

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

faricimab

VABYSMO 120 mg/mL,

solution injectable

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

- Œdème maculaire diabétique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des patients adultes atteints de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle $\leq 5/10$ et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VABYSMO (faricimab) est 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.</p> <p>Le choix entre les anti-VEGF dans le traitement de première intention 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.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT uniquement dans « le traitement des patients adultes atteints de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle $\leq 5/10$ et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. »</p> <p>INSUFFISANT dans les autres cas.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Dans le traitement des patients adultes atteints de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes</p>

ayant une baisse d'acuité visuelle $\leq 5/10$ et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée :

Pas de progrès par rapport à l'aflibercept.

Compte-tenu :

- Des résultats de deux études de phase III randomisées, en double aveugle, multicentriques, ayant comparé VABYSMO (faricimab) à EYLEA (aflibercept), chez des adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD (MAVC comprise entre 73 et 25 lettres ETDRS inclus) impliquant le centre de la fovéa et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée, et démontré après un an de traitement, la non-infériorité du faricimab (schéma fixe et schéma personnalisé) par rapport à l'aflibercept (schéma fixe) sur des critères de jugement fonctionnels en termes de :
 - variation de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) dans les deux études ;
 - pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 2 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique sur l'échelle ETDR-DRSS par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire hiérarchisé), dans une seule étude ;
- de l'absence de démonstration robuste d'un impact supplémentaire sur la qualité de vie ou le parcours de soin ou de vie du patient ;
- une tolérance comparable à celle de l'aflibercept ;

la Commission considère que VABYSMO (faricimab), 120 mg/mL, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à EYLEA (aflibercept), chez l'adulte, dans le traitement 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 les autres situations : sans objet

Population cible	La population cible de VABYSMO (faricimab) peut être estimée à environ 24 180 patients . Par ailleurs, il doit être tenu compte du fait que certains patients pourront être traités pour les 2 yeux.
Demande de données complémentaires et 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	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Etudes cliniques	13
3.3.2 Mentions du RCP	14
3.3.3 Pharmacovigilance (PGR/ PSUR)	15
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	15
3.5 Programme d'études	16
3.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande	16
3.5.2 Dans d'autres indications	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Autres recommandations de la Commission	20

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 – Janvier 2023

1. Contexte

Nature de la demande	Inscription
DCI (ATC)	faricimab (S01LA9)
Présentations concernées*	VABYSMO 120 mg/mL, solution injectable – 1 flacon contenant 0,24 mL de solution (CIP : 34009 302 625 9 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Demandeur	ROCHE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « VABYSMO est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD). »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services ophtalmologie Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle) pour les 4 premières doses. Ensuite, le traitement est individualisé en utilisant une approche « treat-and-extend ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels des patients, l'intervalle des administrations peut être étendu jusqu'à 16 semaines (4 mois), par pallier allant jusqu'à 4 semaines. Si les résultats visuels et/ou anatomiques changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats visuels et/ou anatomiques se détériorent (voir rubrique 5.1 <i>du RCP</i>). Les intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines n'ont pas été étudiés. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. <i>Durée du traitement</i> Ce médicament est destiné à être un traitement à long terme. Si les résultats visuels et/ou anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'est pas bénéfique pour le patient, le traitement doit être arrêté. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action	Le faricimab est le premier anticorps monoclonal IgG1 humanisé bi-spécifique développé pour un usage intraoculaire (utilisation intravitréenne), ciblant simultanément et spécifiquement deux médiateurs clés impliqués dans la pathogénèse de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire et de l'œdème maculaire diabétique (OMD) : l'angiopoïétine 2 (Ang-2) et le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF-A).
Information au niveau international*	– AMM au Royaume-Uni depuis le 17 mai 2022 avec une indication superposable.

	<ul style="list-style-type: none"> – AMM aux Etats-Unis depuis le 28 janvier 2022 dans l'indication suivante : « <i>VABYSMO is a vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin-2 (Ang-2) inhibitor indicated for the treatment of patients with :</i> • <i>Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)</i> • <i>Diabetic Macular Edema (DME).</i> »
Autres indications de l'AMM	<p>VABYSMO (faricimab) est également indiqué dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire chez les patients adultes.</p> <p>L'évaluation concomitante de VABYSMO (faricimab) dans cette indication, par la Commission de la Transparence, fait l'objet d'un avis séparé.</p>
Evaluation par la Commission	<p>Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Date de validation administrative** : 18 octobre 2022. – Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023. <p>Contributions de parties prenantes : non</p> <p>Expertise externe : Oui</p>

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

** : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

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.

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

Le diagnostic de l'OMD repose sur un examen clinique : mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée pour évaluer le retentissement fonctionnel et la constatation de l'épaississement rétinien en biomicroscopie et par 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)¹.

Les principaux facteurs de risque de l'OMD sont la durée du diabète, le mauvais contrôle du diabète et de la tension artérielle.

Il engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Le maintien de l'équilibre glycémique² et tensionnel³ permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.

¹ Creuzot-Garcher C, Massin P et al. Rapport SFO 2016. Œdème maculaire diabétique. Disponible sur : https://www.em-con-sulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html

² 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

³ 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

Épidémiologie

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimée à 5,3 % en 2020, soit plus de 3,5 millions de personnes traitées pour un diabète⁴. La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %¹. 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 ans¹.

