hémorragies conjonctivales (chez 4/30 patients).

Le traitement par OZURDEX (dexaméthasone) a été arrêté chez 5 patients (dont 1 arrêt a été notifié après le 04/10/2018, date d'arrêt de l'étude) : 3 cas de cataracte, 1 cas de panophtalmie en segment antérieur sur œil adelphe et une hypertension oculaire.

Données d'utilisation

Les données d'utilisation de l'enquête menée par IQVIA (Etude Permanente sur la Prescription Médicale) ont montré que les caractéristiques des patients traités et les conditions d'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone) sont similaires à celles de l'étude post-inscription LOUVRE 3. Il est à noter que le délai moyen entre deux injections d'OZURDEX (dexaméthasone) a été similaire dans

les deux analyses, de 4,8 mois dans l'enquête IQVIA et 4,4 mois dans l'étude observationnelle LOUVRE 3.

■ Discussion

Les résultats de l'étude observationnelle LOUVRE 3 montrent que les critères de mise sous traitement d'OZURDEX, dexaméthasone en implant intravitréen, sont globalement conformes au périmètre de remboursement retenu en termes d'acuité visuelle et de contrôle du diabète. Les patients de l'étude étaient majoritairement pseudophaques (64,6 % des patients traités par dexaméthasone en IVT) ou ayant été traités par OZURDEX (dexaméthasone) en 2^e intention (après échec des traitements non-corticoïdes (37 % des patients traités par dexaméthasone en IVT) ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convenait pas à cause d'un antécédent cardiovasculaire ou un suivi mensuel considéré impossible (17,5 % des patients traités par dexaméthasone en IVT), ce qui est conforme au périmètre de remboursement retenu.

Par ailleurs, le délai moyen pour atteindre le gain maximum de la MAVC a été de 2,5 mois dans l'étude observationnelle LOUVRE 3 comme dans l'étude de non-infériorité versus ranibizumab (étude 024), une diminution de l'efficacité a été observée à partir du 4^e mois après l'injection d'OZURDEX (dexaméthasone). Ces résultats indiquent, par conséquent, que le pic d'effet d'efficacité est obtenu rapidement mais qu'il ne se maintient pas dans le temps, imposant des injections plus fréquentes que ce qui est recommandé par l'AMM (délai d'environ 6 mois entre 2 injections).

Le gain maximum de la MAVC dans l'étude LOUVRE 3 (3,6 lettres) a été similaire à la variation moyenne observée dans les études cliniques MEAD après 3 ans de traitement (4,1 lettres dans l'étude MEAD 010 et 2,9 lettres dans l'étude MEAD 011). Elle reste, par conséquent, inférieure au seuil de pertinence clinique de 5 lettres.

Il persiste des incertitudes en raison de l'arrêt prématuré de l'étude qui a fortement impacté l'effectif prévu initialement (63/80 patients ont effectué la visite à la semaine 6, 29/80 patients ont été suivis à 6 mois et seulement 2/80 patients ont été suivis à 12 mois. Aucun patient n'a été suivi au-delà (à 18 mois et 24 mois), notamment en ce qui concerne :

- l'efficacité sur des critères cliniquement pertinents tels que le gain d'au moins 10 lettres et d'au moins 15 lettres ;
- l'efficacité dans les sous-groupes de patients définis par l'AMM (patients pseudophaques, patients en échec des traitements non-corticoïdes et patients pour lesquels un traitement corticoïde ne convient pas) ;
- l'efficacité à moyen ou long terme (seuls 29 patients ont été suivis à 6 mois et 2 patients à 12 mois).

Par ailleurs, on peut regretter que cette étude ait inclus très peu de patients nouvellement traités par OZURDEX (dexaméthasone).

Au total, en raison de l'arrêt prématuré de l'étude la portée des nouvelles données disponibles issues de l'étude observationnelle est limitée.

En conséquence, OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez les patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de ses facteurs de risque (équilibre glycémique, tensionnel, lipidique et arrêt du tabac) sont un préalable à toute autre thérapeutique pour traiter la baisse visuelle due à un œdème maculaire diabétique. Le contrôle de la glycémie ainsi que celui de la tension artérielle, dans les limites requises par les sociétés savantes, sont indispensables dans le but de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de l'OMD.

Parmi les autres types de prise en charge disponibles, la photocoagulation au laser focale, traitement de référence, s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situées à distance de la fovéa et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Le traitement médicamenteux comporte les anti-VEGF en injections intravitréennes [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone), et ILUVIEN (acétonide de fluocinolone)]. Les grands principes du traitement médicamenteux de l'OMD sont :

- traiter **précocement** pour ne pas laisser se chroniciser l'OMD (délai de 3 mois semble raisonnable) ;
- traiter **intensivement** : phase d'induction pour les anti-VEGF et réinjection dès le début de la récurrence pour l'implant intravitréen d'OZURDEX (dexaméthasone) ;
- traiter de façon **persistante** : maintenir une pression thérapeutique prolongée durant au moins les 2 premières années.

