



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 7 JUILLET 2021

*afibercept*

**EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie**

**EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon**

Réévaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

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<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> intention, et d'autre part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2<sup>ème</sup> 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'EYLEA (aflibercept) dans la stratégie thérapeutique :**

EYLEA (aflibercept), anti-VEGF, reste un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10, et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

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, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et de ses capacités à observer le traitement.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Réévaluation à la demande de la Commission</b>
<b>Indication concernée</b>	EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
<b>SMR</b>	Le SMR reste <b>IMPORTANT</b> uniquement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il reste <b>INSUFFISANT</b> dans les autres cas.
<b>ASMR</b>	<u>Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée :</u> Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- des résultats des études cliniques disponibles, en particulier ceux issus des phases d'extension des études de phase III VIVID et VISTA versus la photocoagulation au laser ayant suggéré le maintien jusqu'à la semaine 148 de l'efficacité et du profil de tolérance de l'aflibercept en injections intravitréennes chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD impliquant le centre de la macula ;</li> <li>- des données de l'étude observationnelle APOLLON montrant que les résultats d'efficacité et de tolérance après 12 mois de suivi sont cohérents avec ceux des études cliniques VIVID et VISTA (variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée de +10,7 lettres dans les études VIVID et VISTA et +6,5 lettres dans l'étude observationnelle APOLLON) ;</li> </ul> mais considérant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'aflibercept (EYLEA) à celle de ranibizumab (LUCENTIS) et de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) à moyen et long terme ;</li> <li>- l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie ;</li> </ul> la Commission estime qu'EYLEA (aflibercept) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la <b>stratégie thérapeutique</b> , comportant LUCENTIS (ranibizumab) et OZURDEX (dexaméthasone), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte en cas formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula, 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
<b>ISP</b>	EYLEA (aflibercept) <b>n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	EYLEA (aflibercept) reste un <b>traitement de première intention</b> de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. 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, des antécédents cardio-cérébrovasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.
<b>Population cible</b>	Environ <b>23 760 patients</b> .
<b>Recommandations</b>	La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la réévaluation de la spécialité EYLEA 40 mg/ml (aflibercept), à la demande de la Commission conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, dans **le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique chez l'adulte**.

L'aflibercept, aussi connu sous le nom de VEGF-Trap, est une protéine de fusion soluble anti-VEGF qui se lie aux VEGF-A et B et au facteur de croissance placentaire (PIGF). Depuis le 26/08/2014, EYLEA (aflibercept) dispose d'une AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez l'adulte.

Dans son avis du 18 mars 2015<sup>1</sup>, la Commission de la Transparence avait considéré que :

- EYLEA (aflibercept) avait un **service médical rendu (SMR) important, sans impact attendu en termes d'intérêt de santé publique (ISP)** et une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**), comme LUCENTIS (ranibizumab), dans la prise en charge de la baisse d'acuité visuelle liée à l'OMD **dans un périmètre de l'indication limité** aux formes d'OMD diffuses ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée et que le **SMR était insuffisant dans les autres cas** ;
- EYLEA (aflibercept) était un **traitement de première intention** de la baisse de l'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.

Dans cet avis, la Commission avait également demandé au laboratoire de fournir des données complémentaires sur :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète, taux HB1Ac et pression artérielle, acuité visuelle, traitements antérieurs) et de suivi (notamment contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et les visites de suivi ;
- les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres ...) ;
- l'efficacité et la tolérance à long terme en pratique réelle.

Afin de répondre à la demande de la Commission, l'étude observationnelle APOLLON a été mise en place.

La réévaluation d'EYLEA (aflibercept) dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique chez l'adulte s'appuie notamment sur les résultats finaux de l'étude APOLLON.

## 02 INDICATIONS

---

« EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1 du RCP),
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) (voir rubrique 5.1 du RCP),

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18 mars 2015 pour EYLEA. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14030\\_EYLEA\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT14030.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14030_EYLEA_PIC_EI_Avis2_CT14030.pdf)

- **la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)** (voir rubrique 5.1 du RCP),
- la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique (voir rubrique 5.1 du RCP). »

## 03 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 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 diabète<sup>2</sup>.

La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %<sup>3</sup>. 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 ans<sup>3</sup>.

L'OMD est défini par un épaississement 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 épaississement rétinien en biomicroscopie et la tomographie par cohérence optique (OCT). 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)<sup>3</sup>.

Les principaux facteurs de risque de l'OMD sont la durée du diabète, le mauvais contrôle du diabète et de la tension artérielle. Par conséquent, le maintien de l'équilibre glycémique<sup>4</sup> et tensionnel<sup>5</sup> 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 normale<sup>3</sup>.

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

Dans le cas d'un œdème maculaire atteignant la région centrale, associé à une baisse d'acuité visuelle significative (acuité visuelle  $\leq$  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 (LUCENTIS), aflibercept (EYLEA)] 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

---

<sup>2</sup> 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]

<sup>3</sup> Creuset-GarcherC, MassinP, Glacet-BernardA, Weber Metal. Rapport SFO 2016. Œdème maculaire diabétique. Disponible sur : [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file\\_100021.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html)

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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

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 intravitréen 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 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<sup>3</sup>.

**Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la photocoagulation au laser, le ranibizumab, seul autre anti-VEGF ayant une AMM dans cette indication, et les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone) et, en dernier recours, ILUVIEN (acétonide de 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 notamment dans les formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula qui ne peuvent bénéficier de la photocoagulation au laser.**

## 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'EYLEA (aflibercept) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique indiqués dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due l'OMD.

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Anti VEGF en injection intravitréenne</b>						
LUCENTIS Ranibizumab  <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.	Renouvellement 19/09/2018	<b>Important</b> 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. <b>ISP</b>	<b>ASMR IV</b> 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
			Inscription 22/06/2011			
			En cours de réévaluation			
<b>Corticoïde en implant intravitréen</b>						
OZURDEX Dexaméthasone (implant intravitréen)  <i>Allergan France SAS</i>	Non	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	Renouvellement 06/04/2016	<b>Modéré</b> 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.	<b>ASMR V</b> par rapport à LUCENTIS chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique.  <b>ASMR V</b> par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en	Oui
			Inscription 29/04/2015			

		ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.		<b>Insuffisant</b> dans les autres cas. <b>Pas d'ISP</b>	cas de réponse insuffisante à un traitement non-corticoïde.  <b>ASMR V</b> par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.	
			En cours de réévaluation			

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'un autre corticoïde en implant dispose d'une AMM dans le traitement de l'OMD, ILUVIEN (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen), dont l'AMM limite son utilisation en dernière intention lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent d'EYLEA (aflibercept).

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

D'autres traitements non médicamenteux peuvent être utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD :

- Photocoagulation au laser
- Vitrectomie.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EYLEA (aflibercept) 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 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 » : LUCENTIS (ranibizumab) et, uniquement en 1<sup>ère</sup> intention chez les patients pseudophaques : OZURDEX (dexaméthasone) ;
- 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 en Europe

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	Patients atteints d'OMD ayant une épaisseur rétinienne > 400µm
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 <sup>6</sup> < 73 lettres (≤ 20/40 ou ≤ 0,5) et une ECR <sup>7</sup> ≥ 300 µm)
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité EYLEA (aflibercept) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'œdème maculaire diabétique avec un libellé superposable au libellé validé en Europe : « *EYLEA is a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor indicated for the treatment of patients with Diabetic Macular Edema (DME)* ».

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	18 mars 2015 (extension d'indication)
<b>Indication</b>	EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)
<b>SMR</b>	<p>► 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.</p> <p>► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.</p> <p>► Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité à long terme de l'aflibercept.</p> <p>► Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par</p>

<sup>6</sup> MAVC : Meilleure acuité visuelle corrigée

<sup>7</sup> ECR : Epaisseur centrale de la rétine

afibercept peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► 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<sup>8,9</sup>. 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 maculaire<sup>10</sup>. 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 et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle 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 EYLEA par rapport à LUCENTIS 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 doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- des doutes sur le respect du schéma posologique au profit d'un schéma PRN dès la première année ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Aucun impact supplémentaire d'EYLEA sur l'organisation des soins (nombre d'injections nécessaire et visites de suivi) n'est attendu par rapport à LUCENTIS.

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

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon et solution injectable en seringue préremplie, est :**

- **IMPORTANT** dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, 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.

ASMR

Comme LUCENTIS, EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue préremplie, 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 œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites

<sup>8</sup> Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

<sup>9</sup> Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

<sup>10</sup> 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.

	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.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Traitement de première intention</b> de la baisse de l'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.
<b>Etudes demandées</b>	La Commission de la Transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète, taux HB1Ac et pression artérielle, acuité visuelle, traitements antérieurs) et de suivi (notamment contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle) ;</li> <li>- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et des visites de suivi ;</li> <li>- les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres ...) ;</li> </ul> l'efficacité et la tolérance à long terme en pratique réelle.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

- deux études de phase III de supériorité VIVID et VISTA<sup>11</sup>, randomisées, en double aveugle, de 52 semaines, ayant comparé l'aflibercept au traitement par photocoagulation au laser chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD.
- une étude clinique réalisée par le réseau américain indépendant DRRCR net (The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network)<sup>12</sup>, multicentrique, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'aflibercept au ranibizumab et au bevacizumab dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD impliquant le centre de la macula.
- une étude de comparaison indirecte ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'aflibercept à celles des autres traitements utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD dont le ranibizumab. Les calculs de comparaisons indirectes et en réseau ont été réalisés à l'aide de la méthode de Bucher et de la méthode Bayésienne.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 18 mars 2015<sup>1</sup> sont rappelés ci-après (cf. 8.1.1. *Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission*).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la réévaluation d'EYLEA (aflibercept) sont :

- **les résultats à long terme (148 semaines) des études pivot VIVID et VISTA<sup>13</sup>**, dont les résultats à 52 semaines pour VIVID et VISTA et 100 semaines pour VISTA avaient été examinés par la Commission lors de l'examen initial<sup>1</sup> d'EYLEA (aflibercept) dans l'OMD.
- **Les résultats de l'étude VIOLET** (étude 17613), étude de phase IIIb, d'une durée de 100 semaines, dont l'objectif était d'étudier l'efficacité de l'aflibercept administré selon 3 schémas d'administration débutés après une année de traitement à doses fixes (5 injections mensuelles suivies d'une injection tous les 2 mois), chez des patients atteints d'OMD.

L'étude VIOLET faisait partie des engagements post-autorisation listés dans l'annexe II.D de l'AMM, dans l'objectif d'apporter des précisions à la rubrique « posologie et mode d'administration » du RCP sur le schéma d'allongement de l'intervalle entre 2 doses après la 1<sup>ère</sup>

<sup>11</sup> Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U et col. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014; S0161-6420(14)00426-6.

<sup>12</sup> The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med* 2015; 372:1193-1203.