2.2 Prise en charge actuelle

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle est un préalable à tout traitement de l'œdème maculaire diabétique. D'autres facteurs, tel que l'équilibre lipidique, l'arrêt du tabac, sont aussi à considérer.

Les traitements de première intention sont la photocoagulation au laser et les anti-VEGF intravitréens (aflibercept, ranibizumab ou brolucizumab).

La photocoagulation au laser focale s'adresse uniquement aux formes focales d'OMD situées à distance de la fovéa. Les anti-VEGF sont réservés aux formes diffuses d'OMD ou aux formes focales atteignant le centre de la fovéa chez l'adulte. La Commission recommande d'instaurer le traitement chez les patients ayant une acuité visuelle < 5/10 compte tenu des caractéristiques des patients inclus dans les études ayant évalué les anti-VEGF.

Une photocoagulation dite en grille peut parfois s'envisager en cas d'œdème de type diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF.

En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intravitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

Des corticoïdes locaux sont disponibles en implants intravitréens pour traiter les OMD diffus ou avec fuites proche du centre de la macula. L'implant de dexaméthasone OZURDEX peut être utilisé soit en 1^{ère} intention chez les patients pseudophaques soit en 2^{ème} intention chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. L'implant d'acétonide de fluocinolone ILUVIEN peut être utilisé après échec de toutes les thérapies disponibles. L'instauration du traitement par corticoïdes intravitréens ne peut se faire qu'après optimisation de la prise en charge du diabète et en tenant compte du profil de tolérance de ces médicaments (risque de glaucome, cataracte).

Selon le rapport de la Société française d'ophtalmologie (2016), la décision d'instaurer du traitement dépend essentiellement de l'acuité visuelle¹, en suivant le schéma suivant :

En l'absence de baisse de l'acuité visuelle :

- l'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable ;
- le seul traitement à envisager est celui d'éventuelles fuites focales accessibles au traitement par laser. Il sera débuté sans tarder lorsqu'existe une menace visuelle, notamment en cas d'OM modéré ou sévère ;
- sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive des anti-VEGF en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

⁴ 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 20/12/2022]

S'il existe une baisse de l'acuité visuelle significative due à un œdème maculaire sévère :

- lorsqu'il existe un grand déséquilibre des facteurs systémiques « inaugural », sans prise en charge antérieure, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par anti-VEGF, l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre d'améliorer l'OMD ;
- sinon, même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre, un trop grand retard à la mise en route du traitement par injections étant délétère. Au vu des données récemment publiées, notamment du protocole T⁵, il paraît légitime de débiter le traitement par anti-VEGF dès que l'acuité visuelle chute à 7/10 Parinaud 3 ou moins.

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :

→ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-VEGF en injection intravitréenne				
LUCENTIS (ranibizumab) Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD	07/07/2021 (Réévaluation)	Important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique, comportant EYLEA (aflibercept) et OZURDEX (dexaméthasone)
		22/06/2011 (inscription)	Insuffisant dans les autres cas.	ASMR IV dans la stratégie (1 ^{er} anti-VEGF)
EYLEA (aflibercept) Bayer Healthcare	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD	07/07/2021 (réévaluation)	Important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique, comportant LUCENTIS (ranibizumab) et OZURDEX (dexaméthasone)
		18/03/2015 (extension d'indication)	Insuffisant dans les autres cas	ASMR IV , comme LUCENTIS, dans la stratégie
BEOVU (brolocizumab) Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD	14/09/2022 (inscription)	Important chez l'adulte, 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 ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	ASMR V par rapport à EYLEA (aflibercept)
Corticoïde en implant intravitréen				

⁵ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med 2015 ; 372 : 1193-203.

OZURDEX (dexaméthasone) Allergan France SAS	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.	Réévaluation (07/07/2021)	Modéré dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, 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 : <ul style="list-style-type: none"> – pseudophaques, – ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde. – ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. 	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.
		Inscription (29/04/2015)		

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

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 ne peut être considéré comme une alternative pertinente de VABYSMO (faricimab).

➔ Traitements non-médicamenteux

La photocoagulation au laser est une alternative à VABYSMO (faricimab) au regard du libellé de AMM de celui-ci, toutefois, selon la stratégie thérapeutique actuelle, la photocoagulation au laser focale ne s'adresse qu'aux formes d'OMD focales n'impliquant pas la macula et la photocoagulation au laser pan-rétinienne est réservée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intravitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

2.3 Couverture du besoin médical

Les traitements utilisés en 1^{ère} intention dans le traitement de l'OMD sont les anti-VEGF, la dexaméthasone en implant intravitréen et la photocoagulation au laser, toutefois, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans la mesure où tous les patients ne sont pas répondeurs, sont insuffisamment répondeurs avec nécessité d'injections rapprochées ou sont intolérants à ces traitements. Par ailleurs, ces traitements représentent un fardeau important en termes de suivi médical (examen clinique, tests fonctionnels et imagerie) et de déplacements pour des patients ayant une perte d'acuité visuelle.

