

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

aflibercept

EYLEA 114,3 mg/mL,

solution injectable en flacon

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 3 juillet 2024

- Dégénérescence maculaire liée à l'âge
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	Comme les autres anti-VEGF, EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon est un traitement de 1 ^{re} intention chez l'adulte atteint de DMLA exsudative rétrofovéolaire.
Service médical rendu (SMR)	<ul style="list-style-type: none"> – IMPORTANT uniquement chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations 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)	<p>Pas de progrès par rapport à EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), solution injectable et flacon et en seringue préremplie.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'étude de phase III PULSAR ayant comparé l'aflibercept 8 mg toutes les 12 semaines (Q12S) ou toutes les 16 semaines (Q16S) avec un schéma d'administration variable (après 3 injections mensuelles) à l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines (Q8S) avec un schéma d'administration fixe (après 3 injections mensuelles) chez des adultes ayant une DMLA exsudative rétrofovéolaire et dont les résultats ont démontré : <ul style="list-style-type: none"> • la non-infériorité, sans démonstration d'une supériorité, des groupes aflibercept 8 mg Q12S et 8 mg Q16S par rapport au groupe aflibercept 2 mg Q8S en termes de variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC,

	<p>ETDRS) après 48 (critère de jugement principal) et 60 semaines (critère de jugement secondaire) de traitement par rapport à l'inclusion ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • la supériorité de l'aflibercept 8 mg Q12S + Q16S (analyse groupée) par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S sur le pourcentage de patients sans liquide intra ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine à la semaine 16 ; – d'une tolérance comparable entre l'aflibercept 8 mg Q12S ou Q16S et l'aflibercept 2 mg Q8S ; – de l'absence de démonstration d'une supériorité de l'aflibercept 8 mg Q12S ou Q16S par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S en termes de qualité de vie ; – d'un schéma d'administration allégé d'EYLEA 114,3 mg/mL par rapport EYLEA 40 mg/mL lors de la phase d'entretien (jusqu'à 5 mois d'intervalle entre 2 injections) mais sans démonstration d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ou du parcours de vie ou de soins du patients par rapport aux autres anti-VEGF utilisés selon un schéma <i>Treat & Extend</i> ; <p>la Commission considère qu'EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon et en seringue préremplie.</p> <p>Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.</p>
Population cible	La population cible est estimée entre 53 900 et 56 800 yeux traitables.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité : étude PULSAR	9
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22
5.8 Annexe	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 – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Il s'agit d'une demande d'inscription d'un nouveau dosage de la spécialité EYLEA (aflibercept) dosé à 114,3 mg/mL qui s'ajoute au dosage à 40 mg/mL déjà inscrit.</p> <p>Par rapport à la spécialité EYLEA 40 mg/mL (2 mg /dose), ce nouveau dosage permet d'adopter un rythme d'administration tous les 3 ou 4 mois dès le début de la phase d'entretien au lieu de tous les 2 mois. Par la suite, l'intervalle entre deux injections peut être étendu à cinq mois. Pour EYLEA 40 mg/mL, le RCP précise que les données sont limitées pour des intervalles supérieurs à 4 mois. En phase d'induction, les patients reçoivent 3 injections mensuelles comme avec EYLEA 40 mg/mL.</p> <p>Pour EYLEA 114,3 mg/mL, la dose recommandée est de 8 mg d'aflibercept. La dose de 8 mg nécessite d'utiliser le flacon d'EYLEA 114,3 mg/mL. Un mL de solution injectable contient 114,3 mg d'aflibercept. Chaque flacon contient 0,263 mL de solution soit 30,1 mg d'aflibercept. Ceci fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 0,07 mL contenant 8 mg d'aflibercept.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>« EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLAn). »</p> <p>Indication sollicitée par le laboratoire :</p> <p>« Chez l'adulte, traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLAn) rétrofovéolaire. »</p>
DCI (code ATC)	Aflibercept (S01LA05)
Présentations concernées	<p>EYLEA 114,3 mg/mL, solution injectable en flacon</p> <p>– 1 flacon en verre de 0,263 ml + 1 aiguille à filtre (CIP : 34009 302 833 2 5)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	Bayer HealthCare SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (EYLEA 40 mg/mL) : 22/11/2012 dans la DMLAn (procédure centralisée)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 26 /08/2013 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), – 26/08/2014 : extension d'indication chez l'adulte dans la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), – 25/02/2015 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR), – 28/10/2015 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique, – 09/12/2022 : extension d'indication à la rétinopathie du prématuré. – 05/01/2024 : nouveau dosage EYLEA 114,3 mg/mL indiqué dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à

