

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dexaméthasone

OZURDEX 700 µg,

implant intravitréen avec applicateur

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 25 septembre 2024

- Uvéite postérieure non infectieuse
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des adultes ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.

Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention dans la prise en charge des patients adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse, en monothérapie ou en association au traitement systémique par corticoïde ou immunosuppresseur/immunomodulateur lorsque celui-ci est nécessaire.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Le progrès thérapeutique apporté par cette spécialité dans la prise en charge est inchangé. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de la dexaméthasone en implant intravitréen (OZURDEX 700 µg) par rapport à une injection simulée sur le pourcentage de patients ayant un score de flou vitréen 0 (absence) à la semaine 8 (46,8 % versus 11,8 %, $p < 0,001$) dans l'étude de phase III HURON réalisées chez des adultes ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite postérieure ou intermédiaire non infectieuse ; – d'un pourcentage de patients ayant eu un gain de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ≥ 15 lettres (échelle ETDRS) de 42,9 % dans le groupe OZURDEX 700 µg vs 6,6 % dans le groupe injection simulée (résultats exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha) ; – de la tolérance marquée principalement par des effets indésirables oculaires, notamment ceux liés à l'administration d'un corticoïde (augmentation de la pression intraoculaire, cataracte) et à la procédure d'injection de l'implant (acuité visuelle réduite, décollement du vitré, corps flottants du vitré, opacités

	du vitré, blépharite, douleur oculaire, photopsie, œdème conjonctival, hyperémie conjonctivale) ; – les données de l'étude observationnelle française LOUVRE 2 qui ne sont pas de nature à modifier l'évaluation précédente d'OZURDEX 700 µg (dexaméthasone) ; la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par OZURDEX 700 µg (dexaméthasone), implant intravitréen avec applicateur, reste modéré (ASMR III) dans la prise en charge des adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.
Population cible	Entre 1 539 et 5 130 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 19/09/2012)	9
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	9
3.3	Profil de tolérance	9
3.3.1	Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 19/09/2012)	9
3.3.2	Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation	10
3.4	Données d'utilisation	11
3.4.1	Etude LOUVRE 2	11
3.4.2	Données issues de la littérature	17
3.5	Modification du parcours de soins	18
3.6	Programme d'études	19
4.	Discussion	19
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3	Service Médical Rendu	21
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5	Population cible	23
5.6	Autres recommandations de la Commission	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Lors de l'examen initial de l'extension d'indication au « traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse » (avis du 19/09/2012), la Commission avait demandé à ce que les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) dans cette indication soient inclus dans l'étude post-inscription demandée en 2011, dans l'indication du « traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ». Cette étude devait apporter les informations suivantes : – caractéristiques des patients traités par OZURDEX, – caractéristiques des médecins prescripteurs (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...), – modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement), – effets indésirables des patients traités par OZURDEX avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs, – évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie. Dans le présent dossier, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude post-inscription LOUVRE 2 : étude observationnelle multicentrique, prospective, longitudinale de l'utilisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone OZURDEX chez des patients ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	dexaméthasone (S01BA01) OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur – 1 sachet aluminium de 1 implant avec applicateur (CIP : 34009 494 071 18)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ABBVIE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 27/07/2010 (procédure centralisée), pour le « traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ». Principaux rectificatifs : – 16/06/2011 : extension d'indication au « traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse ». – 29/08/2014 : extension d'indication au « traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas ».

	Spécificités : – Plan de gestion des risques (PGR) associé à l'AMM. – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription réservée aux spécialistes et services en ophtalmologie Statut particulier – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes. La dose recommandée est d'un implant à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée. Une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis du médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement, sans être exposé à un risque significatif (voir rubrique 5.1). La tolérance et l'efficacité d'OZURDEX dans le traitement de l'uvéite dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Corticoïde.
Autres indications de l'AMM	OZURDEX (dexaméthasone) est également indiqué dans la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR) (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué OZURDEX (dexaméthasone), dans l'indication « traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III dans la prise en charge (avis d'inscription du 19/09/2012 et avis de renouvellement de l'inscription du 06/04/2016).
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 25 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'uvéite est une inflammation de l'œil qui implique la couche intermédiaire du globe oculaire, comprenant la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Par extension, les atteintes inflammatoires rétinienne sont

considérées comme des uvéites à part entière¹. L'uvéite est la maladie inflammatoire la plus fréquente de l'œil et elle constitue l'une des principales causes de perte de vision grave et de cécité.

Les causes des uvéites sont nombreuses. Elles sont inflammatoires, infectieuses, auto-immunes ou autres et leur présentation rend leur classification complexe. Ainsi, l'uvéite peut être caractérisée par sa localisation anatomique, son mode évolutif, ses complications fonctionnelles et/ou anatomiques et son étiologie. La latéralité de l'affection est également un élément important pour le diagnostic étiologique. Les uvéites infectieuses, les uvéites associées au HLA-B27 et l'uvéite de Fuchs (ou cyclite de Fuchs) sont majoritairement unilatérales tandis que les uvéites de la sarcoïdose, de l'arthrite juvénile idiopathique, de la maladie de Behçet et du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada sont le plus souvent bilatérales¹.

En fonction de la localisation, on distingue les uvéites antérieures (chambre antérieure), intermédiaires, postérieures (rétine ou choroïde) et les panuvéites touchant l'ensemble de ces structures².

Parmi les uvéites auto-immunes, les symptômes extra-oculaires associés peuvent permettre d'orienter le diagnostic de l'uvéite. Lorsqu'aucune cause n'est identifiée l'uvéite est dite idiopathique.

L'uvéite est dite limitée quand elle est active pendant moins de 3 mois et chronique lorsqu'elle se prolonge plus de trois mois ou si elle rechute moins de trois mois après l'arrêt du traitement. On parle d'uvéite récidivante en présence d'épisodes d'uvéites séparés par des périodes de rémission d'une durée de plus de trois mois sans traitement¹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite non infectieuse et ses complications (fonctionnelles et anatomiques) sont responsables de symptômes douloureux et une baisse d'acuité visuelle, qui peut être brutale et sévère pouvant aller jusqu'à la cécité, entraînant un handicap fonctionnel et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Les complications fonctionnelles consistent principalement en une altération des capacités visuelles avec diminution du champ visuel et de l'acuité visuelle. Il peut être également observé une différence de perception des couleurs et des contrastes.

Les complications anatomiques, en lien non seulement avec l'inflammation chronique mais aussi avec les effets secondaires des corticoïdes, peuvent toucher toutes les parties de l'œil et sont responsables de diverses pathologies pouvant menacer le pronostic visuel (cataracte, élévation de la pression intraoculaire, glaucome, œdème cystoïde, décollement de la rétine et vascularite rétinienne occlusive, notamment dans la maladie de Behçet).