Il persiste, par conséquent, un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés, en alternative aux anti-VEGF déjà disponibles, permettant aux patients de conserver leur acuité visuelle, voire de l'améliorer, de façon durable tout en maintenant ou améliorant leur qualité de vie, le parcours de soins et l'observance du traitement.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande de remboursement de VABYSMO (faricimab) repose sur deux études de phase III, de non-infériorité versus aflibercept, randomisées, en double aveugle et multicentriques : les études RHINE [NCT03622593] et YOSEMITE [NCT03622580].

Ces deux études ont été réalisées selon des protocoles similaires.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Études RHINE et YOSEMITE versus aflibercept

→ Objectif et schéma des études RHINE et YOSEMITE

L'objectif principal des études présentées était **de démontrer la non-infériorité** du faricimab 6 mg en injection intravitréenne selon un schéma d'administration fixe ou selon un schéma d'administration personnalisé par rapport à l'aflibercept 2 mg selon un schéma d'administration fixe, en termes de variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 1 an⁶ par rapport à l'inclusion chez des adultes atteints d'OMD.

L'analyse principale a été réalisée après 1 an de suivi (le 19 octobre 2020 pour l'étude RHINE et le 20 octobre 2020 pour l'étude YOSEMITE). Une analyse après un suivi de 2 ans (100 semaines) a été également réalisée (le 27 août 2021 pour l'étude RHINE et le 3 septembre 2021 pour YOSEMITE).

→ Méthode

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient un diabète de type 1 ou 2 avec une Hb1Ac ≤ 10 % dans les 2 mois précédents la visite à J1, un OMD impliquant le centre de la fovéa avec une épaisseur central de la rétine (ECR) ≥ 325 μm (Spectralis SD-OCT) ou ≥ 315 μm (Cirrus SD-OCT ou Topcon SD-OCT) à la sélection, un score MAVC compris entre 73 et 25 lettres ETDRS à l'inclusion (entre 5/10 et 0,6/10)⁷.

Les patients naïfs de traitement anti-VEGF ou les patients préalablement traités⁸ par anti-VEGF et arrêtés depuis au moins 3 mois avant l'inclusion, pouvaient être inclus dans les études.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (1 :1 :1) pour recevoir :

- **Faricimab 6 mg** : induction de 6 injections administrées toutes les 4 semaines (schéma d'administration en Q4W) puis entretien toutes les 8 semaines (schéma d'administration en Q8W) jusqu'à la semaine 96.
- **Faricimab 6 mg** : induction de 4 injections x Q4W puis entretien selon un schéma PTI (*personalized treatment interval* : Q4W/Q8W/Q12W/Q16W)⁹ avec un intervalle maximum de 16 semaines entre les injections (jusqu'à la semaine 96 (AMM)).

⁶ moyenne des semaines 48, 52 et 56

⁷ 70 lettres correspondent à 5/10 et 75 lettres correspondent à 6,3/10

⁸ Min de 10 % et max de 25 % de l'effectif total

⁹ L'intervalle d'injection toutes les 4 semaines était maintenu tant que l'ECR n'était pas inférieure à 325 μm^2 . L'intervalle de traitement était ensuite réévalué à chaque visite de suivi associée à une injection (allongement, réduction ou maintien) selon les résultats des évaluations réalisées sur la MAVC et l'ECR, d'après un algorithme défini.

- **aflibercept 2 mg** : induction de 5 injections x Q4W puis entretien Q8W jusqu'à la semaine 96 (AMM).

Afin de maintenir l'aveugle, un placebo a été donné à tous les patients lors des visites où ils ne recevaient pas le traitement actif.

Critère de jugements

- Le critère d'évaluation principal était **la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 1 an (moyenne des valeurs aux semaines 48, 52 et 56) par rapport à l'inclusion**, mesurée en nombre de lettres sur l'échelle ETDRS¹⁰, chez des patients atteints d'OMD.
- Un critère de jugement secondaire a été hiérarchisé : pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 2 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique sur l'échelle ETDRS DRSS¹¹ à 52 semaines par rapport à l'inclusion.

Analyse des critères de jugement

L'analyse du critère de jugement principal a été faite sur la population en ITT et sur la population des patients naïfs de traitement. Une analyse supplémentaire de la non-infériorité a été réalisée sur la population PP¹².

Pour chaque groupe faricimab (Q8W ou PTI), 3 hypothèses ont été testées avec contrôle du risque alpha ($\alpha = 0,0496$) selon la procédure de Bretz et al. (2009¹³, 2011¹⁴) :

- Non-infériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept => ITT. La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -4 lettres¹⁵.
- Supériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept => patients naïfs d'anti-VEGF
- Supériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept => ITT

L'analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé pouvait être réalisée si la non-infériorité du faricimab (Q8W et PTI) par rapport à l'aflibercept était démontrée. La marge de non-infériorité a été définie à 10 %.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha pour les autres critères de jugement, dont la qualité de vie, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

¹⁰ ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Scale*) : échelle d'acuité visuelle caractérisée par une progression géométrique (logarithmique) de la taille des lettres, de ligne en ligne, chaque ligne comportant 5 lettres. Le patient doit lire toutes les lettres en commençant par la ligne du haut. L'examineur cote ensuite l'acuité visuelle lettre par lettre plutôt que ligne par ligne. Cette échelle comporte cinq lettres sur chaque ligne. Une progression de trois lignes dans les tables de l'ETDRS correspond à un doublement de l'angle visuel.