<sup>13</sup> Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM et col. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2016;123(11):2376-2385.

année de traitement à intervalles fixes. Cette étude, en cours d'évaluation par le CHMP au moment de la soumission des données à la Commission (avis positif du CHMP le 20 mai 2021, suivi d'une Décision de la Commission Européenne le 21 juin 2021), ne sera pas détaillée dans cet avis.

- **Les résultats de l'étude ENDURANCE**<sup>14,15</sup>, étude d'extension, non comparative, menée à l'initiative de 4 centres investigateurs ayant participé à l'étude VISTA. Cette étude avait pour objectif de suivre le maintien des résultats fonctionnels et anatomiques chez des patients ayant poursuivi le traitement par aflibercept, selon un schéma d'administration à la demande (*pro re nata*) pendant 24 mois supplémentaires.  
Au total, 60 patients (14,7 %) de l'étude VISTA ont été inclus dans l'étude ENDURANCE, parmi lesquels, 54 patients ont terminé les 12 premiers mois de l'étude et 46 patients ont été suivis pendant 24 mois.  
Compte-tenu des effectifs faibles analysés et de l'absence de comparateur, les résultats de cette étude ne seront pas détaillés dans cet avis.
- **Les résultats de l'étude AQUA**<sup>16</sup> (17850), étude de phase IV, non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'étudier la qualité de vie liée à l'évolution de l'acuité visuelle chez des patients atteints d'OMD traités par aflibercept pendant 52 semaines. Cette étude n'étant pas comparative, elle ne sera pas détaillée dans cet avis.
- **Les résultats de l'étude post-inscription APOLLON** demandée par la Commission<sup>1</sup>, multicentrique, non comparative, prospective, d'une durée de 24 mois, chez des adultes atteints d'OMD.
- Les données issues de la littérature :
  - **étude clinique réalisée par le DRCRnet (protocole T)**, dont l'objectif était de comparer, chez des patients atteints d'OMD impliquant le centre de la macula, l'aflibercept, le ranibizumab et le bevacizumab (hors AMM). Les résultats à 2 ans<sup>17</sup> et 5 ans<sup>18</sup> de suivi ont été fournis par le laboratoire, toutefois ces résultats ne seront pas présentés dans la mesure où l'aflibercept n'a pas été utilisé selon un schéma d'administration validé par l'AMM<sup>19</sup> et où le ranibizumab n'a pas été utilisé à une posologie validée par l'AMM en Europe (0,3 mg au lieu de 0,5 mg).
  - **étude clinique réalisée par le DRCRnet (protocole V)**<sup>20</sup>, dont l'objectif était de comparer un traitement par aflibercept administré d'emblée toutes les 4 semaines<sup>21</sup>, à la photocoagulation au laser focale ou en grille (+/- aflibercept différé) et à l'observation (+/- aflibercept différé) chez des patients atteints d'OMD impliquant le centre de la macula, avec une acuité visuelle préservée (d'au moins 8/10<sup>ème</sup>). Dans la mesure où les patients ont une

<sup>14</sup> Wykoff CC, Le RT, Khurana RN et col. Outcomes With As-Needed Aflibercept and Macular Laser Following the Phase III VISTA DME Trial: ENDURANCE 12-Month Extension Study. Am J Ophthalmol 2017;173:56-63.

<sup>15</sup> Wykoff CC, Ou WC, Khurana RN et col. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. Br J Ophthalmol 2018;102:631-636.

<sup>16</sup> Garweg JG, Stefanickova J, Hoyng C, Schmelter T, Niesen T, Sowade O, Sivaprasad S; AQUA Investigators. Vision-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Aflibercept: The AQUA Study. Ophthalmol Retina 2019;3:567-575.

<sup>17</sup> Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et col. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. Ophthalmology 2016; 123:1351-9.

<sup>18</sup> Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K et col. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). Ophthalmology 2020;127:1201-1210.

<sup>19</sup> Injections intravitréennes mensuelles jusqu'à l'obtention d'une acuité visuelle de 20/20 ou plus avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure au seuil d'éligibilité (250 µm) et pas d'amélioration ou de dégradation de la réponse aux 2 dernières injections.

Une amélioration était définie par une amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 5 lettres ou une diminution de l'épaisseur centrale de la rétine d'au moins 10 %. Une dégradation était définie par une diminution de l'acuité visuelle d'au moins 5 lettres et une augmentation de l'épaisseur centrale de la rétine d'au moins 10 %.

<sup>20</sup> Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT et col.; DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321:1880-1894

<sup>21</sup> Après l'injection initiale d'aflibercept à la dose de 2 mg, les patients poursuivaient le traitement par une injection toutes les 4 semaines en tant que de besoin. Après 24 semaines de traitement, les injections d'aflibercept pouvaient être poursuivies au même rythme ou différées dans les conditions prévues par le protocole.

acuité visuelle préservée, ce qui n'est pas conforme au périmètre de remboursement retenu pour EYLEA (aflibercept) qui limite l'indication de l'aflibercept aux patients ayant une acuité visuelle < 5/10, les résultats de cette étude ne seront pas détaillés.

- La mise à jour des résultats de la **méta-analyse Cochrane**<sup>22</sup> publiée en 2014, ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, et analysée par la Commission à l'occasion de la demande de renouvellement de la spécialité LUCENTIS (ranibizumab) dans son avis du 19 septembre 2018<sup>23</sup>.
- Les données actualisées de tolérance et du suivi de pharmacovigilance.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 18 mars 2015<sup>1</sup>)

#### ► Etudes VIVID et VISTA : aflibercept versus photocoagulation au laser

Deux études de protocoles similaires (VISTA et VIVID), randomisées en double aveugle, ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation au laser, pendant 52 semaines, chez des adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD, celui-ci devant impliquer le centre de la macula. Une extension des études jusqu'à 148 semaines est prévue dans le protocole. Le score de meilleure acuité visuelle (MAVC) de l'œil étudié devait être compris entre 24 et 73 lettres (ETDRS<sup>24</sup>). A la semaine 24, les patients pouvaient recevoir un traitement additionnel (laser dans le groupe aflibercept et aflibercept dans le groupe laser) en fonction de critères prédéfinis.

Les résultats des deux études ont été comparables. Ainsi, après 52 semaines, la variation moyenne ajustée de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été plus importante dans le groupe aflibercept (administré selon la posologie de l'AMM soit aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines après 5 injections mensuelles (2 mg Q8W)) que dans le groupe laser :

- dans l'étude VISTA : 10,7 lettres dans le groupe aflibercept 2 mg Q8W *versus* 0,2 lettre dans le groupe laser, soit une différence (méthode des moindres carrés) de 10,45 lettres en faveur de l'aflibercept (IC<sub>97,5%</sub> = [7,73 ; 13,17], p < 0,0001).
- dans l'étude VIVID : 10,7 lettres dans le groupe aflibercept 2 mg Q8W *versus* 1,2 lettre dans le groupe laser, soit une différence (méthode des moindres carrés) de 9,1 lettres en faveur de l'aflibercept (IC<sub>97,5%</sub> = [6,3 ; 11,8], p < 0,0001).

L'aflibercept a aussi été supérieur au laser sur les critères de jugement secondaires : pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 10 lettres ou 15 lettres, pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux « stades » sur l'échelle de sévérité ETDRS<sup>25</sup> et variation de l'épaisseur rétinienne. En particulier, pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de :

- dans l'étude VISTA : 31,1 % dans le groupe aflibercept *versus* 17,8 % dans le groupe laser soit une différence de 23,3 % (p < 0,0001) ;  
dans l'étude VIVID : 33,3 % dans le groupe aflibercept *versus* 9,1 % dans le groupe laser, soit une différence de 24,2 % (p < 0,0001).

En termes de qualité de vie mesurée par les scores « activité en vision de près » et « activité en vision de loin » de l'échelle NEI VFQ-25, l'aflibercept s'est montré supérieur au laser uniquement dans l'étude VISTA pour le score « activité en vision de près ».

<sup>22</sup> Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2018

<sup>23</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 septembre 2018 relatif au renouvellement d'inscription de LUCENTIS (ranibizumab).

<sup>24</sup> ETDRS (« Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ») : échelle mesurant l'acuité visuelle. Le score est constitué par le nombre de lettres lues correctement.

<sup>25</sup> Il s'agit d'une échelle de sévérité de la rétinopathie. Cette échelle, qui divise la rétinopathie diabétique en 13 niveaux allant de l'absence de rétinopathie à l'hémorragie vitréenne sévère, peut être utilisée pour décrire la gravité globale de la rétinopathie et son évolution dans le temps. [Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1991;98 :823-33].



Il convient de remarquer que les résultats du groupe laser doivent être interprétés en tenant compte du fait qu'un pourcentage important de patients de ce groupe avaient reçu un traitement complémentaire par aflibercept, tel que le permettait le protocole, en comparaison des patients du groupe aflibercept qui ont reçu un traitement complémentaire par laser (31,8 % *versus* 0,7 % respectivement dans l'étude VISTA et 24,1 % *versus* 8,1 % respectivement dans l'étude VIVID).

Les résultats à plus long terme dans la phase d'extension de l'étude VISTA (100 semaines) ont suggéré le maintien de l'efficacité en termes de variation de la MAVC par rapport à l'inclusion avec une différence de 10,14 lettres en faveur de l'aflibercept ( $p < 0,0001$ ). Par ailleurs, des résultats similaires à ceux observés à la semaine 52 ont été observés à la semaine 100 pour les critères de jugement secondaires.

#### ► Méta-analyse de comparaison indirecte

Du fait d'un développement concomitant avec celui du ranibizumab dans l'indication de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, le laboratoire n'a pas réalisé d'étude clinique comparant l'aflibercept au ranibizumab. Afin de disposer de données comparatives *versus* ranibizumab, le laboratoire avait fourni une méta-analyse de comparaison indirecte selon la méthode de Bucher (4 études correspondant aux études pivots sur lesquelles reposent les AMM de l'aflibercept et du ranibizumab *versus* laser) et selon la méthode Bayésienne (10 études).

Les résultats de cette méta-analyse selon la méthode de Bucher ont montré une amélioration de la MAVC après 12 mois (critère de jugement principal des études) significativement plus importante de 4,8 lettres ( $IC_{95\%} = [2,52 ; 7,11]$ ) avec l'aflibercept par rapport au ranibizumab, quel que soit le modèle utilisé à effet fixe ou aléatoire, cependant, cette différence est à la limite de la pertinence clinique qui est de 5 lettres.

Un résultat similaire a été obtenu avec la méthode Bayésienne, mais il doit être interprété avec prudence dans la mesure où une hétérogénéité des études a été mise en évidence avec des risques de biais importants pour 6 des 10 études.

Concernant les critères de jugement secondaires (amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 10 lettres ou d'au moins 15 lettres, diminution de l'acuité visuelle d'au moins 10 ou 15 lettres...), aucune différence significative n'a été mise en évidence, excepté sur le pourcentage de patients ayant perdu au moins 10 lettres qui a été plus faible avec l'aflibercept, uniquement dans l'analyse selon la méthode de Bucher.