Épidémiologie

Selon les données d'une étude épidémiologique finlandaise, seule étude européenne, la prévalence de l'uvéite postérieure été estimée à 4,6/100 000 habitants³. Elle touche principalement les adultes jeunes en âge de travailler avec un âge moyen au moment du diagnostic inférieur à 40 ans^{4,5,6}.

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins (2020). https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/pnds_ucni.pdf

² Critères de l'IUSG (International Uveitis Study Group) révisés par le SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) working group: Jabs DA, et al. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working Group. Am J Ophthalmol 2005;140:509-516.

³ Saari KM et al. Epidemiology of endogenous uveitis in south-western Finland. Acta Ophthalmol Scand. 1995;73:345-9.

⁴ Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. Br J Ophthalmol 1996;80:332-6

⁵ Suttrop-van Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. Br J Ophthalmol 1996;80:844-8

⁶ De Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. Prog Retin Eye Res 2011;30:452-70

2.2 Prise en charge actuelle¹

La prise en charge des uvéites intermédiaires, postérieures ou des panuvéites non infectieuses a pour objectifs principaux de traiter rapidement l'inflammation afin de limiter les dommages structuraux et de traiter une éventuelle maladie systémique ou auto-immune sous-jacente. Le traitement a également pour objectif d'assurer une bonne qualité de vie et un bon développement psychosocial¹.

La corticothérapie orale est le traitement de référence dans la mesure où l'uvéite non infectieuse est souvent consécutive à une maladie systémique.

Des traitements locaux corticoïdes péri-oculaires ou par injections intravitréennes peuvent être utilisés (dexaméthasone, acétonide de fluocinolone, acétate de prednisolone ou fluorométholone). Toutefois, ils sont insuffisants en cas de maladie systémique associée. Seuls les implants intravitréens OZURDEX (dexaméthasone) et ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) ont une AMM dans les uvéites postérieures non infectieuses. L'AMM d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) limite son utilisation à la prévention de la rechute d'une uvéite non-infectieuse récidivante.

En cas d'échec de la corticothérapie orale, ou en cas de besoin d'épargne cortisonique, des immunosuppresseurs/immunomodulateurs sont associés. Le choix du traitement se fait en fonction de la pathologie sous-jacente.

Un traitement immunomodulateur/immunosuppresseur est discuté pour les uvéites cortico-dépendantes, à visée d'épargne cortisonique et pour prévenir les récurrences inflammatoires. Il doit être instauré dès le premier épisode si l'uvéite postérieure est associée à une maladie de Behçet car le pronostic fonctionnel, redoutable en l'absence de traitement efficace, est bien documenté. Il peut également être prescrit d'emblée en traitement des uvéites menaçant le pronostic visuel (choroïdite serpiginieuse, choroïdite multifocale, VKH, ophtalmie sympathique, chorio-rétinopathie de type Birdshot,...).¹

Parmi les immunosuppresseurs utilisés en pratique, seuls ont une AMM la ciclosporine, en seconde intention dans les uvéites intermédiaires et postérieures et dans la maladie de Behçet, et TEGELINE (Ig G humaines), dans le traitement de la rétinohoroïdite de Birdshot. En pratique, ils sont peu utilisés.

Les antimétabolites azathioprine, mycophénolate mofétil et méthotrexate sont les immunomodulateurs/immunosuppresseurs les plus utilisés. L'azathioprine est utilisée en première intention en cas d'uvéite postérieure liée à la maladie de Behçet.

Les immunosuppresseurs sont donc toujours débutés en association avec une corticothérapie (locale dans l'uvéite antérieure) et prescrits pour une durée théorique minimale de 1 an.

Dans les uvéites chroniques non infectieuses de l'adulte en échec de traitement conventionnel à 3 mois, une biothérapie doit être discutée. Un anticorps anti-TNF est la biothérapie de choix de cette situation. Seul l'adalimumab (HUMIRA) a une AMM dans cette indication. L'étanercept n'a pas démontré d'efficacité dans les uvéites chroniques non infectieuses.

En cas d'échec de plusieurs anti-TNF, des immunomodulateurs (interféron α) et des traitements systémiques biologiques tels que le rituximab (anti CD20), le tocilizumab (anti IL-6) et exceptionnellement l'anakinra (anti IL-1) sont utilisés.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) possède une AMM dans le traitement des uvéites non infectieuses postérieure, toutefois, il ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où son indication est limitée à la prévention de la rechute et où la Commission a recommandé son utilisation après récurrence sous OZURDEX (dexaméthasone en implant vitréen) et en respectant les conditions suivantes :

- étiologie de l'uvéïte ne nécessitant pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou nécessitant un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (notamment dans les atteintes sévères récidivantes malgré un traitement systémique maximal) ;
- patient pseudophake ou ayant déjà une cataracte (ne pas injecter chez un patient jeune avec cristallin clair) ;
- absence de contre-indication ophtalmologique : glaucome non contrôlé, patient aphake, implant à fixation irienne ou sclérale, iridectomie périphérique large, antécédents infectieux (notamment toxoplasmose, herpès oculaire).

Des solutions injectables de corticoïdes, sans AMM dans le traitement de l'uvéïte et non formulées pour la voie oculaire, sont utilisées en pratique.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

En association au traitement systémique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les corticoïdes injectables utilisés hors AMM et non formulés pour la voie intraoculaire. Il persiste donc un besoin médical dans le traitement topique des uvéïtes postérieures de l'adulte non infectieuses.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Lors de l'évaluation initiale d'OZURDEX (dexaméthasone) dans l'extension d'indication au traitement des uvéïtes postérieures non infectieuses de l'adulte, le laboratoire avait fourni une étude de phase III (étude HURON), de supériorité versus injections simulées chez des patients ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéïte postérieure ou intermédiaire non infectieuse. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 19/09/2012 sont rappelés ci-après.

Le dossier de réévaluation d'OZURDEX (dexaméthasone) comporte une étude clinique sélectionnée à partir d'une revue de la littérature :

- **L'étude de Pohlmann et al. (2018⁷)** prospective, interventionnelle, monocentrique (Allemagne) chez des patients inclus consécutivement ayant une uvéïte non infectieuse et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité à long terme d'injections répétées d'OZURDEX.

Compte tenu des faiblesses méthodologiques de l'étude Pohlmann et al. (2018) pour évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme d'OZURDEX (dexaméthasone) (étude monocentrique, non comparative), les résultats de cette étude ne seront pas décrits ci-après.

⁷ Pohlmann D et al. Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis: A Single-Center Experience. Ophthalmology. 2018;125:1088-1099

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 19/09/2012)

OZURDEX (dexaméthasone) a été évalué dans une étude (HURION) randomisée qui a comparé en double aveugle un implant intravitréen de dexaméthasone aux doses 350 µg et 700 µg (cette dernière étant la dose retenue par l'AMM) à une injection simulée chez 229 patients ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite postérieure ou intermédiaire non infectieuse. L'évaluation était faite 8 semaines après l'injection, puis les patients ont été suivis pendant 26 semaines.