¹¹ ETDRS-DRSS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Scale – Diabetic Retinopathy Severity Scale*) : échelle décrivant 13 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique de « absence de rétinopathie » à « hémorragie vitréenne sévère ». Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy. ETDRS Report Number 12. Ophthalmology 1999;98:823-833.

¹² Les patients ayant des déviations majeures au protocole qui peuvent impacter les résultats d'efficacité relié ou non au Covid-19 ont été exclus de l'analyse PP réalisée pour évaluer la non-infériorité.

¹³ Bretz F, Maurer W, Brannath W, et al. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stats Med* 2009;28:586-604.

¹⁴ Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biomed J* 2011;53:894-13.

¹⁵ La marge de non-infériorité de -4 lettres a été définie selon les recommandations de la FDA et du CHMP en se basant sur le fait qu'une variation de la MAVC est cliniquement significative au-delà de 5 lettres.

→ Résultats

Effectifs et caractéristiques des patients

Dans l'étude RHINE, 951 patients ont été randomisées selon un ratio (1 :1 :1) dont 317 dans le groupe faricimab (Q8W), 319 dans le groupe faricimab PTI et 315 dans le groupe aflibercept.

Au total, 149 patients (16 %) ont été exclus de l'analyse PP à cause de déviations majeures au protocole.

Les arrêts d'étude avant la semaine 56 concernaient 6 % du groupe faricimab (Q8W), 2,2 % du groupe faricimab PTI et 5,1 % du groupe aflibercept principalement en raison du retrait du consentement (1,3 %), du décès (1,1 %) et du patient perdu de vue (1,1 %).

Dans l'étude YOSEMITE, 940 patients ont été randomisés selon un ratio (1 :1 :1) dont 315 dans le groupe faricimab (Q8W), 313 dans le groupe faricimab PTI et 312 dans le groupe aflibercept.

Au total, 140 patients (15 %) ont été exclus de l'analyse PP à cause de déviations majeures au protocole.

Les arrêts d'étude concernaient 7,6 % du groupe faricimab (Q8W), 7,7 % du groupe faricimab (PTI) et 6,4 % du groupe aflibercept principalement en raison du retrait du consentement (2,3 %), du décès (2,1 %) et du patient perdu de vue (1,9 %).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes dans les deux études. L'âge médian était de 63 ans dans les deux études (min-max : 26 -91 dans RHINE et 24-85 dans YOSEMITE).

Dans les deux études, la majorité des patients (94 %) avait un diabète de type 2 et le taux moyen d'HbA1c était en accord avec les critères d'inclusion (7,7 % dans RHINE et 7,6 % dans YOSEMITE).

La majorité des patients était naïfs de traitement anti-VEGF (79,6 % dans RHINE et 77,1 % dans YOSEMITE). Concernant les patients ayant reçu précédemment un anti-VEGF, la majorité avait reçu le bevacizumab (10,7 % dans RHINE et 14,5 % dans YOSEMITE) ou l'aflibercept (9,6 % dans RHINE et 11,2 % dans YOSEMITE).

Les autres traitements précédemment reçus étaient une photocoagulation pan-rétinienne (RHINE : 16,5 % ; YOSEMITE : 13,5 %) ou un laser autre que photocoagulation pan-rétinienne (RHINE : 17,2 % ; YOSEMITE : 14,1 %)

L'acuité visuelle moyenne était de $62,1 \pm 9,6$ lettres dans RHINE et $62,0 \pm 9,9$ lettres dans YOSEMITE. Environ la moitié des patients avait une MAVC ≥ 64 lettres dans les deux études. L'épaisseur centrale rétinienne moyenne était de $471,6 \pm 125,3$ μm dans RHINE et $487,5 \pm 132,5$ μm dans YOSEMITE.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et 1 an (semaines 48/52/56)

Dans les études RHINE et YOSEMITE, la non-infériorité du faricimab (Q8W ou PTI) par rapport à l'aflibercept a été démontrée dans la population ITT en termes de variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 48/52/56 (marge de non-infériorité de -4 lettres) [cf. tableau 2].

Tableau 2 : Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et 1 an (moyenne des semaines 48/52/56) avec analyse de non-infériorité pour les comparaisons faricimab (Q8)/aflibercept et faricimab (PTI)/aflibercept – population ITT - Etude RHINE et YOSEMITE

Variation de la MAVC (lettres ETDRS) à 1 an (moyenne des semaines 48/52/56)	Etude RHINE			Etude YOSEMITE		
	Faricimab (Q8W) N = 317	Faricimab (PTI) N = 319	Aflibercept (Q8W) N = 315	Faricimab (Q8W) N = 315	Faricimab (PTI) N = 313	Aflibercept (Q8W) N = 312
Moyenne (écart-type), [IC _{97,5%}]	11,8 (0,52) [10,6 ; 13,0]	10,8 (0,51) [9,6 ; 11,9]	10,3 (0,52)	10,7 [9,4 ; 12,0]	11,6 [10,3 ; 12,9]	10,9 [9,6 ; 12,2]
Différence moyenne, [IC _{97,5%}]	1,5 (0,73) [-0,1 ; 3,2]	0,5 (0,73) [-1,1 ; 2,1]		-0,2 [-2,0 ; 1,6]	0,7 [-1,1 ; 2,5]	

Ces résultats ont été confirmés dans la population PP.