### 8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

#### Efficacité à long terme des études VIVID et VISTA (3 ans)

Le laboratoire a fourni les résultats de suivi à 148 semaines (3 ans) des études VIVID et VISTA : études de schémas similaires, de supériorité, multicentriques, randomisées en double aveugle de 52 semaines, ayant comparé EYLEA (aflibercept) au traitement par photocoagulation au laser chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD.

En l'absence de prise en compte des hypothèses sur l'évaluation des critères de jugement à la semaine 148 et de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire.

Un total de 466 patients a été randomisé dans l'étude VISTA et 406 patients dans l'étude VIVID. La majorité des patients randomisés a été suivie à 148 semaines (76,6 % de l'étude VISTA et 74,4 % de l'étude VIVID).

Les résultats après 148 semaines de suivi ont suggéré le maintien de l'efficacité de l'aflibercept *versus* laser :

- Etude VISTA : +10,5 lettres dans le groupe aflibercept 2Q8 *versus* +1,4 lettres dans le groupe laser ;
- Etude VIVID : +11,0 lettres dans le groupe aflibercept 2Q8 *versus* +1,3 lettres dans le groupe laser.

Les résultats à 148 semaines ont également suggéré le maintien de l'efficacité de l'aflibercept en termes de pourcentage de patients ayant un gain de MAVC  $\geq 10$  lettres ou 15 lettres, pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux « stades » sur l'échelle de sévérité ETDRS et

variation de l'épaisseur rétinienne (VISTA). En particulier, le pourcentage de patients ayant un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres a été de :

- Etude VISTA : 35,8 % dans le groupe aflibercept *versus* 13,6 % dans le groupe laser ;
- Etude VIVID : 42,2 % dans le groupe aflibercept *versus* 18,9 % dans le groupe laser.

Dans l'étude VISTA, les résultats à 148 semaines ont également suggéré le maintien de la réponse en termes de qualité de vie mesurée par le score « activité en vision de près » de l'échelle NEI VFQ-25.

### 8.1.3 Données issues de la littérature

#### Méta-analyse Cochrane<sup>22</sup>

Une mise à jour de la méta-analyse Cochrane réalisée en 2014, dont l'objectif était de comparer les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, a été publiée en 2018.

Les études intégrées à la méta-analyse ont été identifiées via une revue systématique de la littérature ayant sélectionné les études cliniques randomisées, comparatives, ayant comparé les anti-VEGF *versus* un autre anti-VEGF, un autre traitement ou un placebo jusqu'en avril 2017.

Au total, 24 études cliniques ont été sélectionnées dans cette mise à jour (dont 3 études avec l'aflibercept : études VIVID, VISTA et une étude de phase II<sup>26</sup>, et l'étude réalisée par le DRCRnet<sup>12,17</sup>).

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que le traitement par l'aflibercept est plus efficace que la photocoagulation au laser en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain  $\geq 15$  lettres (critère de jugement principal) (RR = 3,66, IC<sub>95%</sub> = [2,79 ; 4,79]).

Les résultats suggèrent également que les patients traités par ranibizumab ont moins de chance d'obtenir un gain  $\geq 15$  lettres comparé aux patients traités par aflibercept, à un an de suivi (RR = 0,75, IC<sub>95%</sub> = [0,60 ; 0,94], niveau de preuve modéré).

Le nombre d'études cliniques comparatives d'une durée de deux ans étant trop faible, il n'a pas été possible de conclure sur l'efficacité d'aflibercept comparativement aux autres traitements à ce terme.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans l'étude AQUA<sup>27</sup>, étude de phase IV, multicentrique (dont 2 centres en France), non comparative, d'une durée de 52 semaines dont l'objectif était d'évaluer l'évolution de la qualité de vie liée à la vision (questionnaire NEI-VFQ 25) chez des patients atteints d'OMD pendant la 1<sup>e</sup> année de traitement par aflibercept 2 mg, administré en 5 injections mensuelles suivies d'une injection toutes les 8 semaines.

Cette étude n'étant pas comparative, ses résultats ne sont pas présentés.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment évaluées par la Commission (avis du 18 mars 2015<sup>1</sup>)

Dans les études VISTA et VIVID (52 semaines pour VIVID et VISTA et 100 semaines pour VISTA), le profil de tolérance a été conforme à celui observé avec les précédentes indications de l'aflibercept dans la DMLA et les occlusions de la veine centrale de la rétine.

<sup>26</sup> Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Gao B, Zeitz O, Ruckert R, Schmelter T, Sandbrink R, Heier JS; da Vinci Study Group. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-65.

<sup>27</sup> Garweg JG, Stefanickova J, Hoyng C et col.; AQUA Investigators. Vision-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Aflibercept: The AQUA Study. *Ophthalmol Retina* 2019;3:567-575

Seules les kératites ponctuées ont été ajoutées et la fréquence des cataractes corticales (passées de peu fréquentes à fréquentes) et celle des uvéites (passées de rares à peu fréquentes) ont été précisées.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ( $\geq 1/10$ ) avec l'aflibercept sont des hémorragies conjonctivales, une diminution de l'acuité visuelle et une douleur oculaire.

Les événements thromboemboliques artériels sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF, 2 cas ont été imputés à l'aflibercept dans l'étude VISTA et 3 cas dans l'étude VIVID.

Dans l'étude du DRCRnet ayant comparé l'aflibercept au ranibizumab et évalué la tolérance à la semaine 52, le profil de tolérance de ces deux molécules a été comparable.

Au total, le profil de tolérance est conforme à celui observé avec les précédentes indications de l'aflibercept dans la DMLA et les occlusions de la veine centrale de la rétine.

Seules les kératites ponctuées ont été ajoutées et la fréquence des cataractes corticales (passées de peu fréquentes à fréquentes) et des uvéites (passées de rares à peu fréquentes) a été précisée.

Les effets indésirables les plus fréquemment ( $\geq 1/10$ ) observés avec l'aflibercept sont des hémorragies conjonctivales, une diminution de l'acuité visuelle et une douleur oculaire.

Les événements thromboemboliques artériels sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF, 2 cas ont été imputés à l'aflibercept dans l'étude VISTA et 3 cas dans l'étude VIVID.

Dans l'étude ayant comparé l'aflibercept au ranibizumab, le profil de tolérance de ces deux molécules a été comparable.

### 8.3.2 Nouvelles données de tolérance issues des études cliniques

#### **Etude VISTA : données à long terme (semaine 148)**

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire lié au traitement a été de 2,6 % (n = 8/307) dans les groupes aflibercept combinés (notamment : corps flottants, inflammation de la chambre antérieure, augmentation de la pression intraoculaire) et de 3,9 % (n = 6/154) dans le groupe laser.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non oculaire lié au traitement a été de 2,3 % (n = 7/307) dans les groupes aflibercept combinés et de 3,2 % (n = 5/154) dans le groupe laser.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire grave a été de 6,8 % (n = 21/307) chez les patients des groupes aflibercept combinés (notamment : hémorragie du vitré, cataracte, décollement de la rétine) et de 4,5 % (n = 7/154) chez les patients du groupe laser.

Un décès est survenu chez 18 patients (5,9 %) des groupes aflibercept combinés (notamment à la suite d'une maladie cardiaque, d'une pneumonie, d'un sepsis ou d'un accident vasculaire cérébral) et chez 5 patients (3,2 %) du groupe laser.

#### **Etude VIVID : données à long terme (semaine 148)**

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire lié au traitement a été de 17,3 % (n = 47/271) dans les groupes aflibercept combinés (notamment : cataracte, hémorragie conjonctivale et augmentation de la pression intraoculaire) et de 6,0 % (n = 8/133) dans le groupe laser.

Concernant la survenue des EI non oculaires liés au traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non oculaire lié au traitement a été de 7,4 % (n = 20/271) dans les groupes aflibercept combinés (notamment la survenue de maladies cardiaques) et de 2,3 % (n = 3/133) dans le groupe laser.



Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire grave a été de 8,1 % (n = 22/271) dans les groupes aflibercept combinés (notamment la survenue de cataractes) et de 8,3 % (n = 11/133) dans le groupe laser.

Un décès est survenu chez 12 patients (4,4 %) des groupes aflibercept combinés (notamment à la suite à d'une maladie cardiaque) et chez 5 patients (3,8 %) du groupe laser.

### 8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion de risque européen d'EYLEA (aflibercept) (version 29.2 du 15 mars 2021) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Endophtalmie (d'origine infectieuse), Inflammation intraoculaire, Augmentation transitoire de pression intraoculaire, Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, Déchirure / décollement rétinien, Cataracte (en particulier d'origine traumatique), Réactions d'hypersensibilité et d'immunogénicité,
<b>Risques importants potentiels</b>	Evènements thromboemboliques artériels incluant les évènements thromboemboliques artériels non-IDM et les évènements cardiovasculaires ischémiques, Evènements thromboemboliques veineux, Hypertension, Hémorragie non oculaire, Erreurs médicamenteuses, Utilisations hors AMM et mésusage, Embryo-foetotoxicité,
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez des patients présentant un glaucome non contrôlé, Utilisation associée à d'autres traitements anti-VEGF ou d'autres traitements de la DMLA humide, de l'OVCR, de l'OMD et de la NVC myopique (y compris traitement bilatéral par anti-VEGF), Sécurité à long terme au-delà de 2 ans, Posologie utilisée dans les indications commercialisée

Il convient de noter que le risque important potentiel de protéinurie a été supprimé du PGR en vigueur. Néanmoins, le laboratoire a proposé de continuer à suivre ce risque dans le cadre de ses activités de pharmacovigilance de routine.

A la suite du PSUR 9, le PRAC (« Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ») a demandé des analyses complémentaires sur l'hémorragie rétinienne et a finalement décidé que l'hémorragie rétinienne n'était plus considérée comme un risque important potentiel dans le PGR mais devait être ajoutée en tant que nouvel effet indésirable dans le RCP européen.

Dans le cadre du PGR, le laboratoire a prévu des activités de pharmacovigilance de routine, comprenant notamment des questionnaires pour assurer le suivi des cas d'endophtalmie, d'inflammations oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire consécutive à des manipulations incorrectes de la seringue préremplie, d'évènements thrombo-emboliques artériels et d'hypertension.

Le PGR en vigueur prévoit également une étude sur l'utilisation de l'aflibercept à des schémas thérapeutiques différents afin de suivre et approfondir son profil de tolérance (étude AZURE).

### 8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> décembre 2016 au 30 novembre 2020 (PSURs 7 à 10).

L'exposition totale à EYLEA (aflibercept) dans le monde est estimée à 5 717 070 patients-années toutes indications confondues et à 1 486 438 patients-années spécifiquement dans l'OMD.

Au cours de la période du PBRER/PSUR du 1<sup>er</sup> décembre 2019 au 30 novembre 2020, un signal a été détecté concernant des cas d'augmentation transitoires de la pression intra-oculaire (PIO), l'augmentation de la PIO étant un effet indésirable connu associé aux injections intravitréennes en général, y compris avec l'utilisation d'EYLEA. Après analyse de ce signal, il s'est avéré que la survenue des cas de PIO était due à des erreurs de manipulation de la seringue préremplie d'EYLEA.