A la semaine 8, le pourcentage de patients n'ayant plus d'inflammation oculaire, définie par un score de flou vitréen = 0 (critère principal de jugement), a été plus élevé dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée (46,8 % vs 11,8 %, $p < 0,001$).

Le pourcentage de patients ayant amélioré leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres (échelle ETDRS) à la semaine 8 a été de 42,9 % dans le groupe dexaméthasone 700 µg vs 6,6 %, dans le groupe injection simulée (résultats exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha).

Le pourcentage de patients ayant amélioré leur MAVC d'au moins 10 lettres à la semaine 8 a été de 59,7 % dans le groupe dexaméthasone 700 µg vs 17,1 % dans le groupe injection simulée (résultats exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha).

Les réponses cliniques sur le pourcentage de patients avec un score de flou vitréen = 0 et un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres se sont maintenues jusqu'à la semaine 26 dans le groupe dexaméthasone 700 µg, bien que les réponses paraissent moindres.

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

Compte tenu des faiblesses méthodologiques de l'étude Pohlmann et al. (2018) pour évaluer l'efficacité à long terme d'OZURDEX (dexaméthasone) (étude monocentrique, non comparative), les résultats de cette étude ne seront pas décrits ci-après.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 19/09/2012)

Dans l'étude de phase III HURON versus injection simulée, les événements indésirables liés au traitement ont été principalement locaux et réversibles.

Au niveau de l'œil traité, ont été plus fréquents dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée : l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 % versus 6,7 %), l'hémorragie conjonctivale (30,3 % versus 21,3 %) et la cataracte (11,8 % versus 5,3 %). Au cours de l'étude, les patients recevaient un traitement anti-glaucomateux en cas d'augmentation de la pression intraoculaire. A la semaine 8, le pourcentage de patients ayant une PIO ≥ 10 mmHg par rapport à l'inclusion a été plus élevé dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée (9,6 % vs 0 %, $p = 0,012$). A la semaine 26, ce pourcentage a été similaire dans le groupe dexaméthasone 700 µg et dans le groupe injection simulée (1,4 % vs 2,8 %).

Le profil de tolérance d'OZURDEX (dexaméthasone) dans cette indication est similaire à celui observé dans le traitement des occlusions veineuses rétiniennes.

Selon le RCP en vigueur en 2012, les effets indésirables classés comme très fréquents ($\geq 10\%$) étaient une augmentation de la pression oculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale.

Les effets indésirables classés comme fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) étaient les suivants : décollement de la rétine, myodésopsies, opacités du vitré, blépharite, hyperémie de la sclère, altération de la vision, sensation anormale dans l'œil, prurit de la paupière, migraine.

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Un nouveau rapport de Pharmacovigilance est disponible depuis la dernière évaluation (voir l'avis du 07/07/2021 de réévaluation d'OZURDEX dans l'OMD). Il couvre la période allant du 28 janvier 2019 au 27 janvier 2022. L'exposition depuis la commercialisation est estimée à 1 113 192 patients-années dans le monde et à 674 095 patients-années en France. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence au cours de la période examinée.

Le laboratoire a fourni la version actualisée du plan de gestion des risques (PGR version V12.1) comportant des modifications par rapport à la version présentée dans l'avis du 07/07/2021 :

Risques importants identifiés	Augmentation de la PIO, glaucome, HTO Endophtalmie (infectieuse / non infectieuse) Dislocation du dispositif Mauvais placement de l'implant Rétinite secondaire à la réactivation d'infections virales latentes ou d'autres infections ophtalmiques
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

Ainsi, par rapport à la version 8.4 présentée dans l'avis du 07/07/2021 :

- les risques importants identifiés suivants ont été supprimés :
 - Formation d'une cataracte associée à une réduction de l'AV
 - Décollement et hémorragie du vitré
 - Déchirure rétinienne, décollement rétinien
 - Fuite importante du vitré ou hypotonie
 - Migration de l'implant
- les risques importants potentiels suivants ont été supprimés :
 - Effets systémiques des glucocorticoïdes (infections, altération de la cicatrisation et hypertension)
- les informations manquantes suivantes ont été supprimées :
 - Usage pédiatrique
 - Grossesse et allaitement
 - Prise concomitante d'anticoagulants
 - Patients avec une ischémie rétinienne importante

Le RCP a été actualisé depuis le précédent examen par la Commission de la Transparence (version du 2007/2022) :

- les effets indésirables classés comme très fréquents ($\geq 10\%$) sont toujours une augmentation de la pression oculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale ;

- les effets indésirables classés comme fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) sont maintenant : hypertension oculaire, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré**, acuité visuelle réduite*, trouble/altération de la vision, décollement du vitré*, corps flottants du vitré*, opacités du vitré*, blépharite, douleur oculaire*, photopsie*, œdème conjonctival*, hyperémie conjonctivale*.

* Effets indésirables considérés comme étant liés à la procédure d'injection intravitréenne (la fréquence de ces effets indésirables est proportionnelle au nombre de traitements reçus).

** Dans une étude observationnelle conduite en pratique clinique courante sur 24 mois dans le traitement d'œdèmes maculaires suite à une occlusion veineuse rétinienne ou une uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil, ces effets indésirables ont été plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu > 2 injections par rapport aux patients ayant reçu ≤ 2 injections : apparition d'une cataracte (24,7 % vs 17,7 %), progression de la cataracte (32,0 % vs 13,1 %), hémorragie du vitré (6,0 % vs 2,0 %), et élévation de la PIO (24,0 % vs 16,6 %).

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Etude LOUVRE 2

Dans son avis du 19 septembre 2012 relatif à la demande d'inscription d'OZURDEX (dexaméthasone) dans l'extension d'indication du traitement des adultes ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse, la CT a souhaité disposer de données complémentaires sur cette spécialité dans cette indication portant sur :

- les caractéristiques des patients traités par OZURDEX,
- les caractéristiques des médecins prescripteurs (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...),
- les modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement),
- les effets indésirables des patients traités par OZURDEX avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,
- l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle LOUVRE 2 comportant un suivi des patients pendant une période de 18 mois. L'étude débuté en janvier 2017, cependant, elle a été arrêtée prématurément consécutivement à un rappel de lot d'OZURDEX en octobre 2018 en raison de la détection d'une particule de silicone dans un échantillon lors d'une inspection de routine. Par conséquent, le nombre de patients inclus est de près de 4 fois inférieur à l'objectif initial et les données à 18 mois ne sont pas exploitables (12 patients).

Méthode

LOUVRE 2 est une étude observationnelle multicentrique prospective et non comparative réalisée en France métropolitaine et proposée à un échantillon aléatoire représentatif d'ophtalmologistes exerçant en centre hospitalier, en clinique privée ou en cabinet privé et traitant des inflammations du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.