	<p>l'âge (DMLAn) et baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).</p> <p>Médicament faisant l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR).</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes : prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. <p>Statut particulier : Médicament d'exception</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« EYLEA doit être administré uniquement par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes.</p> <p>Posologie</p> <p>La dose recommandée est de 8 mg d'affibercept, correspondant à 0,07 mL de solution. La posologie est la même pour la DMLAn et pour l'OMD. La dose de 8 mg nécessite d'utiliser le flacon d'EYLEA 114,3 mg/mL.</p> <p>À l'instauration du traitement, EYLEA est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs. Ensuite, en fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être étendu jusqu'à quatre mois. Par la suite, l'intervalle entre deux injections peut être étendu à cinq mois, comme lors de l'utilisation d'un protocole « Treat and Extend », tout en maintenant des résultats visuels et/ou anatomiques stables.</p> <p>En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence, en fonction du jugement du médecin. Pendant la phase d'entretien, l'intervalle le plus court entre 2 injections est de 2 mois.</p> <p>La réalisation de plus de trois injections mensuelles consécutives d'une dose de 8 mg d'Eylea n'a pas été étudiée.</p> <p>La fréquence des visites de suivi dépend de l'état du patient et du jugement du médecin. Les événements nécessitant la suspension du traitement sont présentés à la rubrique 4.4 du RCP. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>L'affibercept est un inhibiteur de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaires (<i>vascular endothelial factor</i> ou VEGF) qui exerce son action vis-à-vis du VEGF-A et du facteur de croissance placentaire (PIGF).</p>
Mécanisme d'action	<p>Le VEGF-A et le PIGF appartiennent à la famille des facteurs angiogéniques de type VEGF qui agissent comme de puissants facteurs mitogènes et chimiotactiques et favorisent la perméabilité vasculaire des cellules endothéliales.</p> <p>L'activation excessive des récepteurs VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents sur la surface des cellules endothéliales et des leucocytes par ces facteurs angiogéniques peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire ainsi que favoriser l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire.</p> <p>L'affibercept agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGFA et au PIGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs apparentés.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p>

sur l'indication évaluée	<ul style="list-style-type: none"> – En Europe, EYLEA 114,3 mg/ml est en cours de procédure pour une de prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, en Espagne, en Belgique, en Italie et au Pays-Bas ; – aux Etats-Unis, EYLEA a une AMM dans l'indication : « rétinopathie diabétique », donc un libellé plus large que l'AMM en Europe.
Autres indications de l'AMM	Eylea est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 3 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie maculaire survenant chez les sujets de plus de 50 ans, la DMLA néovasculaire (ou exsudative ou humide) correspondant aux formes les plus tardives.

Selon la classification simplifiée de l'AREDS (Age-Related Eye Disease Study), on distingue 4 catégories :

- Catégorie 1 : aucun ou quelques petits drusen (diamètre < 63 µm).
- Catégorie 2 - maculopathie liée à l'âge : Un ou plusieurs des éléments suivants :
 - multiples petits drusen ;
 - quelques drusen de taille intermédiaire (diamètre entre 63 et 125 µm) ;
 - anomalies de l'épithélium pigmentaire.
- Catégorie 3 - DMLA modérée : un ou plusieurs des éléments suivants :
 - multiples drusen de taille intermédiaire (diamètre entre 63 et 125 µm) et au moins un grand drusen (diamètre > 125 µm) ;
 - atrophie géographique excluant la fovéa.
- **Catégorie 4 – DMLA avancée** : Atrophie géographique touchant la fovéa **et/ou présence d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative**. Il s'agit généralement de patients ayant une perte d'acuité visuelle.

Une nouvelle nomenclature des formes néovasculaires a été proposée par l'*American Association of Ophthalmology* en 2020¹, pour tenir compte des néovascularisations non originaires de la choroïde.