La supériorité versus aflibercept n'a pas été démontrée en termes de variation moyenne de la MAVC dans la population des patients naïfs d'anti-VEGF. Par conséquent, l'analyse de supériorité sur ce critère n'a pu être réalisée sur la population ITT.

Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé : pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 2 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique sur l'échelle ETDRS DRSS à 52 semaines par rapport à l'inclusion.

Dans l'études RHINE, la non-infériorité du faricimab (Q8 ou PTI) par rapport à l'aflibercept n'a pas été démontrée dans la population ITT sur ce critère (marge de non-infériorité de 10 %¹⁶) [cf. tableau 3].

Selon l'ordre hiérarchique des tests prédéfini, la non-infériorité du faricimab n'ayant pas été démontré dans la population ITT, les autres hypothèses ont été considérés comme non démontrées.

Dans l'étude YOSEMITE, la non-infériorité du faricimab (Q8W ou PTI) par rapport à l'aflibercept a été démontrée dans la population ITT sur ce critère (cf. tableau 3).

En revanche, la supériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept n'a pas été démontrée sur ce critère chez les patients naïfs de traitement. Par conséquent, l'analyse de supériorité sur ce critère n'a pu être réalisée sur la population ITT.

Tableau 3 : Pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 2 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique (échelle ETDRS DRSS) à 52 semaines par rapport à l'inclusion (population ITT)- Etudes RHINE et YOSEMITE

Pourcentage de patients ayant une amélioration ≥ 2 stades ETDRS-DRSS	Etude RHINE			Etude YOSEMITE		
	Faricimab (QW8) N = 317	Faricimab (PTI) N = 319	Aflibercept (QW8) N = 315	Faricimab (QW8)	Faricimab (PTI)	Aflibercept (QW8)
% patients [IC _{97,5%}]	44,2	43,7	46,8	46,0	42,5	35,8
Différence moyenne, % [IC _{97,5%}]	-2,6 [-12,6 ; 7,4]	-3,5 [-13,4 ; 6,3]		10,2 [0,3 ; 20,0]	6,1 [-3,6 ; 15,8]	

Ces résultats ont été confirmés dans la population PP, dans les deux études.

¹⁶ la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence entre les bras faricimab et aflibercept étant inférieure à -10%

Analyse de l'efficacité à long terme (100 semaines de suivi)

La variation moyenne de la MAVC à 2 ans de suivi (moyenne des semaines 92/96/100) dans les groupes faricimab (Q8W), faricimab (PTI) et aflibercept a été de 10,9 ; 10,1 et 9,4 lettres, respectivement dans l'étude RHINE et de 10,7 ; 10,7 et 11,4 lettres dans l'étude YOSEMITE.

Fréquence des injections de faricimab (PTI) – analyse de suivi à 96 semaines

La majorité des patients du groupe faricimab PTI ont suivi un schéma d'administration Q16W avec un pourcentage de 64,5 % dans l'étude RHINE et de 60,0 % des patients de l'étude YOSEMITE (cf. tableau 4).

Tableau 4 : pourcentage des patients dans le groupe faricimab PTI selon les schémas d'administrations - suivi à 96 semaines dans les études RHINE et YOSEMITE

Répartition des patients en fonction du schéma d'administration	YOSEMITE Faricimab (PTI) N = 313	RHINE Faricimab (PTI) N = 319
N	270	287
Q4W	19 (7,0 %)	29 (10,1 %)
Q8W	40 (14,8 %)	34 (11,8 %)
Q12W	49 (18,1 %)	39 (13,6 %)
Q16W	162 (60,0 %)	185 (64,5 %)

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études RHINE et YOSEMITE à l'aide de l'échelle NEI VFQ-25¹⁷. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etudes cliniques

Dans les deux études cliniques (RHINE et YOSEMITE), le profil de tolérance du faricimab a été comparable à celui de l'aflibercept.

Exposition au traitement

Lors de l'analyse principale (à 1 an), la durée de traitement était similaire entre les groupes, de 56,1 semaines dans les deux études. Le nombre moyen d'injections a été de 9,2 injections dans le groupe aflibercept, 9,5 injections dans le groupe faricimab Q8W, et de 8,4 injections dans le groupe faricimab PTI dans YOSEMITE et de 9,3, 9,3 et 8,7 injections respectivement dans l'étude RHINE.

¹⁷ L'échelle NEI VFQ-25 est une échelle spécifique visant à évaluer l'impact de l'altération visuelle sur la qualité de vie à travers 12 dimensions : vision générale, difficulté dans les activités nécessitant une vision de près, difficulté dans les activités nécessitant une vision de loin, limitations sociales dues à la vision, limitations mentales dues à la vision, limitations d'activités dues à la vision, dépendance vis-à-vis des autres en raison de la vision, difficulté à conduire, limitations de la vision périphérique ou des couleurs, douleur / inconfort oculaire et état de santé général. Elle permet de calculer un score moyen pour chacune des 12 sous-échelles et un score total moyen. Le score total peut varier de 0 à 100, où 100 représente le meilleur fonctionnement possible et 0 le pire.