Cette étude a été réalisée entre janvier 2017 et octobre 2018 sur 20 centres investigateurs tirés au sort et prenant en charge des inflammations du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse (ophtalmologistes hospitaliers, ou pratiquant en cliniques ou cabinets privés). Les centres devaient inclure de façon consécutive tous les patients atteints d'une inflammation du segment postérieur

de l'œil de type uvéite non infectieuse (traité ou non par OZURDEX) avec un maximum de 20 patients par centre.

Les décisions de traitements et le suivi étaient laissés à l'appréciation des médecins investigateurs. Le recueil des données a été effectué à J0 puis M2, M6 et M18 correspondant au rythme habituel des visites en pratique clinique courante. Des visites de suivi pouvaient avoir lieu entre ces intervalles et ont été renseignées, dès lors qu'une IVT d'OZURDEX était réalisée.

– Critères de jugement

Tous les patients pris en charge pour une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse, traitée ou non par OZURDEX, ont été décrits à l'inclusion.

Les patients traités par OZURDEX ont été décrits tout au long du suivi.

Critère de jugement principal :

Pourcentage de patients traités par OZURDEX avec une amélioration de la MAVC ≥ 15 lettres, mesurée par l'échelle ETDRS (si non applicable, échelle de Monoyer) lors de la visite à M2 par rapport à la visite d'inclusion.

Pour les patients ayant reçu un traitement bilatéral par OZURDEX, la MAVC de l'œil le plus atteint a été considérée.

Critères de jugement secondaires :

Critères de jugement secondaires	Précisions
Caractéristiques des investigateurs : – Nombre d'injections intravitréennes par an et par indication – Nombre d'injections d'OZURDEX toutes indications confondues	Ces données ont été recueillies pendant la période de suivi des centres pour chaque investigateur ayant inclus au moins 1 patient.
Caractéristiques des patients : – Caractéristiques démographiques et cliniques des patients traités et non-traités – Comorbidités	Ces données ont été recueillies pour l'ensemble des patients inclus, lors de la visite d'inclusion.
Caractéristiques des modalités de traitement de l'œil atteint : – Nombre d'yeux traités – Nombre de retraitements par OZURDEX ou par un autre traitement, la raison et leur date	Ces données ont été recueillies chez tous les patients traités par OZURDEX, tout au long du suivi (lors des visites à M2, M6 et M18, mais également lors des visites non-prévues, le cas échéant).
Date du diagnostic de l'uvéite de l'œil atteint ou la date du diagnostic pour chacun des deux yeux, si applicable	Ces données ont été recueillies pour l'ensemble des patients inclus, lors de la visite d'inclusion.
Traitements (TT) ophtalmologiques : – TT antérieurs liés à l'uvéite – TT ophtalmologiques concomitants à l'étude – TT non ophtalmologiques concomitants à l'étude)	Ces données ont été recueillies pour l'ensemble des patients inclus, lors de la visite d'inclusion, mais également pour tous les patients traités par OZURDEX, tout au long du suivi (lors des visites à M2, M6 et M18, mais également lors des visites non-prévues, le cas échéant).
Caractéristiques de l'œil traité à l'inclusion et au cours du suivi : – Pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC ≥ 15 lettres à M6 et M18 – MAVC (ETDRS) à J0, M6 et M18 ou de l'œil le plus atteint si les deux yeux sont traités	Idem

– Epaisseur rétinienne mesurée par Tomographie en Cohérence Optique (OCT) dans la zone maculaire centrale de 1 mm de diamètre de l'œil étudié – Score de flou vitréen mesuré par une échelle photographique standardisée de 0 à 4 (avec 0 = pas d'inflammation et 4 = tête du nerf optique invisible) de l'œil étudié – Pression intraoculaire (PIO) – Pathologies associées à l'inflammation à J0, M2, M6 et M18 de l'œil étudié	
Qualité de vie à l'inclusion et au cours du suivi : – Score du National Eye Institute-Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ25)⁸	Idem
Comorbidités : – Ophtalmologiques – Non ophtalmologiques	Idem
Tolérance : – Els codés en MedDRA : description, type, date de début et de fin, EIG, gravité, intensité et traitement	Idem

– Estimation de l'effectif

L'effectif a été estimé en prenant en compte les résultats de l'étude HURON sur le pourcentage de patients une amélioration de la MAVC ≥ 15 lettres (ETDRS), une précision de 5 % et l'hypothèse que 5 % des dossiers seraient inexploitable à M2 (temps de mesure du critère de jugement principal). Par conséquent, l'objectif de recrutement était de 400 patients atteints d'uvéite postérieure.

– Gestion des données manquantes et autres mesures concernant les données

Les données manquantes ont été vérifiées par les assistants de recherche clinique lors de visites de contrôle et ont systématiquement fait l'objet d'une demande de complétion auprès de l'investigateur. Les données manquantes ont également fait l'objet de demande de clarification de la part du « Data-Manager ».

Compte tenu du rappel de lots d'OZURDEX à partir du 04/10/2018 et la notification des centres d'arrêter l'étude prématurément le 19/12/2018, il a été décidé de censurer les données postérieures au 04/10/2018, sauf pour les données de sécurité qui ont été analysées jusqu'au 19/12/2019.

Les investigateurs ont parfois renseigné l'acuité visuelle des patients par les acronymes PL (perception lumineuse), VBLM (voit bouger la main) ou CLD (compte les doigts). Ces modalités ont été converties en données quantitatives à l'aide du tableau 1 ci-dessous sur la base des recommandations du Comité scientifique indépendant de l'étude.

Tableau 1 : Tableau de correspondance pour les données de MAVC non chiffrées

	Acuité visuelle Monoyer	Acuité visuelle ETDRS
PL (Perception Lumineuse)	0	0
VBLM (Voit Bouger La Main)	1/200	< 5
CLD 30 cm (Compte Les doigts à 30 cm)	1/100	< 5
CLD 1 m (Compte Les doigts à 1 m)	1/50	< 5

⁸ **Score NEI-VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire)** : ce score évalue l'influence de la vision, chez les personnes ayant une déficience visuelle, sur différentes dimensions de la qualité de vie telles que le bien-être émotionnel et le fonctionnement social. Le score NEI-VFQ25 est une version abrégée du score NEI-VFQ (51 items) comportant 25 items. Le score est coté de 0 (le pire fonctionnement possible) à 100 (le meilleur fonctionnement possible).

Résultats

– Caractéristiques des médecins participant à l'étude

Après plusieurs étapes de sélection, 66 ophtalmologues répartis dans 21 centres ont été sélectionnés. Quarante-trois (43) médecins répartis sur 20 centres ont inclus au moins 1 patients, constituant la population des Médecins/Centres ACTIFS.