Des supports de formation ciblés ont été élaborés et les professionnels de la santé ont été formés aux étapes de la manipulation adéquate de la seringue préremplie. De plus, le CCDS (« Company Core Data Sheet ») a été mis à jour pour mettre en évidence les étapes de manipulation/préparation adéquates de la seringue préremplie afin d'éviter les augmentations transitoires de la PIO après l'injection.

### 8.3.5 Données issues du RCP

Les principales modifications apportées au RCP depuis la dernière évaluation<sup>1</sup> sont :

- Mise à jour de la rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration » pour ajouter les modalités d'administration selon le protocole « Treat and Extend ».
- Mise à jour de la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour ajouter la notion de traçabilité et des informations concernant les excipients.
- Mise à jour de la rubrique « 4.8 Effets indésirables » pour ajouter les EI oculaires suivants : hémorragie rétinienne, cataracte corticale, uvéite, œdème cornéen et les risques théoriques d'événements thromboemboliques artériels y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde.
- Mise à jour de la rubrique « 5.1 propriétés pharmacodynamique » pour ajouter les résultats des études ALTAIR, ARIES dans la DMLA et les résultats à 100 semaines des études VIVID et VISTA dans l'OMD.
- Mise à jour de la rubrique « 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

### 8.3.6 Autres données de tolérance

Voir les données de tolérance de l'étude observationnelle APOLLON au chapitre 8.4.

### 8.3.7 Autres informations

D'autres mises à jour des annexes de l'AMM sont en cours ou ont été introduites depuis la précédente évaluation :

- Mises à jour, à la demande du laboratoire, de la description des étapes de préparation de la seringue préremplie (EMA/H/C/002392/II/0067) consécutivement aux cas d'augmentation de la PIO dus à une erreur de manipulation de la seringue préremplie (avis positif du CHMP le 24 juin 2021, en attente de la Décision de la Commission Européenne) ;
- Soumission du rapport d'étude clinique pour l'étude d'efficacité post-autorisation VIOLET 100 semaines (prévue dans le Plan de Gestion des Risques) et mises à jour en conséquence des sections 4.2 et 5.1 du RCP et du Plan de Gestion de Risques (EMA/H/C/002392/II/0069) (avis positif du CHMP le 20 mai 2021, Décision de la Commission Européenne le 21 juin 2021).

## 08.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

En réponse à la demande de la CT dans son avis du 18 mars 2015, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude observationnelle APOLLON<sup>28</sup> qui avait pour objectif de décrire la prise en charge des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD, antérieurement traités ou naïfs de tout traitement, et débutant un traitement par aflibercept, dans la pratique clinique courante en France.

### 8.4.1 Méthode

Référence	Etude APOLLON
Clinicaltrials.gov	NCT02924311
Objectif principal de l'étude	<b>Evaluer l'évolution de l'acuité visuelle après un an de traitement par aflibercept, en pratique courante, chez les patients ayant un OMD, ainsi que chez les patients des deux sous-groupes définis (patients naïfs de traitement / patients antérieurement traités).</b>
Objectifs secondaires	Les objectifs secondaires de cette étude étaient de décrire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients traités par aflibercept (notamment l'ancienneté du diabète, le taux HbA1c et la pression artérielle),</li> <li>- les changements fonctionnels et anatomiques survenus après un suivi de 12 mois et de 24 mois,</li> <li>- l'évolution du taux HbA1c et de la pression artérielle après 24 mois de suivi.</li> <li>- le suivi des patients traités par aflibercept en pratique réelle (notamment le nombre de visites),</li> <li>- les modalités d'utilisation de cette spécialité de la visite initiale jusqu'à 24 mois de suivi (instauration du traitement, nombre et fréquence des injections, traitements concomitants reçus),</li> <li>- la tolérance en pratique réelle,</li> <li>- les autres traitements reçus dans le traitement de l'OMD chez les patients antérieurement traités.</li> </ul>
Type de l'étude	Etude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique, chez des adultes atteints d'OMD. Il était prévu de suivre les patients pendant 24 mois.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : 15 septembre 2016 Dernière visite du dernier patient : 12 août 2019 Etude réalisée dans 61 centres en France, parmi lesquels 56 ont inclus au moins un patient.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients homme ou femme, âgés de 18 ans ou plus,</li> <li>- diagnostic d'atteinte visuelle due à un OMD (tel que défini par les recommandations de la Haute Autorité de Santé),</li> <li>- patients nécessitant un traitement par aflibercept indépendamment du recrutement du patient dans l'étude,</li> <li>- diagnostic de diabète de type 1 ou 2.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- autre maladie de la rétine au moment de l'inclusion,</li> <li>- traitement par injections intravitréennes d'aflibercept au moment de l'inclusion,</li> <li>- traitement systémique par anti/pro VEGF,</li> <li>- patient participant à une étude interventionnelle.</li> </ul>
Critères de sélection des centres	Cette étude a été réalisée dans des centres ophtalmologiques français spécialisés en rétinologie (cliniques et hôpitaux, privés et publics). Le recrutement des ophtalmologistes spécialistes de la rétine (rétinologues) a été réalisé à partir d'un fichier national des professionnels concernés issu du fichier OneKey de la société CEGEDIM. Les médecins participants sont les médecins ayant accepté et retourné un contrat de participation signé et valide.

<sup>28</sup> Korobelnik JF, Daien V, Faure C et col. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020;258:521-528

	Les centres participants devaient inclure tous les patients répondant aux critères d'éligibilité, de façon consécutive, jusqu'à l'inclusion de 400 patients.
<b>Schéma de l'étude</b>	Les centres participants devaient inclure tous les patients répondant aux critères d'éligibilité, de façon consécutive, jusqu'à l'inclusion de 400 patients. Les données ont été collectées pour chaque patient ayant débuté un traitement par aflibercept entre septembre 2016 et juillet 2017. Les patients ont été suivis pendant 24 mois.
<b>Traitements étudiés</b>	EYLEA (aflibercept) selon la prescription du médecin.
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre la visite initiale et la visite de suivi à 12 mois</b> chez l'ensemble des patients de l'étude et chez les patients des deux sous-groupes (patients naïfs de traitement / patients antérieurement traités)
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation de la MAVC entre la visite initiale et la visite de suivi à 24 mois,</li> <li>- Variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) entre la visite initiale et la visite de suivi à 12 mois, et la visite de suivi à 24 mois,</li> <li>- Pourcentage de patients sans fluide intra-rétinien et/ou sous-rétinien déterminé par l'OCT (tomographie de cohérence optique) à l'inclusion, à 12 mois et 24 mois,</li> <li>- Evolution des résultats des examens (angiographie à la fluorescéine et fond d'œil) entre la visite initiale et la visite de suivi à 24 mois dans la population totale et dans les sous-groupes (patients naïfs de traitement et patients antérieurement traités)</li> <li>- Variation du taux d'HbA1c et de la tension artérielle pendant les 24 mois de suivi,</li> <li>- Suivi de l'OMD : historique du suivi de l'OMD, pendant les 12 et 24 mois de l'étude, nombre de visites de suivi avec ou sans injection, nombre de visites de suivi pour le diabète, nombre d'examen complémentaires,</li> <li>- Modalités d'administration de l'aflibercept (motif d'instauration du traitement, pourcentage de patients ayant reçu un traitement pour les deux yeux, fréquence des injections, traitements additionnels et traitements antérieurs)</li> <li>- Tolérance.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	La taille de l'échantillon a été estimée avec l'appui des résultats de l'étude réalisée par le « Diabetic Retinopathy Clinical Research Network » (protocole T). Dans cette étude, l'amélioration de l'acuité visuelle des patients traités par aflibercept a été de $13 \pm 11$ lettres. Il a été estimé qu'un échantillon de 385 patients permettrait d'obtenir un intervalle de confiance bilatéral à 95 %, avec une largeur de 1,099 (milieu – borne) et un écart type de 11 lettres. Il était prévu d'inclure 400 patients.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Les analyses statistiques sont descriptives. L'analyse de l'amélioration de l'acuité visuelle au 12 <sup>ème</sup> mois par rapport à sa valeur initiale était prévue par un test de Student.  Deux populations d'analyses ont été prévues : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Population d'analyse de l'efficacité</u> : ensemble des patients ayant reçu au moins une injection d'aflibercept, disposant d'au moins une mesure de l'acuité visuelle à l'inclusion (population d'analyse principale),</li> <li>- <u>Population d'analyse de la tolérance</u> : ensemble des patients ayant reçu au moins une injection d'aflibercept dans le cadre de l'étude.</li> </ul> Deux sous-groupes ont été considérés pour l'analyse : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Patients naïfs</u> : patients non antérieurement traités par anti-VEGF, photocoagulation au laser, ou implants intravitréens et débutant un traitement par aflibercept.</li> <li>- <u>Patients antérieurement traités</u> : patients ayant déjà reçu un autre traitement tel que des injections d'anti-VEGF (autres qu'aflibercept), photocoagulation au laser, implants intravitréens et débutant un traitement par aflibercept.</li> </ul>

## 8.4.2 Résultats

### 8.4.2.1 Effectifs

Entre septembre 2016 et juillet 2017, 56 ophtalmologues ont participé à l'étude et 402 patients ont été inclus. Parmi ces patients, 377 (93,8 %) ont été inclus dans l'analyse d'efficacité<sup>29</sup> et 389 (96,5 %) dans l'analyse de tolérance<sup>30</sup> (cf. Tableau 1).

Parmi les 377 patients inclus dans l'analyse de l'efficacité, 206 (54,6 %) ont été des patients naïfs et 171 (45,4 %) ont été antérieurement traités.

On ne dispose pas de données concernant les ophtalmologues recrutés permettant d'assurer leur représentativité.

**Tableau 1 : Effectifs des différentes populations étudiées (étude APOLLON, analyse finale)**

Nombre de patients	n (%)
Nombre de patients inclus	402 (100)
Population d'analyse de la tolérance	389 (96,8)
Exclusion de la population d'analyse de tolérance (pas d'injection d'affibercept)	13
Population d'analyse de l'efficacité	377 (93,8)
Exclusion de l'analyse de l'efficacité	25
- Erreur de sélection	19 (76,0)
- Pas d'évaluation de la MAVC à l'inclusion	15 (60,0)
- Pas d'injection dans l'œil à l'étude	13 (52,0)
- Patients exclus de la population de tolérance	13 (52,0)
Patients de la population de l'analyse de l'efficacité disposant d'une mesure de l'acuité visuelle à 12 mois <sup>b</sup>	194 (48,3)

<sup>a</sup> : plusieurs motifs possibles, <sup>b</sup> : patients ayant eu une mesure de l'acuité visuelle entre 11 et 13 mois après la 1<sup>ère</sup> injection d'affibercept.