El oculaires

La majorité des EI oculaires rapportés étaient non graves et ont été résolus ou en cours de résolution à la semaine 56. Le pourcentage des EI oculaires graves apparaît un peu plus élevé dans le groupe faricimab Q8W ou PTI par rapport au groupe aflibercept (2,8 %, 3,1 % versus 1,9 % dans RHINE et 1,9 % ; 2,9 % versus 0,6 % dans YOSEMITE). Les plus fréquemment rapportés ont été les cataractes dans l'étude RHINE et les uvéites dans l'étude YOSEMITE, ainsi que l'œdème diabétique rétinien et les endophtalmies dans les deux études (0,6 %, 0 % et 0,3 %, respectivement dans le groupe faricimab Q8W, faricimab PTI ou aflibercept dans l'étude RHINE et 0 %, 0,6 % versus 0 % dans l'étude YOSEMITE).

Le pourcentage d'arrêt de traitement après la survenue d'EI a été faible et comparable entre les deux groupes à la semaine 56 (1,3 % dans chaque groupe dans l'étude RHINE et 1,9 % ; 2,6 % ; 1,0 % dans les groupes faricimab Q8W, faricimab PTI et aflibercept dans l'étude YOSEMITE).

El non-oculaires

L'incidence des EI non-oculaires était similaire entre les 3 groupes dans les deux études. A la semaine 56, l'incidence des événements thromboemboliques artériels (EI d'intérêt) était de 2,1 % dans le groupe faricimab Q8W, 1,9 % dans le groupe faricimab PTI et de 2,2 % dans le groupe aflibercept. Ces EI ont été d'issue fatale chez 0,8 % des patients du groupe faricimab Q8W ; 0,9 % des patients du groupe faricimab PTI et 0,6 % des patients du groupe aflibercept. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Le profil de tolérance à la semaine 100 a été cohérent avec celui de l'analyse principale à 1 an. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

Décès

Au total, 10 décès sont survenus après un EI (1,6 % dans le groupe faricimab Q8W et 1,6 % dans le groupe aflibercept) dans l'étude RHINE et 21 dans l'étude YOSEMITE (2,9 % dans le groupe faricimab PTI et 2,6 % dans le groupe faricimab Q8W versus 1,3 % dans le groupe aflibercept), à la semaine 56. Aucun n'a été considéré lié au traitement.

3.3.2 Mentions du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les deux indications de VABYSMO (faricimab) (OMD et DMLA) ont été les suivants : cataracte (11 %), hémorragie conjonctivale (7 %), augmentation de la PIO (4 %), corps flottants vitréens (4 %), douleur oculaire (3 %) et déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLA uniquement) (3 %). Les effets indésirables les plus graves ont été l'uvéite (0,5 %), l'hyalite (0,3 %), l'endophtalmie (0,3 %), la déchirure de la rétine (0,2 %) et le décollement rhéomatogène de la rétine (< 0,1 %).

Concernant les effets indésirables liés à la classe de produit, il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels, y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, secondairement à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Un faible taux d'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été observé au cours des essais cliniques avec le faricimab chez les patients atteints d'OMD. Aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par le faricimab et par l'aflibercept.

Il existe une possibilité de réponse immunitaire chez les patients traités avec faricimab. Après l'administration de faricimab jusqu'à 100 semaines, des anticorps anti-faricimab ont été détectés chez

environ 9,6 % des patients atteints d'OMD. La signification clinique des anticorps anti-faricimab sur la sécurité n'est pas claire à ce stade. L'incidence de l'inflammation intraoculaire a été de 11,7 % chez les patients ayant une positivité aux anticorps anti-faricimab et de 0,4 % chez les patients ayant une négativité aux anticorps anti-faricimab. L'incidence des effets indésirables oculaires graves était de 10,9 % chez les patients ayant une positivité aux anticorps anti-faricimab et de 4,0 % chez les patients ayant une négativité aux anticorps anti-faricimab. Les anticorps anti-faricimab n'ont pas été associés à un impact sur l'efficacité clinique ou sur la pharmacocinétique systémique (cf. RCP).

3.3.3 Pharmacovigilance (PGR/ PSUR)

VABYSMO (faricimab) n'est pas encore commercialisé en Europe, aucun PSUR n'est encore disponible.

Le résumé des risques du PGR de VABYSMO (faricimab) (1.3 du 21 juillet 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Endophtalmie infectieuse – Inflammation intraoculaire
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Événements artériels thromboemboliques et événements hémorragiques du Système Nerveux Central
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Sécurité à long terme – Utilisation pendant la grossesse

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

La lourdeur de la prise en charge des patients atteints de DMLA et le nombre d'injections nécessaire au traitement sont des freins à la bonne observance du traitement. Malgré le passage de schémas d'administration mensuel aux nouveaux schémas d'administration permettant une prise en charge individualisée avec la possibilité de l'espacement des intervalles entre 2 injections en fonctions de l'acuité visuelle et des critères anatomiques, l'observance du traitement n'est pas optimale¹⁸.

Dans l'étude RHINE, le nombre moyen d'injections a été de :

- **semaine 56** : $9,3 \pm 1,52$ dans le groupe faricimab Q8W, $8,7 \pm 2,50$ dans le groupe faricimab PTI versus $9,3 \pm 1,36$ dans le groupe aflibercept Q8W ;
- **semaine 100** : $13,5 \pm 2,87$ dans le groupe faricimab Q8W, $12,1 \pm 4,12$ dans le groupe faricimab PTI et de $13,4 \pm 2,66$ dans le groupe aflibercept Q8W.