Les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] en injections intravitréennes sont des traitements de 1^{ère} intention lorsque la baisse visuelle est associée à une forme diffuse d'OMD ou en cas de fuites proches du centre de la macula.

L'AMM d'OZURDEX (dexaméthasone) limite son utilisation d'une part, aux patients pseudophaques ou aux patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas, sous-populations dans lesquelles il est considéré comme un traitement de 1^{ère} intention, ou aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2^{ème} intention.

Pour les anti-VEGF, comme pour OZURDEX, la Commission recommande que ces traitements soient utilisés uniquement lorsque l'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Par ailleurs, elle a recommandé l'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone) en deuxième intention dans ce périmètre d'indication restreint (avis d'inscription du 29 avril 2015 et de renouvellement de l'inscription du 6 avril 2016).

Dans les OMD chroniques, l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN) est une option thérapeutique, en cas d'échec aux autres traitements, notamment aux anti-VEGF, à OZURDEX (dexaméthasone) et au laser, si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréomaculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes⁴.

Selon les recommandations de la société française d'ophtalmologie⁴ (2016), OZURDEX (dexaméthasone) est indiqué dans l'OMD associé à une baisse visuelle :

- **en première intention** : chez les patients pseudophaques ou chez les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas ;
- **en deuxième intention**, chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Selon les recommandations de la Société européenne des spécialistes de la rétine (EURETINA) de 2017²⁷, les corticoïdes sont préconisés en **deuxième intention**, notamment chez les non-répondeurs aux traitements par anti-VEGF (après 3 à 6 injections, selon les patients). Ils peuvent être préconisés en **première intention** chez les patients ayant un risque cardiovasculaire majeur (ces patients étaient majoritairement exclus des études cliniques des anti-VEGF).

Selon les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie (2016), Le choix entre les deux anti-VEGF disponibles, ranibizumab ou aflibercept, sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologues prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison des deux traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le choix entre anti-VEGF et corticoïdes pour traiter l'OMD fera intervenir non seulement des critères oculaires (caractère phaïque du patient, pseudophaïque, aphaïque, présence ou non d'un glaucome ou d'une hypertension oculaire, sévérité de la rétinopathie diabétique, acuité visuelle) mais aussi systémiques (antécédent récent de pathologie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire aiguë) et de terrain (âge, facilité de déplacement du patient, éloignement, possibilité de suivi régulier, etc.).

Chez les patients pseudophaïques, la prescription des corticoïdes dans le traitement de l'OMD devra être faite après information des patients sur le risque élevé de cataracte. La pression intra-oculaire devra être surveillée régulièrement.

Un algorithme de consensus international de prise en charge de l'OMD a été publié dans l'« European Journal of Ophthalmology »²⁸ pour guider les ophtalmologistes dans leur choix de traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD. Le choix entre anti-VEGF (ranibizumab LUCENTIS et aflibercept EYLEA) et OZURDEX (dexaméthasone) dépend de nombreux critères :

- ophtalmologiques (antécédent de glaucome, statut du cristallin (phaïque ou pseudophaïque), biomarqueurs OCT d'inflammation (points hyper réfléchifs, exsudats secs, décollement séreux rétinien) et antécédent de vitrectomie.
- généraux (antécédent d'AVC ou d'infarctus)
- stade de la rétinopathie diabétique
- observance du patient a priori mauvaise ou visites mensuelles pendant le premier semestre impossible à honorer par le patient (à cause de difficulté de trajet, motivation, déni de la maladie, nombre de RDV trop important ...)

En cas d'inefficacité de traitement (amélioration de l'acuité visuelle inférieure à 5 lettres et/ou diminution de l'épaisseur maculaire centrale < 20% ; ou si récurrence jugée trop fréquente), un changement d'un traitement à un autre peut être réalisé.

Place d'OZURDEX (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique :

OZURDEX (dexaméthasone) a une place dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les situations suivantes :

- **en première intention** chez les patients pseudophaïques ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas,
- **en deuxième intention** chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaïques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertension oculaire, statut du cristallin (phaïque ou pseudophaïque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, d'un antécédent de vitrectomie, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

²⁷ Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas B, S, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A: Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica 2017;237:185-222.