### 8.4.2.2 Caractéristiques générales des patients

#### Age et sexe

L'âge moyen des patients était de 65,9 ans. Les patients étaient majoritairement des hommes (55,7 %).

#### Type et ancienneté du diabète

L'ancienneté moyenne du diabète était de 17,5 ( $\pm$  12,2) ans chez les patients naïfs et de 19,3 ( $\pm$  11,4) ans chez les patients antérieurement traités.

Le taux moyen d'HbA1c était de 7,7  $\pm$  1,4 % et le taux moyen de glycémie était de 11  $\pm$  13 mmol/l (cf. Tableau 2). Le type du diabète des patients inclus dans cette étude n'a pas été renseigné.

#### Ancienneté du diagnostic de l'OMD

L'ancienneté du diagnostic d'OMD était en moyenne de 7,2  $\pm$  17,8 mois chez les patients naïfs (médiane de 1,2 mois) et de 39,0  $\pm$  38,8 mois chez les patients antérieurement traités (médiane de 28,6 mois).

**Tableau 2 : Caractéristiques du diabète à l'inclusion dans la population d'analyse de l'efficacité**

	Patients naïfs de traitement N = 206	Patients antérieurement traités N = 171	Total N = 377
<b>Ancienneté du diabète (années) :</b> n (données manquantes)	188 (18)	158 (13)	346 (31)

<sup>29</sup> Ensemble des patients ayant reçu au moins une injection d'affibercept, disposant d'au moins une mesure de l'acuité visuelle à l'inclusion (population d'analyse principale).

<sup>30</sup> Ensemble des patients ayant reçu au moins une injection d'affibercept dans le cadre de l'étude.

Moyenne $\pm$ ET	17,5 $\pm$ 12,2	19,3 $\pm$ 11,4	18,3 $\pm$ 11,9
Médiane	16,0	18,0	17,0
<b>Glycémie à jeun (mmol/l) :</b>			
n (données manquantes)	46 (160)	36 (135)	82 (295)
Moyenne $\pm$ ET	13,0 $\pm$ 15,6	8,4 $\pm$ 8,1	11,0 $\pm$ 13,0
Médiane	8,3	7,0	7,3
Q1 ; Q3	6,2 ; 10,5	5,3 ; 8,6	5,7 ; 9,4
Min ; Max	4 ; 83	1 ; 52	1 ; 83
<b>HbA1c (%) :</b>			
n (données manquantes)	124 (82)	100 (71)	224 (153)
Moyenne $\pm$ ET	7,8 $\pm$ 1,5	7,5 $\pm$ 1,3	7,7 $\pm$ 1,4
Médiane	7,7	7,4	7,5
Q1 ; Q3	6,8 ; 8,5	6,6 ; 8,2	6,7 ; 8,4
Min ; Max	5 ; 15	5 ; 12	5 ; 15

### Pression artérielle

Une hypertension artérielle était connue pour 74 % des patients et 34,8 % avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire.

La pression artérielle moyenne était de 142/78 mmHg et était comparable dans les deux sous-groupes (patients naïfs et patients antérieurement traités).

### Acuité visuelle

A l'inclusion, la meilleure acuité visuelle corrigée moyenne (MAVC) était similaire dans les deux sous-groupes (patients naïfs et patients antérieurement traités). La MAVC moyenne était de 59,8  $\pm$  16,3 lettres (médiane de 65,0 lettres) chez l'ensemble des patients. Le tableau 3 présente les caractéristiques visuelles des patients inclus dans la population d'analyse de l'efficacité. Parmi ces patients, 71,4 % des patients naïfs de traitement et 77,2 % des patients antérieurement traités avaient une acuité visuelle inférieure à 70 lettres<sup>31</sup>.

**Tableau 3 : Caractéristiques visuelles des patients inclus dans la population d'analyse de l'efficacité**

MAVC	Patients naïfs de traitement N = 206	Patients antérieurement traités N = 171	Total N = 377
<b>Nombre de lettres ETDRS, n</b>			
Moyenne $\pm$ ET	60,8 $\pm$ 15,9	58,6 $\pm$ 16,7	59,8 $\pm$ 16,3
IC <sub>95%</sub>	[58,6 ; 63,0]	[56,1 ; 61,1]	[58,2 ; 61,5]
Médiane	65,0	64,0	65,0
<b>Répartition, n (%)</b>			
$\leq$ 24 lettres	8 (3,9)	7 (4,1)	15 (4,0)
]24 - 70[ lettres	139 (67,5)	125 (73,1)	264 (70,0)
$\geq$ 70 lettres	59 (28,6)	39 (22,8)	98 (26,0)
$\leq$ 39 lettres	21 (10,2)	26 (15,2)	47 (12,5)
]39 - 60[ lettres	50 (24,3)	46 (26,9)	96 (25,5)
$\geq$ 60 lettres	135 (65,5)	99 (57,9)	234 (62,1)
$\leq$ 65 lettres	122 (59,2)	106 (62,0)	228 (60,5)
> 65 lettres	84 (40,8)	65 (38,0)	149 (39,5)

### Caractéristiques anatomiques

L'épaisseur centrale de la rétine était, en moyenne, de 446,6  $\pm$  128,6  $\mu$ m chez l'ensemble des patients.

On ne dispose pas de données sur le type d'OMD (forme diffuse ou focale ou avec fuites proche de la macula).

<sup>31</sup> Une acuité visuelle de 70 lettres correspond à 5/10 (échelle de Monoyer).



### 8.4.2.3 Modalités de prise en charge et conditions d'utilisation de l'aflibercept

#### ► Traitements antérieurs

Parmi les 171 patients antérieurement traités, 66,5 % avaient été traités par un anti-VEGF en injection intravitréenne autre que l'aflibercept, 64,8 % par photocoagulation au laser et 27,3 % par des corticoïdes intravitréens.

Un antécédent de chirurgie de la cataracte a été rapporté chez 46,4 % des patients antérieurement traités et chez 28,5 % des patients naïfs (voir Tableau 4).

**Tableau 4 : Traitements antérieurs (chez les patients antérieurement traités de la population d'analyse de l'efficacité)**

Traitements antérieurs	Patients antérieurement traités N = 171
Ancienneté du dernier traitement de l'OMD (mois), n	153
Moyenne ± ET	9,84 ± 13,65
Médiane	4,53
Photocoagulation au laser*, n	165
Antécédent de traitement par photocoagulation laser, n (%) :	107 (64,8)
Maculaire,	33 (20,0)
Pan-rétinienne,	70 (42,4)
En grille,	3 (1,8)
Corticoïdes intraoculaires*, n	165
Antécédent de traitement par corticoïde intravitréen, n (%)	45 (27,3)
Anti-VEGF (autre qu'aflibercept)*, n	161
Antécédent de traitement par anti-VEGF, n (%) :	107 (66,5)
Ranibizumab uniquement,	94 (58,4)
Ranibizumab et bevacizumab,	8 (5,0)
Bevacizumab uniquement,	4 (2,5)
Bevacizumab et pegaptanib,	1 (0,6)

\* : œil étudié uniquement.

#### ► Instauration du traitement par EYLEA (aflibercept)

Le principal motif d'instauration du traitement par aflibercept était :

- chez les patients naïfs de traitement (n = 206) : la diminution de l'acuité visuelle due à l'OMD (94,7 %).
- chez les patients antérieurement traités (n = 171) : un manque d'efficacité des traitements antérieurs de l'OMD (78,2 %).

Il est à noter que la raison de l'instauration du traitement par aflibercept a été inconnue chez 11,9 % des patients.

#### ► Visites de suivi

Parmi les 377 patients inclus dans l'analyse d'efficacité, 338 patients (89,7 %) ont été suivis pendant au moins 6 mois, 290 patients (76,9 %) ont été suivis pendant au moins 12 mois et 168 patients (44,6 %) ont été suivis pendant au moins 24 mois.

Dans la population totale de l'étude :

- A 6 mois de suivi, les patients ont eu en moyenne  $6,7 \pm 1,6$  visites de suivi. Dans la majorité des cas (92 %), les patients ont eu au moins 5 visites de suivi et une moyenne de 4,9 injections d'aflibercept.
- A 12 mois de suivi, les patients ont eu en moyenne  $11,4 \pm 3,0$  visites de suivi et une moyenne de  $7,3 \pm 2,6$  injections d'aflibercept. La majorité des patients (76,2 %) a eu au moins 10 visites de suivi.
- A 24 mois de suivi, les patients ont eu en moyenne  $19,8 \pm 5,3$  visites de suivi et une moyenne de  $11,6 \pm 4,8$  injections d'aflibercept.

## ► Fréquences des injections d'EYLEA (aflibercept)

Pour rappel, selon le RCP, « à l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections. Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, et en fonction des résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé, par exemple avec un protocole « Treat and Extend » au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent progressivement afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. »

Le nombre moyen d'injections d'aflibercept reçues par patient a été de :

- 4,9 ( $\pm$  1,4) injections au cours des premiers 6 mois de suivi ;
- 7,3 ( $\pm$  2,6) injections au cours des premiers 12 mois de suivi ;
- 11,6 ( $\pm$  4,8) injections au cours des 24 mois de suivi.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où le nombre d'injections était connu pour seulement 77 % des patients ayant un suivi de 12 mois et 45 % des patients ayant un suivi de 24 mois.

Au total, 542 yeux ont reçu des injections intravitréennes d'aflibercept durant la période d'étude et 165 patients (43,8 %) ont reçu des injections bilatérales. Pour ces patients, l'œil analysé dans cette étude était l'œil avec la plus basse acuité visuelle à l'inclusion.

## ► Contrôle du diabète et de la pression artérielle

A 12 mois de suivi, le taux de l'HbA1c et les mesures de la pression artérielle étaient disponibles pour environ 12 % des patients inclus dans la population d'analyse de l'efficacité.

Le taux moyen de l'HbA1c était de  $7,31 \pm 0,86$  % à 12 mois de suivi *versus*  $7,7 \pm 1,4$  % à l'inclusion. La pression artérielle moyenne était de 144/75 mmHg à 12 mois de suivi *versus* 142/78 mmHg à l'inclusion.

Il est à noter que la pression artérielle et le taux de l'HbA1c ont été renseignés chez très peu de patients.

## ► Traitements concomitants

Au total, 69 patients (18,3 %) ont reçu au moins un traitement de l'OMD associé, parmi lesquels, 64 patients (17 %) ont reçu un traitement par laser et 4 patients ont reçu des corticoïdes.

### 8.4.2.4 Efficacité

#### ► Critère de jugement principal : évolution de la MAVC entre l'inclusion et 12 mois de suivi

Parmi les 377 patients inclus dans l'analyse d'efficacité, une mesure de la MAVC était disponible pour 241 patients (63,9 %) à 6 mois, 194 patients (51,5 %) à 12 mois et 116 patients (30,8 %) à 24 mois.