Dans l'étude YOSEMITE, la fréquence des injections a été de :

- **semaine 56** : $9,5 \pm 1,41$ dans le groupe faricimab Q8W, $8,4 \pm 2,45$ dans le groupe faricimab PTI versus $9,2 \pm 1,47$ dans le groupe aflibercept Q8W ;
- **semaine 100** : $13,6 \pm 2,87$ dans le groupe faricimab Q8W, $11,5 \pm 3,98$ dans le groupe faricimab PTI versus $13,3 \pm 2,75$ dans le groupe aflibercept Q8W.

En l'absence de comparaison statistique, ces données sont purement exploratoires. Par ailleurs, il convient de noter que, dans ces études, l'aflibercept a été utilisé selon un schéma fixe en traitement d'entretien alors que le RCP permet, après 5 mois de traitement, un espacement des injections en fonction des résultats visuels et anatomiques.

¹⁸ Okada et al; Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review, Ophthalmology 2020;1-14

3.5 Programme d'études

3.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
OMD		
Etude ALTIMETER	Etude de phase IIb, monobras, prospective, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif est d'étudier l'humeur aqueuse et les biomarqueurs d'imagerie multimodale chez les patients naïfs de traitement atteints d'œdème maculaire diabétique traités par faricimab.	Q 2023
Etude RHONE-X	Etude d'extension, multicentrique, ouverte dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme de faricimab chez les patients ayant un OMD.	Q2 2024

3.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine		
Etude COMINO	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de faricimab chez les patients ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de l'hémirétine.	Q2 2023
Etude BALATON	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de faricimab chez les patients ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne.	Q2 2023
DMLA		
Etude AVONELLE-X	Etude d'extension, ouverte, multicentrique dont l'objectif est d'évaluer la tolérance de faricimab à long terme chez les patients atteints de DMLA néovasculaire.	Q2 2025

4. Discussion

Dans l'indication de l'OMD, le faricimab, anticorps monoclonal à activité anti-VEGF et anti-angiopoïétine-2, a été comparé à l'anti-VEGF aflibercept dans deux études de phase III (RHINE et YOSEMITE) de non-infériorité, comparative versus un comparateur actif, randomisée, en double aveugle, multicentrique.

Le choix de l'aflibercept comme comparateur actif est pertinent dans la mesure où aucune donnée clinique ne permet de hiérarchiser les anti-VEGF entre eux.

Les patients inclus avaient un OMD impliquant le centre de la macula consécutif à un diabète de type 1 ou 2 contrôlé et avaient une baisse d'acuité visuelle $\leq 5/10$, ce qui est conforme à la prise en charge actuelle réservant les anti-VEGF à ces formes et au périmètre de remboursement des anti-VEGF disponibles (ranibizumab, brolucizumab et aflibercept). La majorité des patients (80 %) étaient naïfs de traitement à l'inclusion.

Dans les deux études, le faricimab, administré en injections intravitréennes selon un schéma fixe Q8W ou un schéma personnalisé (Q4W à Q16W) a démontré sa non-infériorité par rapport à l'aflibercept (schéma fixe Q8W) en termes de variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et 1 an de suivi (moyenne des semaines 48/52/56), critère de jugement principal fonctionnel pertinent. Une

amélioration ≥ 5 lettres étant considérée cliniquement pertinente, les variations moyennes de MAVC dans chacun des groupes d'environ 10-11 lettres étaient cliniquement pertinentes, et la marge de non-infériorité de -4 lettres choisie était appropriée.

Dans une seule étude (YOSEMITE), la non-infériorité du faricimab (schéma fixe ou personnalisé) à l'aflibercept a été démontrée en termes de pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 2 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique sur l'échelle ETDRS-DRSS à 1 an par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire hiérarchisé).

Les résultats d'efficacité exploratoires après 100 semaines de suivi suggèrent le maintien jusqu'à ce terme des réponses cliniques obtenues à 1 an en termes de variation de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion.

Il est à noter que l'AMM a retenu uniquement le schéma personnalisé d'administration du faricimab utilisant une approche « *treat and extend* ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels des patients, l'intervalle des administrations peut être étendu jusqu'à 16 semaines (4 mois), par pallier allant jusqu'à 4 semaines.

L'évaluation de l'efficacité du faricimab doit prendre en compte également les points suivants :

- On peut regretter l'absence de mesure de contrôle du risque alpha pour l'analyse des critères de jugement secondaires excepté un critère, ce qui rend exploratoire l'analyse des autres critères de jugement, notamment celle des critères anatomiques contribuant à la prise de décision de retraiter et celle de la qualité de vie, critère important dans le cadre d'une maladie invalidante et cécitante.
- L'OMD étant une maladie responsable d'une baisse d'acuité visuelle, la fréquence des injections est un facteur important pour l'accessibilité au traitement (déplacement au cabinet du médecin) et pour son observance. Dans les deux études, après 100 semaines de suivi, la fréquence des injections a été en moyenne de 1,3 et 1,8 injections de moins dans le groupe faricimab (schéma personnalisé) par rapport au groupe aflibercept. Néanmoins, l'aflibercept a été utilisé selon un schéma fixe en traitement d'entretien alors que le RCP permet, pendant la phase d'entretien, un espacement des injections en fonction des résultats visuels et anatomiques. Par conséquent, l'impact supplémentaire du faricimab sur l'organisation des soins comparativement aux anti-VEGF n'est pas établi.