Ancienne nomenclature	Nouvelle nomenclature
Néovascularisation choroïdienne occulte	Néovascularisation maculaire de type 1 (NVM de type 1)
Néovascularisation choroïdienne visible	NVM de type 2
Prolifération rétinienne angiomateuse	NVM de type 3

¹ Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data. Consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology* 2020;127:616-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.004>

Les facteurs de risque identifiés sont :

- les antécédents familiaux de DMLA ;
- un tabagisme ;
- des facteurs nutritionnels (régime pauvre en oméga 3, riche en graisses saturées)
- une obésité (IMC \geq 30 kg/m²).

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

La DMLA néovasculaire est la forme de DMLA la plus agressive. Elle se manifeste par des déformations visuelles (métamorphopsies), des difficultés à la lecture malgré une correction adaptée, une gêne en vision nocturne, une diminution de la sensibilité aux contrastes, une modification de la vision des couleurs, la sensation d'éblouissement, l'apparition d'une tache centrale (scotome) et conduit à une baisse d'acuité visuelle centrale². L'acuité visuelle peut se dégrader en quelques semaines voire quelques jours. Dans les formes sévères, l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 1/20, ce qui correspond à la définition de la cécité. Bien que très invalidante, la DMLA n'entraîne pas une absence totale de vision car la vision périphérique reste conservée et permet de garder une certaine autonomie de vie.

La grille d'autosurveillance d'Amsler utilisée par les patients est efficace pour la détection précoce d'une DMLA exsudative.

Épidémiologie

La DMLA est la première cause de handicap visuel en France chez les patients de plus de 50 ans².

Toutes formes confondues, cette maladie concerne environ 8 % de la population française, mais sa fréquence augmente largement avec l'âge : elle touche 1 % des personnes de 50 à 55 ans, environ 10 % des 65–75 ans et de 25 à 30 % des plus de 75 ans².

2.2 Prise en charge actuelle

Les anti-facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) représentent le traitement de première intention de la DMLA néovasculaire.

Le choix de la molécule anti-VEGF revient à l'ophtalmologue traitant, leur efficacité étant équivalente. Dès que le diagnostic de DMLA néovasculaire rétrofovolaire est posé par l'ophtalmologue, il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible le traitement par anti-VEGF, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial, dans les 8 jours suivant le diagnostic. Les néovaisseaux maculaires extra- et juxtafovulaires avec des manifestations néovasculaires rétrofovulaires sont à considérer comme une localisation rétrofovolaire de la DMLA.

La photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine n'est pas indiquée en première intention dans le traitement des néovaisseaux maculaires de type 1 ou 2 de la DMLA, en l'absence d'études disponibles de haut niveau de preuve. Il est possible d'envisager, dans un second temps, un traitement combinant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine et les injections intravitréennes d'anti-VEGF :

- lorsque les néovaisseaux maculaires ne répondent pas aux anti-VEGF seuls (notamment certaines formes de décollements de l'épithélium pigmentaire vascularisés) ;
- si l'observance du patient est insuffisante.

² HAS. Guide de bonnes pratiques : DMLA. Validé par le Collège le 20 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/app_364_guide_dmla_cd_2022_10_20_v0.pdf

En cas de vasculopathie polypoïdale, le traitement combiné associant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine et l'injection intravitréenne d'anti-VEGF peut être envisagé au cas par cas.

La photocoagulation par laser s'adresse uniquement aux formes extrafovéolaires de DMLA. Elle est utilisée dans des situations cliniques spécifiques, en deuxième intention après les anti-VEGF.

La rééducation de la basse vision reposant sur une équipe pluridisciplinaire et l'utilisation d'aides visuelles (grossissement, contrôle de l'éclairage, utilisation des contrastes) peuvent améliorer l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients.