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de  $59,8 \pm 16,3$  lettres. Après 12 mois de suivi, la MAVC moyenne a été de  $67,5 \pm 16,5$  lettres soit une variation moyenne par rapport à l'inclusion de  $+6,5 \pm 11,7$  lettres.

Dans les sous-groupes de patients, la variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à l'inclusion a été de :

- $+8,2 \pm 12,1$  chez les patients naïfs
- $+4,7 \pm 11,0$  chez les patients antérieurement traités.

Les résultats concernant l'évolution de la MAVC au cours du temps sont présentés dans le tableau 5 et la variation de la MAVC par rapport à l'inclusion dans le tableau 6 et la figure 1.



## ► Principaux critères de jugements secondaires

### - Evolution de la MAVC entre l'inclusion et 24 mois de suivi

A 24 mois de suivi, la MAVC moyenne était de  $65,9 \pm 18,9$  lettres, soit une variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion de  $+3,9 \pm 14,6$  lettres (données disponibles chez 30,8 % des patients).

Tableau 5 : MAVC (ETDRS) à 6, 12 et 24 mois

	Patients naïfs de traitement N = 206	Patients antérieurement traités N = 171	Total (N = 377)
<b>MAVC à l'inclusion (lettres)</b>			
n	206	171	377
Moyenne $\pm$ ET	$60,8 \pm 15,9$	$58,6 \pm 16,7$	$59,8 \pm 16,3$
IC <sub>95%</sub>	[58,6 ; 63,0]	[56,1 ; 61,1]	[58,2 ; 61,5]
Médiane	65,0	64,0	65,0
<b>MAVC au 6<sup>ème</sup> mois (lettres)</b>			
n	125	116	241
Moyenne $\pm$ ET	$70,3 \pm 13,4$	$64,9 \pm 14,2$	$67,7 \pm 14,0$
p	0	0	0
IC <sub>95%</sub>	[67,9 ; 72,7]	[62,3 ; 67,5]	[65,9 ; 69,5]
Médiane	73,0	69,0	69,0
<b>MAVC au 12<sup>ème</sup> mois (lettres)</b>			
n	101	93	194
Moyenne $\pm$ ET	$70,4 \pm 14,6$	$64,3 \pm 17,9$	$67,5 \pm 16,5$
p	0	0,0001	0
IC <sub>95%</sub>	[67,5 ; 73,3]	[60,7 ; 68,0]	[65,2 ; 69,9]
Médiane	73,0	69,0	73,0
<b>MAVC au 24<sup>ème</sup> mois (lettres)</b>			
n	54	62	116
Moyenne $\pm$ ET	$70,3 \pm 14,6$	$62,1 \pm 21,3$	$65,9 \pm 18,9$
p	0	0,4153	0,0023
IC <sub>95%</sub>	[66,3 ; 74,3]	[56,7 ; 67,5]	[62,4 ; 69,4]
Médiane	74,5	69,0	70,5

Tableau 6 : Variation par rapport à sa valeur à l'inclusion de la MAVC (ETDRS) à 6, 12 et 24 mois

	Patients naïfs de traitement N = 206	Patients antérieurement traités N = 171	Total N = 377
<b>Variation de la MAVC (lettres) à 6 mois</b>			
n	125	116	241
Moyenne $\pm$ ET	$7,7 \pm 10,5$	$5,1 \pm 10,1$	$6,5 \pm 10,4$
IC <sub>95%</sub>	[5,9 ; 9,6]	[3,2 ; 6,9]	[5,1 ; 7,8]
Médiane	8,0	4,0	6,0
<b>Variation de la MAVC (lettres) à 12 mois : critère de jugement principal</b>			
n	101	93	194
Moyenne $\pm$ ET	$8,2 \pm 12,1$	$4,7 \pm 11,0$	$6,5 \pm 11,7$
IC <sub>95%</sub>	[5,8 ; 10,6]	[2,4 ; 6,9]	[4,8 ; 8,1]
Médiane	8,0	5,0	7,0
<b>Variation de la MAVC (lettres) à 24 mois</b>			
n	54	62	116
Moyenne $\pm$ ET	$6,5 \pm 10,7$	$1,6 \pm 17,0$	$3,9 \pm 14,6$
IC <sub>95%</sub>	[3,6 ; 9,4]	[-2,7 ; 6,0]	[1,2 ; 6,6]
Médiane	7,5	6,5	7,0



Dans la population totale de l'étude, l'ECR moyenne est passée de  $446,6 \pm 128,6 \mu\text{m}$  à l'inclusion, à  $315,7 \pm 101,7 \mu\text{m}$  à 12 mois de traitement et à  $312,8 \pm 93,7 \mu\text{m}$  à 24 mois de traitement. La modification moyenne de l'ECR a été estimée à  $-124,0 \pm 149,7 \mu\text{m}$ , entre l'inclusion et un suivi de 12 mois. Les résultats ont été similaires dans les deux sous-groupes (patients naïfs et patients antérieurement traités).

### 8.4.3 Tolérance

La tolérance a été analysée chez 389 patients sur les 402 patients inclus dans cette étude. Durant la période de l'étude, 1917 événements indésirables (EI) ont été rapportés, parmi lesquels, 1109 EI ont été rapportés comme un usage hors-AMM (non-respect du RCP, non-respect du délai entre deux injections...).

Les principaux types d'EI sont présentés dans le Tableau 7. On distingue les EI oculaires et non-oculaires.

**Tableau 7 : Principaux types d'événements indésirables (population d'analyse de la sécurité)**

Patients ayant eu au moins, n (%)	Patients naïfs de traitement N = 211	Patients antérieurement traités N = 177	Total N = 389*
<b>Un EI oculaire</b>	<b>126 (59,7)</b>	<b>126 (71,2)</b>	<b>252 (64,8)</b>
EI oculaire grave	9 (4,3)	5 (2,8)	14 (3,6)
EI oculaire jugé lié à aflibercept	8 (3,8)	11 (6,2)	19 (4,9)
EI oculaire grave jugé lié à aflibercept	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (0,5)
EI oculaire jugé lié à la procédure	23 (10,9)	30 (16,9)	53 (13,6)
EI oculaire grave jugé lié à la procédure	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (0,5)
EI oculaire ayant entraîné l'arrêt d'aflibercept	4 (1,9)	1 (0,6)	5 (1,3)
EI oculaire grave ayant entraîné l'arrêt d'aflibercept	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Un EI non-oculaire</b>	<b>111 (52,6)</b>	<b>103 (58,2)</b>	<b>214 (55,0)</b>
EI non oculaire grave	43 (20,4)	27 (15,3)	70 (18,0)
EI non oculaire jugé lié à aflibercept	2 (0,9)	5 (2,8)	7 (1,8)
EI non oculaire grave jugé lié à aflibercept	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
EI non oculaire jugé lié à la procédure	7 (3,3)	8 (4,5)	15 (3,9)
EI non oculaire grave jugé lié à la procédure	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
EI non oculaire ayant entraîné l'arrêt d'aflibercept	2 (0,9)	2 (1,1)	4 (1,0)
EI non oculaire grave ayant entraîné l'arrêt d'aflibercept	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
EI ayant entraîné le décès	4 (1,9)	4 (2,3)	8 (2,1)

\*: chez 1 patient, le statut « naïf de traitement » / « antérieurement traité » n'était pas documenté, ce patient n'a présenté aucun effet indésirable.

#### Événements indésirables oculaires

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire a été de 64,8 % (252/389) patients.

Les EI oculaires les plus fréquents ont été une cataracte (33 patients, 8,5 %), un OMD (25 patients, 6,4 %) et une diminution de l'acuité visuelle (16 patients, 4,1 %).

Un total de 18 EI oculaires graves a été rapporté chez 14 patients, parmi lesquels, deux EI graves ont été jugés liés à l'aflibercept (détachement du vitré, endophtalmie) et deux EI graves ont été jugés liés à la procédure (cataracte, détachement du vitré) (cf. Tableau 8).

Le traitement par aflibercept a été interrompu chez 5 patients après la survenue d'EI oculaires.

#### Événements indésirables non-oculaires

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non-oculaire a été de 55 % (214/389).

Un total de 193 EI non-oculaires graves a été rapporté chez 70 patients, parmi lesquels, un seul patient a eu une EI grave jugé lié à l'aflibercept (sténose d'une artère coronaire) (cf. Tableau 8).

Le traitement par aflibercept a été interrompu chez 4 patients après la survenue d'EI non-oculaires.

**Tableau 8 : EI jugés liés au traitement (population d'analyse de la sécurité)**

n (%)	Patients naïfs de traitement N = 211	Patients antérieurement traités N = 177	Total N = 389*
<b>EI jugés liés au traitement</b>	<b>10 (4,7)</b>	<b>16 (9,0)</b>	<b>26 (6,7)</b>
<b>Affections oculaires</b>	3 (1,4)	8 (4,5)	11 (2,8)
Diminution de l'acuité visuelle	1 (0,5)	3 (1,7)	4 (1,0)
Hémorragie conjonctivale	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Oedème rétinien diabétique	2 (0,9)	0	2 (0,5)
Oedème maculaire cystoïde	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Maculopathie	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Photopsie	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Détachement du vitré	0	1 (0,6)	1 (0,3)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	4 (1,9)	3 (1,7)	7 (1,8)
Inefficacité du traitement	1 (0,5)	2 (1,1)	3 (0,8)
Douleur au site d'injection	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (0,5)
Prurit au site d'injection	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Produit thérapeutique inefficace	1 (0,5)	0	1 (0,3)
<b>Affections cardiaques</b>	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (0,5)
Angor	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Sténose d'une artère coronaire	0	1 (0,6)	1 (0,3)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	0	2 (1,1)	2 (0,5)
Administration d'une dose incorrecte	0	2 (1,1)	2 (0,5)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Dyspepsie	1 (0,5)	0	1 (0,3)
<b>Infections</b>	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Endophtalmie	0	1 (0,6)	1 (0,3)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Hypovitaminose	1 (0,5)	0	1 (0,3)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Réaction cutanée	0	1 (0,6)	1 (0,3)

\*: chez 1 patient, le statut « naïf de traitement » / « antérieurement traité » n'était pas documenté, ce patient n'a présenté aucun effet indésirable.

## Décès

Huit patients (2,1 %) sont décédés pendant l'étude. Aucun décès n'a été jugé lié à l'aflibercept ou à la procédure. Ces décès ont été principalement de causes cardiaques (infarctus du myocarde, décompensation cardiaque, syndrome coronarien aigu).

## Motifs d'arrêt ou de changement de traitement par EYLEA

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude dans la population d'analyse de l'efficacité a été de 39,3 % (148/377). Les raisons de cet arrêt prématuré ont été essentiellement : une perte de vue pour 65 patients (44 %) et un changement de traitement pour 57 patients (38,5 %). Ce changement de traitement a été essentiellement décidé en raison d'un manque d'efficacité de l'aflibercept (32 patients, 56,1 %) ou sur décision médicale (17 patients, 29,8 %).