²⁸ Kodjikian L, Bellocq D, Bandello et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. European Journal of Ophthalmology 2019

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

► La spécialité OZURDEX (dexaméthasone), implant intravitréen est un médicament à visée curative de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

► Son rapport efficacité/effets indésirables reste faible.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

► OZURDEX (dexaméthasone) a une place dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les situations suivantes :

- **en première intention** chez les patients pseudophaques ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas,
- **en deuxième intention** chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'OMD qui engendre une baisse d'acuité visuelle et qui représente la première cause de cécité chez les patients de moins de 50 ans ;
- de la prévalence de l'OMD chez les diabétiques estimée à 3 % ;
- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas ;
- de l'absence de réponse au besoin partiellement couvert identifié au regard :
 - de la faible amélioration de la meilleure acuité visuelle observée avec OZURDEX (dexaméthasone) dans les études cliniques et dans l'étude observationnelle post-inscription LOUVRE 3 (inférieure au seuil de pertinence clinique de 5 lettres) ;
 - de l'absence de données spécifiques dans les sous-groupes de patients définis par l'AMM (patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas) ;
 - de l'absence de comparaison aux anti-VEGF ;
 - des risques d'effets indésirables spécifiques associés à l'administration d'un corticoïde intraoculaire et observés avec OZURDEX (dexaméthasone) tels qu'une augmentation de la pression intra-oculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale ;
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients, aspect particulièrement important dans cette maladie invalidante ;
 - de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins et sur le parcours de soin et de vie du patient, malgré l'intérêt potentiel de disposer avec

OZURDEX (dexaméthasone) d'un traitement permettant la réduction du nombre d'injections comparativement aux anti-VEGF et compte tenu :

- de la persistance des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès le 4^{ème} mois en moyenne après l'injection) ;
- de la nécessité d'une surveillance régulière du patient en raison des effets indésirables spécifiques liés à l'administration d'un corticoïde intraoculaire ;

OZURDEX (dexaméthasone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX (dexaméthasone) 700 µg, implant intravitréen, reste modéré dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophaques,
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Il reste insuffisant dans les autres cas.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophaques,
- ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. »

et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophaques,
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Compte tenu de :

- de la faible amélioration de l'acuité visuelle, inférieure au seuil de pertinence clinique, observée avec OZURDEX (dexaméthasone) dans les études cliniques MEAD 010 et 011 randomisées en simple aveugle versus placebo et dans l'étude observationnelle LOUVRE 3 qui a été arrêtée prématurément ;
- des risques d'effets indésirables spécifiques associés à l'administration d'un corticoïde intraoculaire et observés avec OZURDEX (dexaméthasone) tels qu'une augmentation de la pression intra-oculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale ;
- de l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (dexaméthasone) à celles des anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) à moyen et long terme ;
- l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie par rapport aux anti-VEGF ;

la Commission estime qu'OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, comportant notamment les anti-VEGF LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

► Dans les autres situations : sans objet.

010.3 Population cible

La population cible d'OZURDEX (dexaméthasone) est limitée aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique, pour lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophaques en cas de forme diffuse ou de fuites centrales ;
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ;
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Depuis le précédent avis, la prévalence du diabète et de l'OMD a été actualisée.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France a été actualisée à 5,2 %³ en 2019, soit, en se rapportant à la population générale française âgée de 18 ans et plus (données INSEE 2021²⁹), une population de 2 752 413 patients. La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %⁴ soit 82 572 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 55 048 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Etude Entred 2007-2010) soit 27 524 patients.

Patients pseudophaques ayant un OMD diffus ou avec fuites centrales :

Environ la moitié des OMD sont diffus³⁰ soit environ 13 762 patients.

Les OMD avec fuites centrales sont estimés d'après des avis d'expert à environ 10 000 patients.

Soit un total de 23 762 patients.

La proportion des pseudophaques peut être évaluée sur la base des études (MEAD, 024, VISTA et VIVID) autour de 30 % soit **7 100** patients pseudophaques ayant un OMD diffus ou avec fuites centrales avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique.

Patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde :

Selon avis d'experts, la proportion de patients non répondeurs à un traitement par anti-VEGF et/ou par laser peut être estimée entre 15 et 20 % soit une population de **4 100 à 5 500** patients ayant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique, non répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne conviendrait pas :

Selon avis d'expert, la proportion des patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne conviendrait pas peut être estimée entre 20 et 35 % soit une population de **5 500 à 9 600** patients ayant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique pour lesquels un traitement non-corticoïde ne conviendrait pas.

Au total, la population cible d'OZURDEX dans son indication faisant l'objet de la réévaluation peut être estimée entre **16 700 et 22 200 patients**.

²⁹ Bilan démographique estimé au 1^{er} janvier 2021 (population âgée de 18 ans ou plus estimée à 52.931.014). Institut national de la statistique et des études économiques. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5007688?sommaire=5007726> [consulté le 29 avril 2021]

³⁰ Romero P et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. J Diabetes Complications 2007; 21:172-80.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 23 juin 2021 Date d'adoption : 7 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur</u> 1 sachet aluminium de 1 implant avec applicateur (CIP : 34009 494 071 1 8)
Demandeur	Laboratoire ALLERGAN France SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date de l'AMM (procédure centralisée)</u> : 27/07/2010, pour le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). <u>Modifications de l'AMM</u> : AMM du 16/06/2011 : extension pour le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse. AMM du 29/08/2014 : extension pour le traitement des patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. 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
Code ATC	S01BA01