Il est recommandé de proposer l'arrêt du tabac aux patients ayant une DMLA.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ 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 Et ses biosimilaires	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte	19/09/2018 (renouvellement) 28/03/2007 (inscription)	IMPORTANT dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire. INSUFFISANT dans les autres cas. ISP	ASMR II dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.
EYLEA 40 mg/mL (aflibercept) Bayer Healthcare	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte	03/04/2013 (inscription)	IMPORTANT dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire. Absence d'ISP.	ASMR V par rapport à LUCENTIS.
VABYSMO (faricimab) Roche	Traitement des patients adultes atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn)	18/01/2023 (inscription)	IMPORTANT dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire. INSUFFISANT dans les autres cas. Absence d'ISP.	ASMR V par rapport à EYLEA 40 mg/mL (aflibercept).
BEOVU (brolocizumab) Novartis Pharma	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	05/07/2023 (extension d'indication)	IMPORTANT, chez l'adulte, dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire. INSUFFISANT dans les formes extrafovéolaires de la DMLA exsudative. Absence d'ISP	ASMR V par rapport à EYLEA 40 mg/mL (aflibercept)

Un autre anti-VEGF, le bevacizumab (AVASTIN), faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM dans le « traitement de la DMLA néovasculaire (humide)³ sous

³ ANSM. Liste des spécialités faisant l'objet d'une RTU. Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-31-08-2021-renouvellement-du-cadre-de-prescription-compassionnelle-davastin-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-dans-le-traitement-de-la-degenerescence-maculaire-liee-a-lage-neovasculaire> [consulté le 05/01/2023]

réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient », peut être retenu comme une alternative pertinente.

La vertéporfine (VISUDYNE), utilisée en photothérapie dynamique, dispose d'une AMM dans le traitement de la DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire à prédominance visible. Elle n'est pas retenue comme une alternative pertinente dans la mesure où elle constitue un traitement de 2^{ème} ligne recommandé uniquement en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF ou dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple).

→ Traitements non-médicamenteux

La photocoagulation par laser étant réservée aux formes extrafovolaïres de la DMLA exsudative et cette technique étant un traitement de 2^{ème} intention après échec des anti-VEGF, recommandé uniquement dans certaines situations, elle n'est pas retenue comme une alternative pertinente.

Les mesures hygiéno-diététiques et la rééducation basse vision sont des techniques complémentaires au traitement médicamenteux.

2.3 Couverture du besoin médical

Les traitements utilisés en 1^{re} intention dans le traitement de la DMLA néovasculaire rétrofovolaire sont les anti-VEGF, 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, sont intolérants à ces traitements. Par ailleurs, ces traitements représentent un fardeau important tant en termes de suivi médical (examen clinique, tests fonctionnels et imagerie) et de déplacements pour des patients qui ont besoin d'un accompagnement et qui peuvent être éloignés d'un centre de traitement adapté.

Il persiste, par conséquent, un besoin médical de 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 soin et l'observance du traitement.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept) chez des patients ayant une DMLA exsudative repose sur l'étude **PULSAR (NCT04423718)**, étude de phase III, de non-infériorité de l'aflibercept 8 mg (solution dosée à 114,3 mg/mL) administré toutes les 12 ou 16 semaines (après 3 doses initiales mensuelles) par rapport à aflibercept 2 mg (solution dosée à 40 mg/mL) administré toutes les 8 semaines (après 3 doses initiales mensuelles).

3.2 Synthèse des données d'efficacité : étude PULSAR

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, de 96 semaines dont l'objectif était de démontrer, la non-infériorité de l'aflibercept 8 mg (solution dosée à 114,3

mg/mL, 1 injection de 70 µL) toutes les 12 ou 16 semaines (après 3 doses initiales mensuelles) par rapport à aflibercept 2 mg (solution dosée à 40 mg/mL, 1 injection de 50 µL) toutes les 8 semaines (après 3 doses initiales mensuelles) chez des adultes à partir de 50 ans ayant une DMLA exsudative.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 96 semaines avec un suivi ouvert optionnel de 60 semaines supplémentaires, jusqu'à la semaine 152, au cours duquel les patients ont poursuivi leur traitement.

L'étude a débuté le 20/08/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale (48 semaines) a eu lieu le 24/08/2022.