Les centres actifs étaient répartis de façon homogène sur le territoire métropolitain.

La répartition des centres entre public et privé étaient homogène entre les centres sélectionnés ou non sélectionnés.

– Effectifs de l'étude

Un total de 241 patients a été inclus entre le 25/01/2017 et le 04/10/2018 (données censurées au-delà de cette date). Sur ces 241 patients, 97 ont bénéficié d'une injection d'OZURDEX à l'issue de la visite d'inclusion et ont donc été suivi prospectivement. Les 97 patients inclus traités par OZURDEX forment la population d'analyse principale.

Parmi eux, 91 patients ont effectué la visite à M2, 76 patients ont réalisé la visite à M6 et 12 patients ont réalisé la visite finale à M18, avant le 04/10/2018.

Sur une durée moyenne de suivi de 15 mois, les patients ont été vus en consultation 5,3 fois en moyenne.

– Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés en moyenne de 55,9 ans et étaient majoritairement de sexe féminin (61,7 %). L'atteinte était bilatérale chez (70,9 %) des patients avec une ancienneté du diagnostic d'uvéïte de 6,1 ans en moyenne. Les principales étiologies étaient la sarcoïdose (12,9 %), la maladie de Birdshot et la maladie de Behçet (4,2 %). L'uvéïte était idiopathique pour 36,7 % des patients.

A l'inclusion, environ 20 % des patients étaient naïfs de tout traitement et 35 % des patients avaient déjà reçu un traitement par OZURDEX, de façon plus fréquente dans le groupe traité par OZURDEX pendant le suivi de l'étude (54,7 % versus 21,8 % chez les non traités). Le nombre d'injections intravitréennes (IVT) antérieures à l'inclusion était de 5,6 chez les patients non-naïfs d'OZURDEX (2,1 chez les patients non traités par OZURDEX à J0 et 7,5 chez ceux traités par OZURDEX à J0).

L'acuité visuelle (AV) moyenne à l'inclusion était de 64,1 lettres ETDRS (60,9 lettres chez les patients traités par OZURDEX à J0). Le score moyen du flou vitréen⁹ moyen était de 0,5 (0,6 dans le groupe déjà traité par OZURDEX).

Les patients avaient au moins une autre pathologie ophtalmologique dans 78 % des cas et 64,3 % des patients inclus avaient une cataracte (opérée ou non), plus fréquente chez les patients traités par OZURDEX à J0 (76,3 % versus 56,2 % chez les patients non traités).

Les patients avaient un œdème maculaire dans 54,5 % des cas, plus fréquent chez les patients traités par OZURDEX à J0 (70,2 % versus 44 % chez les patients non traités).

L'épaisseur moyenne de la rétine était de 370,4 µm dans le groupe total, 333,6 µm chez les patients non traités par OZURDEX et de 424,8 µm chez les patients traités par OZURDEX à J0.

⁹ Le score de flou du vitré (ou score du flou vitréen) est coté de 0 (absence d'inflammation) à +4 (tête du nerf optique non visible) sur une échelle colorimétrique (Nussemlat et al.1985). Un score de +0,5 correspond à une trace d'inflammation (léger trouble des marges de la papille optique et/ou perte du réflexe de la couche des fibres nerveuses).

La PIO moyenne était de 14,1 mmHg dans le groupe total, de 14,2 mmHg chez les patients non traités par OZURDEX et de 13,9 mmHg chez les patients traités par OZURDEX au cours de l'étude.

Le score NEI-VFQ25 moyen à l'inclusion était de 67,9 dans le groupe total, de 69,8 chez les patients non traités par OZURDEX et de 67,7 chez les patients traités par OZURDEX au cours de l'étude.

– Modalités de prise en charge à l'inclusion

A l'inclusion, 40,2 % (n = 97) des patients ont reçu une injection d'OZURDEX. Pour les 144 patients non traités par OZURDEX (59,8 %) au moment de l'inclusion, les raisons étaient motivées par :

- le choix d'une autre thérapeutique (52,1 % ; n = 75) ;
- l'absence de nécessité d'injecter du fait de l'absence de récurrence ou d'œdème/patient stabilisé (29,9 % ; n = 43) ;
- la non éligibilité à un traitement par OZURDEX (9,7 % ; n = 14) avec dans la majorité des cas une acuité visuelle trop haute (9 patients). On observe également d'autres raisons de non-éligibilité (1 patient dans chaque cas) : hypersensibilité à la substance active, œil aphaque, glaucome non contrôlé qui sont des contre-indications mentionnées au RCP ;
- d'autres raisons (6,3 % ; n = 9) telles que la rupture d'OZURDEX, la réalisation d'un bilan.

– Exposition au traitement (groupe traité par OZURDEX, n = 97)

Les patients ont été traités par OZURDEX à l'inclusion, ils pouvaient être retraités ou recevoir un autre traitement au cours de la période de suivi.

La durée moyenne de suivi des patients inclus et traités par OZURDEX était de 14,9 mois, au cours desquels les patients ont été vus en consultation 5,3 fois en moyenne. La durée moyenne de traitement par OZURDEX était de 5 mois.

Environ 64 % des patients ont reçu des traitements concomitants et 55,7 % (54/97) des patients ont été retraités par au moins un implant OZURDEX après la visite d'inclusion pour les raisons suivantes :

- baisse d'AV malgré une réponse au traitement¹⁰ initiale (40,9 % des 93 réinjections réalisées au cours du suivi, n = 38) ;
- absence d'amélioration de l'AV (11,8 %, 11/93) ;
- autres raisons (47,3 %, 44/93) avec une récurrence de l'œdème dans la majorité des cas.

Les patients retraités par OZURDEX (54/97) au cours de l'étude ont reçu en moyenne 1 réinjection intravitréenne. Le délai moyen de réinjection entre chaque injection était de 156,3 jours (soit 5,13 mois).

A M6, 37,3 % (28/76) des patients ont eu un retraitement par OZURDEX. Parmi les non retraités par OZURDEX (soit 62,7 %, 47/76), 17,4 % (8/47) ont été traités par une autre thérapeutique. Pour les autres patients non re-retraités par OZURDEX ou traités une autre thérapeutique (82,6 %, 38/47), les raisons de non-retraitement étaient une guérison pour 24,3 % (9/38) des patients, une absence d'amélioration attendue pour 13,5 % (5/38) et une autre raison pour 62,2 % (23/38) : pas de récurrence (30,4 %, 7/23), amélioration/bonne efficacité/récupération visuelle (26,1 %, 6/23), uvéite stabilisée (21,7 %, 5/23), patient sous surveillance/trop tôt pour réinjecter (17,4 %, 4/23), autre (4,3 %, 1/23).

¹⁰ Réponse au traitement laissée à l'appréciation du médecin investigateur (base déclarative).