## 08.5 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale<sup>1</sup> d'EYLEA (aflibercept), la Commission de la Transparence avait octroyé à EYLEA 40 mg/ml (aflibercept) **un service médical rendu important dans un périmètre d'indication limité** à la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique :

- 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.

Le service médical rendu avait été considéré **insuffisant dans les autres cas**.

La Commission avait également demandé au laboratoire de fournir des données complémentaires, en vie réelle, sur l'efficacité et la tolérance à long terme, de décrire les conditions de mise sous traitement et les conditions d'utilisation de cette spécialité.

Le présent avis concerne la réévaluation d'EYLEA (aflibercept) qui repose sur les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la Commission, ainsi que sur les données actualisées d'efficacité et de tolérance.

#### ▸ **Nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance :**

##### **Résultats à long terme des études VIVID et VISTA**

Depuis l'examen initial de la spécialité EYLEA (aflibercept) dans le traitement de la baisse d'acuité due à l'OMD, des nouvelles données d'efficacité sont disponibles et concernent principalement les résultats à plus long terme (à 148 semaines de suivi soit environ 3 ans) des études pivot VIVID et VISTA : études de schémas similaires, de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, de 52 semaines, ayant comparé EYLEA (aflibercept) au traitement par photocoagulation au laser chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD.

Les données initiales à 52 semaines avaient mis en évidence des variations moyennes de la MAVC de +10,7 lettres (ETDRS) avec l'aflibercept versus +0,2 lettre et +1,2 lettre dans le groupe laser dans les études VISTA et VIVID respectivement ( $< 0,0001$ ).

Après 3 ans de suivi, les résultats en termes de variation de la MAVC par rapport à l'inclusion ont été similaires dans chacun des groupes de traitement :

- +10,5 lettres dans le groupe aflibercept 2 mg Q8W<sup>32</sup> et +1,4 lettre dans le groupe laser dans l'étude VISTA,
- +11,0 lettres dans le groupe aflibercept 2 mg Q8W et +1,3 lettre dans le groupe laser dans l'étude VIVID.

Les résultats ont également suggéré le maintien après 3 ans de suivi de l'efficacité de l'aflibercept en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 10$  lettres ou 15 lettres, de pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux « stades » sur l'échelle de sévérité de la rétinopathie ETDRS et de variation de l'épaisseur rétinienne (VISTA).

Le profil de tolérance à long terme dans les études VIVID et VISTA a été conforme au profil de tolérance connu de l'aflibercept à court terme.

##### **Méta-analyse Cochrane (2018)**

Les résultats de la méta-analyse Cochrane<sup>22</sup> publiée en 2018 et ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, ont suggéré que le traitement par l'aflibercept était plus efficace que la photocoagulation au laser en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain  $\geq 15$  lettres (critère de jugement principal).

#### ▸ **Résultats de l'étude post-inscription APOLLON**

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude APOLLON, étude française, prospective, observationnelle, multicentrique, ayant étudié, l'utilisation de l'aflibercept chez des patients atteints d'OMD naïfs de traitement ou antérieurement traités.

Les principaux critères d'inclusion étaient : patients adultes ayant un diabète de type 1 ou 2 et une atteinte visuelle due à un OMD, nécessitant un traitement par EYLEA (aflibercept).

Le critère de jugement principal était d'évaluer l'évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre la visite initiale et la visite de suivi à 12 mois chez l'ensemble des patients de l'étude et chez les patients des deux sous-groupes (patients naïfs de traitement / patients antérieurement traités).

---

<sup>32</sup> Aflibercept administré à la posologie de 2 mg toutes les 8 semaines après 5 injections mensuelles.

Un total de 402 patients a été inclus dans cette étude par 56 ophtalmologues (entre septembre 2016 et juillet 2017). Parmi ces patients, 377 patients (93,8 %) ont été inclus dans l'analyse d'efficacité<sup>33</sup> dont 206 étaient naïfs de traitement (54,6 %) et 171 étaient antérieurement traités (45,4 %). On ne dispose pas de données concernant les ophtalmologues recrutés permettant d'assurer leur représentativité.

#### ✓ **Caractéristiques des patients traités et conditions de mise sous traitement**

L'âge moyen des patients inclus dans cette étude était de 65,9 ans. L'ancienneté moyenne du diabète était de 18,3 ( $\pm$  11,9) ans dans l'ensemble de la population, de 7,2  $\pm$  17,8 mois chez les patients naïfs et de 39,0  $\pm$  38,8 mois chez les patients antérieurement traités.

Le taux moyen de l'HbA1c à l'inclusion était de 7,7  $\pm$  1,4 % témoignant d'un bon contrôle du diabète conformément aux critères de remboursement de l'aflibercept. Cependant, les données sur le taux moyen de l'HbA1c étaient manquantes pour environ 40 % des patients de l'étude. Le type du diabète des patients inclus dans cette étude n'a pas été renseigné.

De même, la pression artérielle des patients était contrôlée puisque la pression artérielle moyenne à l'inclusion était de 142/78 mmHg, alors que trois quarts des patients étaient hypertendus. L'ancienneté du diagnostic d'OMD était en moyenne de 7,2  $\pm$  17,8 mois chez les patients naïfs (médiane de 1,2 mois) et de 39,0  $\pm$  38,8 mois chez les patients antérieurement traités (médiane de 28,6 mois).

Le critère d'acuité visuelle  $\leq$  5/10 (70 lettres ETDRS) pour la mise sous traitement par aflibercept a été respecté pour une majorité de patient dans la mesure où 71,4 % des patients naïfs de traitement et 77,2 % des patients antérieurement traités avaient une acuité visuelle inférieure à 70 lettres.

Le principal motif d'instauration du traitement par EYLEA (aflibercept) était la diminution de l'acuité visuelle due à l'OMD chez la majorité des patients naïfs (94,7 %) et un manque d'efficacité des traitements antérieurs de l'OMD chez la majorité des patients antérieurement traités (78,2 %).

La Commission a recommandé que le traitement par aflibercept soit limité aux formes d'OMD diffuses ou de fuites proches de la macula, la photocoagulation laser focale étant le traitement de référence dans les OMD de type focal, sous réserve que les points de diffusion soient à distance du centre de la macula. Cette étude n'a pas permis d'apporter des informations concernant le type de lésions des patients inclus.

#### ✓ **Conditions d'utilisation de l'aflibercept**

Au cours des 12 mois premiers mois de suivi, les patients ont eu en moyenne 11,4  $\pm$  3,0 visites et 7,3  $\pm$  2,6 injections d'aflibercept.

Concernant les patients qui étaient suivis pendant 24 mois, le nombre d'injections d'aflibercept reçues par patient a été de 11,6 ( $\pm$  4,8) injections.

Le nombre d'injections ne diffère pas entre le groupe des patients naïfs et le groupe des patients antérieurement traités. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en tenant compte du fait que le nombre d'injections était connu chez 77 % des patients de l'étude à 12 mois de suivi et chez environ 45 % des patients à 24 mois de suivi.

Ces données montrent que l'aflibercept a été prescrit selon le schéma posologique recommandé dans le RCP, qui consiste à administrer l'aflibercept une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois pendant un an, l'intervalle entre deux injections pouvant être prolongé avec un protocole « Treat and Extend » après les 12 premiers mois de traitement.

L'intervalle entre les visites de suivi n'a pas été définis dans le protocole de l'étude et les résultats montrent que les visites ont été plus fréquentes que les injections programmées.

#### ✓ **Efficacité et tolérance à long terme**

##### **Acuité visuelle**

À l'inclusion, la MAVC moyenne était de 59,8 ( $\pm$ 16,3). Après 12 mois de suivi, il a été observé une amélioration moyenne de +6,5 ( $\pm$  11,7) lettres par rapport à l'inclusion. Ces résultats sont comparables à ceux des études cliniques VISTA et VIVID.

<sup>33</sup> Ensemble des patients ayant reçu au moins une injection d'aflibercept, disposant d'au moins une mesure de l'acuité visuelle à l'inclusion (population d'analyse principale).



Les résultats suggèrent une amélioration moyenne plus marquée dans le sous-groupe des patients naïfs de traitement (+8,2 ± 12,1 lettres par rapport à l'inclusion).

Après 12 mois de suivi, les pourcentages de patients ayant gagné au moins 2 lignes de lecture ( $\geq 10$  lettres) et au moins 3 lignes de lecture ( $\geq 15$  lettres) ont été respectivement de 38,1 % et 23,7 %.

Après 24 mois de suivi, la variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion a été de +3,9 ± 14,6 lettres (données disponibles chez 116 patients sur 377). Cette amélioration paraît plus faible qu'à 12 mois et n'est pas cliniquement pertinente ( $< 5$  lettres).

Cependant, le pourcentage de patients ayant une MAVC  $\geq 70$  lettres est passé de 26 % à l'inclusion à 49,8 % à 6 mois de suivi, 56,2 % à 12 mois de suivi, 50,9 % à 24 mois de suivi, ce qui suggère le maintien de la réponse clinique au cours du temps jusqu'à 24 mois chez certains patients.

### **Tolérance**

Les événements indésirables (EI) liés au traitement ont été peu fréquents, observés chez 4,9 % des patients pour les EI oculaires et chez 1,8 % des patients pour les EI non oculaires.

Parmi les 84 cas d'EI graves, seuls 3 EI graves ont été jugés liés au traitement par aflibercept (détachement du vitré, endophtalmie et sténose d'une artère coronaire).

Huit patients (2,1 %) sont décédés pendant l'étude, cependant, aucun n'a été jugé lié à l'aflibercept ou à la procédure d'administration.

Au total, le profil de tolérance observé pendant cette étude est conforme au profil de tolérance connu de la spécialité.

#### **✓ Motifs de maintien et d'arrêt du traitement par aflibercept**

Un total de 148 patients (39,3 %) a arrêté l'étude prématurément. Les raisons de cet arrêt prématuré ont été essentiellement les patients perdus de vue ( $n = 65$  patients, 44,2 %) et un changement de traitement pour 57 patients (15,1 %). Ce changement de traitement a été essentiellement décidé en raison d'un manque d'efficacité de l'aflibercept, dans 56 % des cas, ou sur décision médicale, dans 30 % des cas.

### **► Discussion**

Les résultats de l'étude observationnelle APOLLON montrent que les critères de mise sous traitement de l'aflibercept, en injections intravitréennes, sont globalement conformes au périmètre de remboursement retenu en termes d'acuité visuelle (environ 70 %) et de contrôle du diabète. Les patients de l'étude avaient également un bon contrôle de leur hypertension artérielle. Il est dommage que cette étude ne permette pas de disposer de données sur le type d'OMD afin de vérifier si, en pratique courante, les patients sont bien traités dans les formes diffuses ou proches de la macula, qui ne relèvent pas d'un traitement par photocoagulation au laser. Le schéma posologique préconisé par l'AMM a été respecté et les patients ont bénéficié d'un suivi régulier. Les données d'efficacité ont montré une amélioration de l'acuité visuelle similaire à celle observée dans les études cliniques VIVID et VISTA avec un maintien de la réponse clinique jusqu'à un suivi de 12 mois. Il est à noter que dans l'étude APOLLON, le gain de la MAVC était moindre à 24 mois de suivi (+3,9 lettres) qu'à 12 mois (+6,5 lettres) et inférieur au seuil de pertinence clinique de 5 lettres, contrairement aux études VIVID et VISTA dans lesquelles les patients ont conservé une amélioration d'environ 10 lettres après 3 ans de traitement. Toutefois, les résultats à 24 mois de l'étude APOLLON doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où les données n'étaient disponibles que pour 30 % de l'effectif initial.