Population de l'étude

- Patients des deux sexes, âgés de 50 ans ou plus,
- Caractéristiques de l'œil étudié :
 - Néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire active secondaire à une forme exsudative de la DMLA incluant des lésions juxta-fovéales affectant la fovéa,
 - NVC sur au moins 50 % de la surface totale de la lésion,
 - Score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) compris entre 24 et 78 lettres⁴ sur l'échelle ETDRS,
 - Baisse de l'acuité visuelle jugée due à la DMLA,
 - Liquide intra et /ou sous-rétinien affectant le champ central de la rétine (tomographie en cohérence optique).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir en injection intravitréenne de l'aflibercept selon un des 3 schémas posologiques suivants :

- Groupe aflibercept **2 mg Q8S** : 2 mg (solution dosée à 40 mg/mL) toutes les 8 semaines après 3 injections mensuelles consécutives,
- Groupe aflibercept **8 mg Q12S** : 8 mg (solution dosée à 114,3 mg/mL) toutes les 12 semaines après 3 injections mensuelles consécutives,
- Groupe aflibercept **8 mg Q16S** : 8 mg (solution dosée à 114,3 mg/mL) toutes les 16 semaines après 3 injections mensuelles consécutives.

Pendant la phase en double insu, afin de maintenir l'aveugle, les injections intravitréennes et les injections simulées devaient être réalisées par un clinicien autre que le clinicien responsable des évaluations et du suivi du patient.

Adaptation du rythme des administrations :

- Patients du groupe aflibercept 2 mg Q8S : aucune adaptation n'était autorisée ; après les injections mensuelles initiales, injections toutes les 8 semaines.
- Patients des groupes aflibercept 8 mg Q12S et 8 mg Q16S :

Afin de maintenir l'aveugle, à partir de la semaine 16, l'évaluation des critères d'adaptation du rythme des injections était réalisée à chaque visite (par un système interactif de réponse par internet) : en fonction des résultats, l'intervalle entre deux injections pouvait être diminué (pendant les années 1 2 et 3, minimum 8 semaines) ou augmenté (année 2 et 3), selon des critères définis par le protocole (voir en annexe).

⁴ 75 lettres correspondent à 6,3/10 et 80 lettres correspondent à 7/10

Critères de jugement

– Critère de jugement principal

- Variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre l'inclusion et la semaine 48, mesurée par le score sur l'échelle ETDRS (analyse de non-infériorité, population ITT⁵ pour l'analyse principale, analyse secondaire sur la population PP⁶).

La marge de non-infériorité, fixée à 4 lettres, repose sur la marge de non-infériorité utilisée dans les essais cliniques étudiant la DMLAn [études HARBOR (ranibizumab), HAWK et HARRIER (brolucizumab)].

– Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les critères de jugement secondaires suivants ont été testés de façon hiérarchique afin de contrôler le risque alpha :

- Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 60 (analyse de non-infériorité et de supériorité, population ITT)
- Pourcentage de patients sans liquide intra ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine, analyse groupée aflibercept 8 mg Q12S et aflibercept 8 mg Q16S, à la semaine 16 (analyse de supériorité, population ITT).

La hiérarchie a respecté l'ordre suivant (comparaisons au groupe aflibercept 2 mg Q8S) :

– Analyses de non-infériorité :

- H1 : variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S entre l'inclusion et S48,
- H2 : variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S entre l'inclusion et S60,
- H3 : variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S entre l'inclusion et S48,
- H4 : variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S entre l'inclusion et S60,

– Analyses de supériorité :

- H5 : Pourcentage de patients sans liquide intra ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine, analyse groupée aflibercept 8 mg Q12S et aflibercept 8 mg Q16S, à S16,
- H6 : Variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S entre l'inclusion et S48,
- H7 : Variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S entre l'inclusion et S60,
- H8 : Variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S entre l'inclusion et S48,
- H9 : Variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S entre l'inclusion et S60,

Résultats

– Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 1 011 patients a été randomisé dont :

- 337 dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S,
- 336 dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S,
- 338 dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S.

⁵ Population ITT : population en intention de traiter définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

⁶ population PP : population per protocole définie par les patients de la population ITT chez lesquels étaient documentées l'évaluation initiale de la MAVC et au moins une évaluation post-randomisation, sans violation des critères de sélection et ayant du liquide intra- et/ou sous-rétinien affectant le champ central de la rétine.

En majorité, les patients ont terminé les 48 semaines de l'étude (respectivement 91,7 %, 94,0 % et 92,3 % dans les groupes 2 mg Q8S, 8 mg Q12S et Q16S), les 60 semaines de l'étude (respectivement 90,5 %, 92,3 % et 91,1 %) et les 96 semaines de l'étude (respectivement 85,2 %, 85,8 % et 87,0 %).