– Efficacité

Critère de jugement principal :

Après 2 mois de suivi, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de 20,5 % dans le groupe traité par OZURDEX.

Critères de jugement secondaires (voir Tableau 2) :

Compte tenu des faibles effectifs à M18, les résultats à M18 ne sont pas exploitables.

Les résultats sont restés stables entre M2 et M6 en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres et de score de flou vitréen. Les résultats suggèrent une diminution moins importante de l'épaisseur de la rétine à M6 qu'à M2 (-27,4 % versus -18,5 %).

Le score de qualité de vie NEI-VFQ25 a augmenté de +4,3 points (amélioration de la qualité de vie) par rapport à l'inclusion (67,9 points).

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité

	M2 (N = 90)	M6 (N = 76)	M18 (N = 12)
Critères de réponse fonctionnelle (acuité visuelle)			
Variation de la MAVC par rapport à l'inclusion (gain de lettres), moyenne $\pm$ ET	+6,2 $\pm$ 12,7	+4,3 $\pm$ 13,3	+6,6 $\pm$ 9,7
N	88	72	12
Pourcentage de patients avec un gain de MAVC ≥ 15 lettres, n (%)	18 (20,5)	14 (19,4)	3 (25,0)
N	88	72	12
Critères de réponse anatomique			
Variation de l'épaisseur rétinienne par rapport à l'inclusion (%), moyenne $\pm$ ET	-27,4 $\pm$ 22,0	-18,5 $\pm$ 19,5	-16,4 $\pm$ 20,8
Evolution de l'épaisseur rétinienne par rapport à l'inclusion (μ m), moyenne $\pm$ ET	-133,6 $\pm$ 135,6	-90,4 $\pm$ 117,8	-84,2 $\pm$ 107,0
N	84	70	12
Variation du score de flou vitréen par rapport à l'inclusion (valeur absolue), moyenne $\pm$ ET	-0,19 $\pm$ 0,41	-0,18 $\pm$ 0,55	-0,05 $\pm$ 0,27
N	67	54	11
Qualité de vie			
Variation du score NEI-VFQ25 global par rapport à l'inclusion, moyenne $\pm$ ET	4,3 $\pm$ 10,5	N.A	7,6 $\pm$ 12,7
N	59	N.A	7

N = Résultats calculés uniquement chez les patients ayant réalisé les examens correspondants
ET : écart-type ; N.A : donnée non collectée à M6 conformément au protocole

– Tolérance

Les résultats sur la tolérance générale portant sur la population totale incluse sans distinguer les sous-groupes de patients traités ou non traités par OZURDEX, ces résultats ne seront pas présentés.

Des résultats concernant l'évolution de la PIO sont disponibles pour le sous-groupe des patients traités par OZURDEX.

Ainsi, à M2 chez les patients traité (n = 97), 16,7 % des patients ont eu une élévation de la PIO ≥ 10 mmHg par rapport à l'inclusion et 14,8 % ont eu une mesure de PIO > 25 mmHg.

Cette élévation a été transitoire puisqu'à M6, 5,7 % des patients ont eu une élévation de la PIO ≥ 10 mmHg par rapport à l'inclusion et 5,6 % ont eu une mesure de PIO > 25 mmHg.

3.4.2 Données issues de la littérature

Le laboratoire a fourni 3 études observationnelles rétrospectives dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme d'OZURDEX dans toutes ses indications, dont l'uvéïte non infectieuse :

- **L'étude de Rajesh et al. (2010)**¹¹, étude espagnole, rétrospective, non comparative, multicentrique dont l'objectif est d'évaluer le profil de tolérance d'OZURDEX en vie réelle (indications : OVR, OMD, œdème maculaire cystoïde pseudophatique et uvéïte postérieure non infectieuse) ;
- **L'étude de Zarranz-Ventura et al. (2019)**¹² mondiale, rétrospective, observationnelle dont l'objectif est d'évaluer, à long terme, la probabilité d'élévation de la pression intra-oculaire (PIO) et des facteurs associés dans une large cohorte d'yeux traités avec OZURDEX en vie réelle (toutes indications : OBVR, OVCR, OMD, uvéïte non infectieuse et utilisation hors AMM).
- **L'étude de MacIès et al (2017)**¹³ (étude SAFODEX), rétrospective, observationnelle, multicentrique d'une série de cas consécutifs français dont l'objectif était de rendre compte de l'incidence de l'hypertension oculaire, de l'analyser en fonction des pathologies traitées dans la cohorte et d'identifier les facteurs de risque possibles d'apparition.

Les études de Rajesh et al. (2010) et de Zarranz-Ventura et al. (2019) ayant été réalisées à l'étranger dans des contextes de systèmes de soins différents du système de soins français, elles ne seront pas présentées dans ce document.

Etude de MacIès et al (2017) (étude SAFODEX)

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, rétrospective, multicentrique d'une série de cas consécutifs français, dont l'objectif était de rendre compte de l'incidence de l'hypertension oculaire (HTO), de l'analyser en fonction des pathologies traitées dans la cohorte et d'identifier les facteurs de risque possibles d'apparition.

Les patients inclus dans deux centres français (Hôpital de la Croix-Rousse et l'hôpital militaire Desgenettes à Lyon) avaient au moins une IVT d'OZURDEX d'octobre 2010 à février 2015.

L'HTO a été définie comme une PIO ≥ 25 mmHg ou une augmentation ≥ 10 mmHg par rapport à la valeur de PIO à l'inclusion.

Au total, 421 yeux ont été analysés chez 361 patients et 1 000 injections d'OZURDEX ont été faites au cours de l'étude. Les indications pour lesquelles OZURDEX a été administré étaient : un œdème maculaire secondaire à une OVR (n = 142), un OMD (n = 128), un œdème maculaire post-chirurgical (n = 73), une uvéïte (n = 58) et autres étiologies (n = 20).

Le pourcentage d'yeux pour lesquels une HTO (PIO ≥ 25 mmHg ou une augmentation ≥ 10 mmHg par rapport à l'inclusion) a été observé au cours de l'étude a été de 28,5 % (n = 120).

¹¹ Rajesh B, Zarranz-Ventura J, Fung AT, et al. Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants. Br J Ophthalmol. 2020;104:39-46

¹² Zarranz-Ventura J et al. Intravitreal Dexamethasone Implant study group. Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. PLoS One. 2019;14:e0209997

¹³ MacIès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): The SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. Retina. 2017;37:1352 - 1359

Une PIO ≥ 25 mmHg est survenue dans 20 % des cas (n=85) et une PIO ≥ 35 mmHg dans 6 % des cas (n = 24).

La proportion de patients chez lesquels a été observé une HTO au cours de l'étude (PIO ≥ 25 mmHg ou une augmentation ≥ 10 mmHg par rapport à l'inclusion) a été de 36 % dans le groupe OVR, 38 % dans le groupe uvéite, 27 % dans le groupe œdème maculaire post-chirurgical et 17 % dans le groupe OMD.