Le profil de tolérance a été conforme au profil de tolérance connu pour ce médicament.

Néanmoins, il convient de souligner les points suivants :

- on ne dispose pas des données concernant le type de l'OMD des patients inclus dans l'étude APOLLON ;
- le nombre de données manquantes concernant le suivi à 24 mois est important (deux tiers des patients inclus) ;
- la qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

Au total, les nouvelles données montrent qu'en pratique clinique EYLEA (aflibercept) est globalement utilisé conformément aux conditions de mises sous traitement définies pour le remboursement. Par rapport aux données des études cliniques, elles confirment un niveau d'efficacité modeste à moyen terme (12 mois) de l'aflibercept en injections intravitréennes et ne permettent pas de mettre en évidence un impact supplémentaire d'EYLEA (aflibercept) sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux thérapeutiques disponibles.

En conséquence, EYLEA (aflibercept) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD).

## 08.6 Programme d'études

### 8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### ▸ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Œdème maculaire diabétique</b>		
EudraCT No. 2019-003643-30 <b>PHOTON</b> (VGFTe-HD-DME-1934)	Etude de phase II/III randomisée en double aveugle, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'aflibercept haute dose chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique.	Q2 2022

#### ▸ Etudes observationnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Œdème maculaire diabétique</b>		
<b>AURIGA</b> (observationAl stUdy pRogram to InvestiGate the effectiveness of intravitreal Aflibercept)	Etude internationale, observationnelle, évaluant l'efficacité de l'aflibercept dans la pratique courante dans le cadre d'un traitement de la baisse visuelle consécutive à l'OMD et/ou l'œdème maculaire secondaire à une OVR. En France, deux cohortes ont été ouvertes : - chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVR : 135 patients naïfs et 16 précédemment traités inclus - chez des patients atteints d'une baisse visuelle consécutive à l'OMD : 170 patients inclus Au total, 42 centres ont inclus dans les différentes cohortes. Les patients seront suivis pour une durée maximale de 24 mois.	2 <sup>ème</sup> trimestre 2022
<b>Multi-indications</b>		
<b>PASS survey</b>	Etude non-interventionnelle dont l'objectif est d'évaluer la compréhension du matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé, mis en place dans le cadre du Plan de Gestion des risques dans toutes les indications autorisées et mis à jour suite à la procédure EMEA/H/C/002392/II/0039	Q2 2021

### 8.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Indication : Forme néovasculaire (humide) de la DMLA</b>		
EudraCT No.: 2013-000120-33	Etude de phase IIIb randomisée, ouverte, chez les patients atteints d'une forme néovasculaire (humide) de DMLA ayant pour objectif principal de comparer en termes d'efficacité et de tolérance, pendant la deuxième année de traitement, un schéma	Q4 2021



Bayer-CT- No.:16598- <b>AZURE</b>	d'administration standard de l'aflibercept d'une injection toutes les 8 semaines à un schéma d'administration réactif sur la base des résultats visuels et anatomiques, chez 330 patients sur la base du protocole validé par le CHMP.	
<b>CANDELA</b> (VGFTe-HD- AMD- 1905)	Etude de phase II américaine randomisée, simple aveugle, multicentrique évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de doses répétées d'aflibercept haute dose chez des patients atteints de forme néovasculaire de la DMLA <i>versus</i> aflibercept 2 mg en IVT	Q4 2021
<b>PULSAR</b>	Etude de phase III randomisée, en double aveugle, évaluant l'aflibercept haute dose chez des patients atteints d'une forme néovasculaire de DMLA <i>versus</i> aflibercept 2 mg en IVT	Q2 2023
<b>XTEND</b> (Evaluation of an eXtended and proacTive dosing regimEn in treatment- Naïve patients with wet age- related macular Degeneration (wAMD)	Evaluation d'un schéma posologique proactif avec intervalles d'injections étendus chez des patients naïfs de traitement, atteints de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA exsudative).	Q1 2024
<b>Projet d'indication : Rétinopathie des prématurés</b>		
EudraCT No. 2018- 002611-99; 20090 <b>FIREFLEYE</b>	Etude de phase III randomisée, multicentrique (hors USA), ouverte, comparant l'aflibercept à la photocoagulation au laser en termes d'efficacité, de sécurité et de tolérance de chez des patients atteints de rétinopathie des prématurés	Q1 2021
EudraCT No. 2018- 003180-54; 20275 <b>FIREFLEYE- NEXT</b>	Etude de suivi de FIREFLEYE, phase IIIb	Q2 2025
<b>VGFTe-ROP- 1920 BUTTERFLEYE</b>	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, ouverte comparant l'aflibercept à la photocoagulation au laser en termes d'efficacité, de sécurité et de tolérance de chez des patients atteints de rétinopathie des prématurés	Q2 2022

## 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'OMD 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-anévrismes 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 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<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> intention, et d'autres part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2<sup>ème</sup> 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.

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<sup>3</sup>.

Selon les recommandations de la société européenne des spécialistes de la rétine EURETINA<sup>34</sup> (2017), les anti-VEGF sont indiqués en première intention dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD. EURETINA considère que le ranibizumab peut être utilisé comme les autres anti-VEGF chez les patients ayant une acuité visuelle initiale supérieure à 69 lettres ETDRS (5/10) et que l'aflibercept est un traitement de choix chez les patients ayant une acuité visuelle initiale inférieure à 69 lettres ETDRS. Il est précisé que le traitement par ranibizumab entraînera très probablement les mêmes résultats d'acuité visuelle après 2 ans de traitement que l'aflibercept, mais que l'effet sera atteint un peu plus lentement. Néanmoins, ces recommandations ont été établies à partir des résultats de l'étude réalisée par le DRRCrnet (protocole T), ayant comparé le ranibizumab à une dose hors AMM de 0,3 mg (au lieu de 0,5 mg), l'aflibercept 2 mg selon un schéma non recommandé par l'AMM et le bécacizumab 1,25 mg (hors AMM) dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD impliquant le centre de la macula. Par conséquent, les résultats de cette étude doivent être considérés avec prudence.

Selon les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie<sup>3</sup> (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 phaqué du patient, pseudophaque, aphaque, 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 pseudophaques, 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.

<sup>34</sup> Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et col. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica 2017;237:185–222.

Un algorithme de consensus international de prise en charge de l'OMD a été publié dans l'« European Journal of Ophthalmology »<sup>35</sup> pour guider les ophtalmologues 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 (phaque ou pseudophaque), biomarqueurs d'inflammation à l'OCT (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'EYLEA (aflibercept) dans la stratégie thérapeutique :**

EYLEA (aflibercept), anti-VEGF, reste un traitement de **première intention** de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, 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.

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, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

**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 EYLEA (aflibercept), en injection intravitréenne, est un médicament à visée curative de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD.

► Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

► Cette spécialité est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

<sup>35</sup> Kodjikian L, Bellocc D, Bandolet al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. European Journal of Ophthalmology 2019

## **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, notamment en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula qui ne peuvent bénéficier de la photocoagulation au laser ;
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié au regard :
  - o de l'impact supplémentaire en termes d'amélioration de l'acuité visuelle, démontré dans les études pivot VIVID et VISTA, après 1 an de traitement (+10 lettres environ) et de données à long terme de ces études suggérant le maintien de l'efficacité de l'aflibercept (3 ans de suivi) ;
  - o des résultats de l'étude observationnelle post-inscription APOLLON cohérents avec ceux des études pivot après 1 an de suivi (+6,5 lettres) ;
  - o de l'absence d'impact supplémentaire démontré en termes de qualité de vie, aspect particulièrement important dans cette maladie invalidante ;
  - o de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et sur le parcours de soin ou de vie du patient, notamment en termes de nombre de visites de suivi et d'injections.

EYLEA (aflibercept) 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 EYLEA (aflibercept) 40 mg/ml, solution injectable reste important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.**

**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 uniquement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée, et aux posologies de l'AMM.**

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

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

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

► **Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.**

Compte tenu :

- des résultats des études cliniques disponibles, en particulier ceux issus des phases d'extension des études de phase III VIVID et VISTA *versus* la photocoagulation au laser ayant suggéré le maintien jusqu'à la semaine 148 de l'efficacité et du profil de tolérance de l'aflibercept en injections intravitréennes chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD impliquant le centre de la macula ;

- des données de l'étude observationnelle APOLLON montrant que les résultats d'efficacité et de tolérance après 12 mois de suivi sont cohérents avec ceux des études cliniques VIVID et VISTA (variation moyenne de la MAVC de +10,7 lettres dans les études VIVID et VISTA et +6,5 lettres dans l'étude observationnelle APOLLON) ;

mais considérant :

- l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'aflibercept (EYLEA) à celle de ranibizumab (LUCENTIS) et de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) à moyen et long terme ;
- l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie ;

la Commission estime qu'EYLEA (aflibercept) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, comportant LUCENTIS (ranibizumab) et OZURDEX (dexaméthasone), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte en cas formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula, 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'EYLEA est limitée aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique (OMD) en cas de forme diffuse ou de fuites centrales et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Depuis le précédent avis, les prévalences du diabète et de l'OMD ont été actualisées.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France a été actualisée à 5,2 %<sup>2</sup> en 2019, soit, en se rapportant à la population générale française âgée de 18 ans et plus (données INSEE 2021<sup>36</sup>), une population de 2 752 413 patients. La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %<sup>3</sup> 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.

Environ la moitié des OMD sont diffus<sup>37</sup> soit environ 13 762 patients.

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

### Conclusion

La population cible d'EYLEA dans son indication faisant l'objet de la réévaluation peut donc être estimée à environ **23 760 patients**. Il doit être également tenu compte du fait qu'un certain nombre de patients pourront être traités pour les deux yeux.

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés 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.

<sup>36</sup> Bilan démographique estimé au 1<sup>er</sup> 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]

<sup>37</sup> 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.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 23 juin 2021 Date d'adoption : 7 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 267 836 7 9) <u>EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 267 835 0 1)
Demandeur	Bayer HEALTHCARE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date initiale</u> : 22/11/2012 (procédure centralisée) : forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). <u>Date des rectificatifs et teneur</u> : - 26/08/2013 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). - 26/08/2014 : <b>extension d'indication chez l'adulte dans la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).</b> - 25/02/2015 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR). - 28/10/2015 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique. Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception
Code ATC	S01LA05