Les principales caractéristiques de la maladie de l'œil étudié étaient comparables dans les trois groupes.

Les patients avaient un âge moyen d'environ 74 ans et les femmes étaient majoritairement représentées (56,0 % dans le groupe 2 mg Q8S et 53,8 % dans les groupes 8 mg).

A l'inclusion, les caractéristiques de la DMLA étaient les suivantes :

- NVC occultes uniquement (environ 57 %), NVC visibles prédominants (environ 21 %) et NVC occultes prédominants (environ 18 %) ;
- MAVC était de 58,9 à 60,0 lettres et 85,4 % à 87,5 % des patients avaient une MAVC \leq 73 lettres ;
- épaisseur centrale de la rétine de 367,1 μ m dans le groupe 2 mg Q8S, de 370,3 μ m dans le groupe 8 mg Q12S et de 370,7 μ m dans le groupe 8 mg Q16S.

– Nombre d'injections au cours de l'étude

Pendant les 48 premières semaines de l'étude (schéma d'administration fixe), le nombre moyen d'injections intravitréennes de traitement actif (population d'analyse de la sécurité) reçues a été :

- de 6,7 dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S (nombre théorique = 8),
- de 5,9 dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S (nombre théorique = 6),
- de 5,1 dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S (nombre théorique = 5).

Pendant les 60 semaines de l'étude, le nombre moyen d'injections intravitréennes de traitement actif (population d'analyse de la sécurité) reçues a été :

- de 8,5 dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S (nombre théorique = 10),
- de 6,9 dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S (nombre théorique = 7),
- de 6,0 dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S (nombre théorique = 6).

Environ les trois quarts des patients des groupes aflibercept 8 mg Q12S et 8 mg Q16S ont pu maintenir leur rythme d'administration toutes les 12 ou 16 semaines jusqu'à la semaine 60.

A la semaine 60, l'intervalle prévu pour l'injection suivante était de 16 semaines ou plus chez 43,1 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S et de 20 semaines ou plus chez 38,5 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S.

Pendant les 60 semaines, 22,2 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S ont nécessité une diminution de l'intervalle entre deux injections à 8 semaines et, parmi les patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S, 11,3 % ont nécessité une diminution de l'intervalle entre deux injections à 12 semaines et 14,6 % une diminution à 8 semaines.

Pendant les 96 semaines de l'étude, le nombre moyen d'injections intravitréennes de traitement actif (population d'analyse de la sécurité) reçues a été :

- de 11,9 dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S,
- de 9,2 dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S,
- de 7,8 dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S.

Environ les trois quarts des patients des groupes aflibercept 8 mg Q12S et 8 mg Q16S ont pu maintenir leur rythme d'administration toutes les 12 ou 16 semaines ou plus jusqu'à la semaine 96 et 43,2 % des patients traités par aflibercept 8 mg ont poursuivi le traitement toutes les 20 semaines ou plus. A la semaine 96, l'intervalle prévu pour l'injection suivante était de 20 semaines ou plus chez 40,5 % des

patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S et 53,1 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S et cet intervalle était de 24 semaines chez respectivement 24,7 % et 30,8 % des patients.

Pendant les 96 semaines, 24,7 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S ont nécessité une réduction à 8 semaines de l'intervalle entre deux injections et parmi les patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S, 18,5 % ont nécessité une réduction à 8 semaines de l'intervalle entre deux injections et 11,3 % une réduction à 12 semaines.

– Résultats sur les critères de jugement (Tableau 2)

Selon l'analyse hiérarchisées prédéfinie (ITT), la **non-infériorité** des groupes 8 mg Q12S et 8 mg Q16S par rapport au groupe 2 mg Q8S **a été démontrée** sur la variation de la MAVC par rapport à inclusion aux semaines 48 (critère de jugement principal) et 60 (H1 à H4).

Des résultats similaires ont été obtenus dans la population PP.

La supériorité des groupes 8 mg Q12S et 8 mg Q16S (analyse groupée) par rapport au groupe 2 mg Q8S a été démontrée sur le pourcentage de patients sans liquide intra- ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine à la semaine 16 (H5).

En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes 8 mg Q12S et 2 mg Q8S sur la variation de la MAVC à la semaine 48 par rapport à l'inclusion (H6).