Le profil de tolérance du faricimab est similaire à celui des anti-VEGF disponibles, marqué principalement par des EI oculaires, en majorité non graves. Toutefois, il existe un risque de survenue, bien que faible d'EI graves de type inflammation intraoculaire (cataractes, uvéites, endophtalmies). Les événements artériels thromboemboliques et événements hémorragiques du Système Nerveux Central sont considérés comme des risques importants potentiels dans le PGR. Un faible taux d'incidence de ces événements a été observé au cours des études cliniques avec le faricimab chez les patients atteints d'OMD et a été comparable avec celui de l'aflibercept.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, VABYSMO (faricimab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié. Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VABYSMO (faricimab) comparativement à EYLEA (aflibercept) sur la morbidité et la qualité de vie. L'impact supplémentaire sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

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

VABYSMO (faricimab) est 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 dans le traitement de première intention 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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de VABYSMO (faricimab) **dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission** sont EYLEA (aflibercept), LUCENTIS (ranibizumab), BEOVU (brolucizumab) et, uniquement en 1^{ère} intention chez les patients pseudophaques : OZURDEX (dexaméthasone).

5.3 Service Médical Rendu

- L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.
- VABYSMO 120 mg/mL (faricimab), solution injectable est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- VABYSMO (faricimab) est un traitement de 1^{ère} 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 (voir § 5.1 Place dans la stratégie thérapeutique).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence (3 % des patients diabétiques),
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié compte-tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré par rapport à l'aflibercept sur la morbidité sur un critère fonctionnel (acuité visuelle) après un an de traitement, en raison de la démonstration de la non-infériorité par rapport à l'aflibercept, sans démonstration d'une supériorité,

- de l'absence de démonstration robuste d'un impact sur la qualité de vie,
- de l'absence démonstration d'un impact supplémentaire sur l'organisation de soin ou le parcours de soins et de vie du patient,

VABYSMO (faricimab) 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 VABYSMO 120 mg/mL (faricimab), solution injectable, est :

- important, chez l'adulte, 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 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 pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne à VABYSMO (faricimab) 120 mg/mL, solution injectable, un avis :

- favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, chez l'adulte, 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 ayant une baisse d'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 ;
- défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres cas.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des résultats de deux études de phase III randomisées, en double aveugle, multicentriques, ayant comparé VABYSMO (faricimab) à EYLEA (aflibercept), chez des adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD (MAVC comprise entre 73 et 25 lettres ETDRS inclus) impliquant le centre de la fovéa et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée, et démontré après un an de traitement, la non-infériorité du faricimab (schéma fixe et schéma personnalisé) par rapport à l'aflibercept (schéma fixe) sur des critères de jugement fonctionnels en termes de :
 - variation de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) dans les deux études ;
 - pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 2 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique sur l'échelle ETDR-DRSS par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire hiérarchisé), dans une seule étude ;
- de l'absence de démonstration robuste d'un impact supplémentaire sur la qualité de vie ou le parcours de soin ou de vie du patient ;
- une tolérance comparable à celle de l'aflibercept ;

la Commission considère que VABYSMO (faricimab), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EYLEA (aflibercept), chez l'adulte, dans le traitement 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.

5.5 Population cible

Dans l'indication proposée au remboursement, la population cible de VABYSMO (faricimab) est représentée par les adultes 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.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France a été estimée à 5,3 % en 2020⁴. On estime ainsi le nombre de personnes adultes actuellement prises en charge pharmacologiquement pour leur diabète en France (données INSEE 2022¹⁹) à environ 2 835 500 millions patients.

La prévalence de l'OMD dans la population diabétique a été estimée à 3 %¹, soit 85 065 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée soit 56 710 patients (Avis CT réévaluation LUCENTIS 2021).

Environ la moitié de ces patients aurait un bon équilibre glycémique (Etude Entred 2007-2010) soit 28 355 patients (avis LUCENTIS 2021).

Environ la moitié des OMD sont diffus²⁰ soit environ 14 178 patients. Les OMD avec fuites centrales sont estimés d'après la Commission de la Transparence à environ 10 000 patients (avis LUCENTIS).

Par conséquent, la population cible de VABYSMO (faricimab) peut être estimée à environ 24 180 patients. Par ailleurs, il doit être tenu compte du fait que certains patients pourront être traités pour les 2 yeux.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

VABYSMO (faricimab) est conditionné en flacon à usage unique de 0,24 mL, la dose à prélever étant de 0,05 ml. Bien qu'adapté à la posologie, la commission recommande un conditionnement en seringue-remplie comme pour les autres anti-VEGF.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le statut de médicament d'exception.

¹⁹ Données de l'INSEE 2022- pyramide des âges. Population âgée de 18 ans ou plus en France estimée à 53,5 millions. [Consulté le 19/01/2023]

²⁰ 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. Journal of Diabetes and its Complications 2007;21:172-180.