L'augmentation moyenne de la PIO après la 1^{re} administration d'OZURDEX a été de +4,2 mmHg (uvéite +5,5 mmHg, OVR +4,7 mmHg, œdème maculaire post-chirurgical +4,5 mmHg et OMD +2,5 mmHg).

L'HTO (PIO ≥ 25 mmHg) a été le plus souvent diagnostiquée 2 mois après l'injection d'OZURDEX (51 %), mais chez certains patients, il a été observé des augmentations beaucoup plus précoces à partir du 8^e jour (12 %) ou à un mois (23 %). Des augmentations plus tardives sont survenues jusqu'au 3^e mois (14 %). Le délai d'apparition de l'HTO a été similaire quel que soit le nombre d'IVT (ne dépend donc pas du nombre d'IVT). Il n'a pas été observé d'effet cumulatif malgré des injections répétées, y compris dans le cas de réinjections précoces (18 % d'élévation de la PIO avec un délai de 3 ou 4 mois versus 17 % avec un délai > 4 mois). En effet, le nombre de patients avec une élévation de la PIO au cours de la période de suivi a diminué comparativement au nombre d'injection qui a augmenté. Le pourcentage de patients avec une PIO ≥ 25 mmHg était de 5,6 % à 2 mois, 5 % à 12 mois, 2 % à 24 mois et 4,3 % à 36 mois.

Prise en charge de l'HTO

Pour 31 % des yeux, un collyre hypotenseur a été ajouté (n = 121). Dans la grande majorité des cas (97 %), l'élévation de la PIO a été gérée avec succès avec un traitement topique seul. Un traitement supplémentaire par acétazolamide par voie orale (DIAMOX) a été nécessaire pour 14 patients (3 %), dont 5 atteints de glaucome (7 avec OVR, 5 avec uvéite et 2 avec un œdème maculaire post-chirurgical).

Aucun patient n'a subi de trabéculoplastie sélective au laser. Trois patients ont dû recourir à une opération de filtration par trabéculotomie pour une HTO persistante et non contrôlée (0,7 %). Tous ces patients avaient un glaucome préexistant et traité par bi- (n = 2) ou trithérapie (n=1).

Dans 6 % des cas (n = 24), le début de l'HTO a conduit à l'arrêt des injections d'OZURDEX en raison d'une mauvaise tolérance liée à la PIO (9 % OVR, 7 % uvéite, 4 % œdème maculaire post-chirurgical et 2 % OMD). Les critères de PIO pour l'arrêt des IVT d'OZURDEX n'étaient pas prédéfinis et laissés à la discrétion des cliniciens traitants.

3.5 Modification du parcours de soins

OZURDEX (dexaméthasone) permet l'administration d'un corticoïde à action local sous forme d'un implant intravitréen délivrant progressivement la dexaméthasone. Une nouvelle administration peut être à nouveau envisagée 6 mois après l'administration. Les autres spécialités corticoïdes sont des collyres administrés quotidiennement.

A noter qu'il existe un autre implant intravitréen, ILUVIEN (acétonide de flucinolone), toutefois celui-ci doit être utilisé dans des conditions particulières selon les recommandations de la Commission (avis du 22/09/2021), notamment en prévention de la récurrence après récurrence sous OZURDEX (dexaméthasone).

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Etude post-inscription

Lors de l'examen initial de l'extension d'indication au « traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse » (avis du 19/09/2012), la Commission avait demandé à ce que les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) dans cette indication soient inclus dans l'étude post-inscription demandée en 2011, dans l'indication de l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR), et devant apporter les informations suivantes :

- caractéristiques des patients traités par OZURDEX,
- caractéristiques des médecins prescripteurs (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...),
- modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement),
- effets indésirables des patients traités par OZURDEX avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,
- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.

Dans le présent dossier, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude post-inscription LOUVRE 2 : étude observationnelle multicentrique, prospective, longitudinale de l'utilisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone OZURDEX chez des patients ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.

L'étude a inclus des patients traités ou non traités par OZURDEX, la totalité de la cohorte a été analysée pour les caractéristiques des patients et des médecins, les modalités de prise en charge et la tolérance alors que seul le sous-groupe traité par OZURDEX a fait l'objet d'un suivi jusqu'à 18 mois pour les paramètres d'efficacité. Un effectif de 400 patients a été estimé nécessaire sur la base des résultats de l'étude de phase III HURON en termes de pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres, critère de jugement principal d'efficacité choisi pour LOUVRE 2 évalué après 2 mois de suivi. L'étude a débuté en janvier 2017 mais a été arrêtée prématurément en octobre 2018, par conséquent l'objectif de 400 patients n'a pas été atteint et seuls 241 patients ont été inclus dans la population d'analyse, dont 97 patients traités par OZURDEX à l'inclusion. Parmi ces patients, ceux ayant effectué leur visite avant le 04/10/2018 ont été au nombre de 91 à M2, 76 à M6 et 12 à M18.

Caractéristiques des patients inclus

Les patients étaient âgés de 55,9 ans en moyenne, avec une moyenne d'âge plus importante chez les patients traités (60,6 ans) que chez les patients non traités par OZURDEX (52,7 ans). Ceci peut s'expliquer par les réticences que les praticiens pourraient avoir à pratiquer des IVT d'OZURDEX susceptibles d'induire des cataractes chez les patients plus jeunes (effet attendu).

Dans la majorité des cas, l'uvéite était idiopathique (36,7 %) et les principales étiologies mises en évidence étaient la sarcoïdose (12,9 %), la maladie de Birdshot et la maladie de Behçet (4,2 %). A l'inclusion, environ 20 % des patients étaient naïfs de traitement et 35 % avaient déjà reçu un traitement par OZURDEX avec un nombre moyen de 7,5 injections pour une ancienneté du diagnostic de 6,1 ans.

Modalités de prescription

Pour les 144 patients non traités par OZURDEX (59,8 %) au moment de l'inclusion, les raisons étaient motivées par le choix d'une autre thérapeutique (52,1 % ; n = 75), l'absence de nécessité d'injecter du fait de l'absence de récurrence ou d'œdème/patient stabilisé (29,9 % ; n = 43) et la non-éligibilité à un traitement par OZURDEX (9,7 % ; n = 14) avec dans la majorité des cas une acuité visuelle trop importante (9 patients). On observe également d'autres raisons de non-éligibilité (1 patient dans chaque cas) : hypersensibilité à la substance active, œil aphaque, glaucome non contrôlé qui sont des contre-indications mentionnées au RCP, d'autres raisons (6,3 % ; n = 9) telles que la rupture d'OZURDEX, la réalisation d'un bilan.

Exposition au cours du suivi

Au cours du suivi, 55,7 % des patients traités par OZURDEX ont eu moins un retraitement. Dans 40,9 % des cas, ils avaient une baisse d'AV malgré une réponse au traitement et dans 11,8 % des cas il y avait une absence d'amélioration de l'AV. Dans 47,3 % des cas, une raison de réinjection « autre » est évoquée, majoritairement une récurrence de l'œdème.

Les patients retraités par OZURDEX ont reçu en moyenne 1 réinjection intravitréenne. Le délai moyen de réinjection entre chaque injection était de 5 mois environ soit un délai moyen légèrement inférieur au délai de 6 mois entre 2 injections recommandé par le RCP. Les valeurs s'étaient entre 84 jours (environ 3 mois) et 247 jours (environ 8 mois) avec une médiane de 156 jours (environ 5 mois).

Suivi de l'efficacité

Les patients du groupe traité ont eu une augmentation maximale de la MAVC par rapport à l'inclusion de +6 lettres ETDRS à 2 mois. Cette variation a atteint le seuil de pertinence clinique minimal de 5 lettres. Le pourcentage de répondeurs (gain de MAVC $\geq$ 15 lettres) de 20,5 % après 2 mois de suivi dans le groupe traité par OZURDEX est plus faible que celui attendu et observé dans l'étude de phase III HURON (43 %). Toutefois, dans ce groupe plus de la moitié des patients avaient un antécédent de traitement par OZURDEX (7,5 injections en moyenne), ce qui rend plus difficile la mise en évidence d'une quantité d'effet importante. Par ailleurs, l'objectif en termes d'efficacité estimé en tenant compte des résultats de l'étude HURON sur ce critère de jugement n'a pas été atteint compte tenu de l'arrêt prématuré de l'étude.

A l'inclusion, les patients avaient un score de flou vitréen de 0,6 traduisant un flou léger (score de 0 à 4). Après 2 mois, le score a diminué de 0,19 point.

Une variation importante de -133,6 μ m (n = 90) a été observée sur l'épaisseur moyenne de la rétine à M2 par rapport à l'inclusion soit une diminution d'environ 27 % (à l'inclusion : 424,8 μ m, n = 97).

Ces données descriptives ne permettent ni de conclure à une significativité de la différence observée par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion, ni à un gain d'efficacité par rapport aux patients non traités par OZURDEX.

La qualité de vie liée à la fonction visuelle a été appréciée à l'aide du score NEI-VFQ25 coté de 0 (pire fonctionnement possible) à 100 (meilleur fonctionnement possible). Les résultats ont montré une variation du score de 4,3 points à M2. En l'absence de seuil minimal de pertinence clinique validé pour ce score, l'impact de cette faible variation en termes de bénéfice clinique est difficile à apprécier.

Nouvelles données cliniques d'efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité.

Tolérance

Dans la version actualisée du RCP (22/07/2022), les effets indésirables classés comme très fréquents ($\geq 10\%$) sont restés une augmentation de la pression oculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale par rapport à la version de 2012.

En revanche, la liste des effets indésirables classés comme fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) a été modifiée, comportant principalement des effets oculaires liés à la procédure d'injection : acuité visuelle réduite, décollement du vitré, corps flottants du vitré, opacités du vitré, blépharite, douleur oculaire, photopsie, œdème conjonctival, hyperémie conjonctivale. Les autres effets indésirables oculaires fréquents sont : hypertension oculaire, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré, trouble/altération de la vision. On note également des maux de tête comme effet indésirables fréquent systémique.

Les deux études observationnelles françaises, l'étude prospective LOUVRE 2 et l'étude rétrospective de MacIès et al (2017) ont mis en évidence que l'élévation de la PIO était transitoire avec un pic survenant en moyenne 2 mois après l'injection. On ne dispose pas de données sur la prise d'hypotenseurs dans l'étude LOUVRE. Dans l'étude de MacIès et al (2017), on observe que seulement 31 % des yeux ont été traités par un hypotenseur et dans la grande majorité des cas (97 %), l'élévation de la PIO a été gérée avec succès avec un traitement topique seul. Il n'a pas été observé d'effet cumulatif sur la PIO lors d'injections répétées, y compris lors d'une réinjection précoce (délai de 3 ou 4 mois).

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission sur l'impact supplémentaire d'OZURDEX en termes de morbidité et de qualité de vie dans la stratégie thérapeutique.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

OZURDEX 700 µg (dexaméthasone) est un traitement de première intention dans la prise en charge des patients adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse, en monothérapie ou en association au traitement systémique par corticoïde ou immunosuppresseur/immunomodulateur lorsque celui-ci est nécessaire.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite non infectieuse et ses complications (œdème maculaire cystoïde, cataracte, glaucome, décollement de la rétine) se caractérisent par des symptômes douloureux et une baisse d'acuité visuelle, qui peut être brutale et

sévère, pouvant aller jusqu'à la cécité, entraînant un handicap fonctionnel et une dégradation marquée de la qualité de vie.

- OZURDEX 700 µg (dexaméthasone), implant intravitréen avec applicateur, est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{re} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de l'intérêt de santé publique : OZURDEX (dexaméthasone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX 700 µg (dexaméthasone), implant intravitréen avec applicateur, reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'OZURDEX 700 µg (dexaméthasone), implant intravitréen, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la dexaméthasone en implant intravitréen (OZURDEX 700 µg) par rapport à une injection simulée sur le pourcentage de patients ayant un score de flou vitréen 0 (absence) à la semaine 8 (46,8 % versus 11,8 %, $p < 0,001$) dans l'étude de phase III HURON réalisées chez des adultes ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite postérieure ou intermédiaire non infectieuse ;
- d'un pourcentage de patients ayant eu un gain de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ≥ 15 lettres (échelle ETDRS) de 42,9 % dans le groupe OZURDEX 700 µg vs 6,6 % dans le groupe injection simulée (résultats exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha) ;
- de la tolérance marquée principalement par des effets indésirables oculaires, notamment ceux liés à l'administration d'un corticoïde (augmentation de la pression intraoculaire, cataracte) et à la procédure d'injection de l'implant (acuité visuelle réduite, décollement du vitré, corps flottants du vitré, opacités du vitré, blépharite, douleur oculaire, photopsie, œdème conjonctival, hyperémie conjonctivale) ;
- les données de l'étude observationnelle française LOUVRE 2 qui ne sont pas de nature à modifier l'évaluation précédente d'OZURDEX 700 µg (dexaméthasone),

la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par OZURDEX 700 µg (dexaméthasone), implant intravitréen avec applicateur, reste modéré (ASMR III) dans la prise

en charge des adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.

5.5 Population cible

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la définition de la population cible définie lors de l'examen initial (avis du 19/09/2012). En rapportant les données de prévalence à la population française actuelle (INED 2024), la population cible peut être estimée entre 1 539 et 5 130 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception pour OZURDEX 700 µg (dexaméthasone) dans cette indication.