Par conséquent, il ne pouvait être procédé aux analyses suivantes (H7 à H9).

Tableau 2 : Critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés (étude PULSAR, semaines 48 et 60, population ITT)

	Moyenne initiale	n	Variation / valeur initiale* (ET) ou n/N (%) pour H5	Différence vs aflibercept 2 mg Q8S [IC _{95%}]	Conclusion
H1 : Non-infériorité du groupe 8 mg Q12S vs 2 mg Q8S du critère de jugement principal « Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 48, lettres ETDRS »					
Aflibercept 2 mg Q8S (n = 336)	58,9	285	7,03 (0,74)	--	
Aflibercept 8 mg Q12S (n = 335)	59,9	299	6,06 (0,77)	-0,97 [-2,87 ; 0,92]	Non-infériorité
H2 : Non-infériorité du groupe 8 mg Q12S vs 2 mg Q8S du critère de jugement secondaire « Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 60, lettres ETDRS »					
Aflibercept 2 mg Q8S (n = 336)	58,9	268	7,23 (0,68)	--	
Aflibercept 8 mg Q12S (n = 335)	59,9	283	6,37 (0,74)	-0,86 [-2,57 ; 0,84]	Non-infériorité
H3 : Non-infériorité du groupe 8 mg Q16S vs 2 mg Q8S du critère de jugement principal « Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 48, lettres ETDRS »					
Aflibercept 2 mg Q8S (n = 336)	58,9	285	7,03 (0,74)	--	
Aflibercept 8 mg Q16S (n = 335)	60,0	289	5,89 (0,72)	-1,14 [-2,97 ; 0,69]	Non-infériorité
H4 : Non-infériorité du groupe 8 mg Q16S vs 2 mg Q8S du critère de jugement secondaire « Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 60, lettres ETDRS »					
Aflibercept 2 mg Q8S	58,9	268	7,23 (0,68)	--	

(n = 336)					
Aflibercept 8 mg Q16S (n = 338)	60,0	282	6,31 (0,66)	-0,92 (-2,51 ;0,66)	Non-infériorité

H5 : Supériorité des groupes 8 mg Q12S et 8 mg Q16S (analyse groupée) vs 2 mg Q8S du critère de jugement secondaire « Pourcentage de patients sans liquide intra- ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine à la semaine 16 »

Aflibercept 2 mg Q8S (n = 336)	--	335	173/335 (51,6)	--	
Aflibercept 8 mg Q12S (n = 335)	--	333	205/333 (61,6)	--	
Aflibercept 8 mg Q16S (n = 338)	--	334	217/334 (65,0)	--	
Aflibercept 8 mg Q12S + 8 mg Q16S (n = 673)	--	667	422/667 (63,3)	11,733 [5,263 ;18,204]	p = 0,0002 Supériorité

H6 : Supériorité du groupe 8 mg Q12S vs 2 mg Q8S du critère de jugement principal « Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 48, lettres ETDRS »

Aflibercept 2 mg Q8S (n = 336)	58,9	285	7,03 (0,74)	--	
Aflibercept 8 mg Q12S (n = 335)	59,9	299	6,06 (0,77)	-0,97 [-2,87 ;0,92]	p = 08437 (NS)

H7 : Supériorité du groupe 8 mg Q12S vs 2 mg Q8S du critère de jugement secondaire « Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 60, lettres ETDRS »

Aflibercept 2 mg Q8S (n=336)	58,9	268	7,23 (0,68)		
Aflibercept 8 mg Q12S (n = 335)	59,9	283	6,37 (0,74)	NA	

H8 : Supériorité du groupe 8 mg Q16S vs 2 mg Q8S du critère de jugement principal « Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 48, lettres ETDRS »

Aflibercept 2 mg Q8S (n = 336)	58,9	285	7,03 (0,74)		
Aflibercept 8 mg Q16S (n = 338)	60,0	289	5,89 (0,72)	NA	

H9 : Supériorité du groupe 8 mg Q16S vs 2 mg Q8S du critère de jugement secondaire « Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 60, lettres ETDRS »

Aflibercept 2 mg Q8S (n=336)	58,9	268	7,23 (0,68)	--	
Aflibercept 8 mg Q16S (n = 338)	60,0	282	6,31 (0,66)	NA	

* : méthode des moindres carrés, ET erreur type. NA : non applicable. NS : non significatif.

– Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PULSAR à l'aide du questionnaire NEI VFQ-25⁷. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Par rapport à EYLEA 40 mg/mL aucun nouvel événement indésirable n'a été ajouté à la liste tabulée des effets indésirables de la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP d'EYLEA 114,3 mg/mL.

Certains effets indésirables listés par le RCP d'EYLEA 40 mg/mL ne figurent pas dans cette liste, toutefois le RCP d'EYLEA 114,3 mg/mL précise :

« Les effets indésirables suivants d'Eylea 40 mg/mL sont également considérés comme possibles avec Eylea 114,3 mg/mL mais n'ont pas été rapportés au cours des études menées avec Eylea 114,3 mg/mL : hyperhémie oculaire, dégénérescence de la rétine, sensation intraoculaire anormale, opacifications du cristallin, défaut de l'épithélium cornéen, inflammation de la chambre antérieure, irritation palpébrale, endophtalmie, cataracte traumatique, hypopyon, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères. »

La sécurité d'EYLEA 114,3 mg/mL est résumée de la façon suivante par le RCP :

« Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables graves étaient la cataracte (4,0 %), l'hémorragie rétinienne (2,6 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (2,4 %), l'hémorragie vitréenne (1,0 %), la cataracte sous-capsulaire (0,5 %), le décollement de la rétine (0,4 %) et la déchirure rétinienne (0,3 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par Eylea 114,3 mg/mL, étaient la cataracte (4,0 %), les corps flottants vitréens (3,5 %), la baisse de l'acuité visuelle (3,2 %), l'hémorragie conjonctivale (3,1 %), le décollement du vitré (2,9 %), l'hémorragie rétinienne (2,6 %) et l'augmentation de la pression intraoculaire (2,4 %).

Le profil de tolérance observé dans les 3 études cliniques a été similaire chez les patients traités par EYLEA 114,3 mg/mL (N = 1 217) et par EYLEA 40 mg/mL (N = 556) chez les patients présentant une DMLAn et un OMD. »

« Description de certains effets indésirables

Effets indésirables liés à la classe de médicaments

Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF. Il existe un risque théorique d'ETA, y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. L'incidence des ETA était faible au cours des études cliniques avec l'aflibercept chez les patients atteints de DMLAn et d'OMD. Aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par Eylea 114,3 mg/mL et les groupes comparateurs traités par Eylea 40 mg/mL. »

Voir le RCP pour plus de précisions.

⁷ NEI VFQ-25 (*National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire*) : Questionnaire dont l'objectif est de mesurer 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 NEI-VF-25 comporte 25 questions, les scores individuels sont recodifiés et transformés sur une échelle de 0 à 100, où 100 représente le meilleur fonctionnement possible et 0 le pire.

La version en vigueur du PGR, commun aux deux dosages, est la version 33.4 datée du 12 octobre 2023.

La seule modification par rapport au dernier PGR examiné par la Commission de la transparence (version 32.3 datée du 9 novembre 2022) est l'ajout de l'information manquante relative à l'exposition bilatérale à l'aflibercept à la dose de 8 mg.

Tableau 3 : Synthèse des risques importants identifiés, des risques importants potentiels et des informations manquantes (source EU-RMP de EYLEA 40 mg/mL version 33.4, tableau SVIII.1)

	Nature des risques
Risques importants identifiés	Endophtalmie (d'origine infectieuse), Inflammation intraoculaire, Augmentation transitoire de pression intraoculaire, Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, Cataracte (en particulier d'origine traumatique).
Risques importants potentiels	Erreurs médicamenteuses, Utilisations hors AMM et mésusage, Embryo fœtotoxicité
Informations manquantes	Sécurité à long terme dans le traitement de la rétinopathie du prématuré chez le nourrisson prématuré, Exposition bilatérale à l'aflibercept à la dose de 8 mg.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Avec une efficacité et une tolérance comparables à celles d'EYLEA 40 mg/mL (aflibercept) comme démontré dans l'étude PULSAR, EYLEA 114,3 mg/mL permet un espacement des administrations dès le début du traitement de 3 à 4 mois au lieu de 2 mois. Par la suite, pour les deux dosages, le délai entre deux injections peut être augmenté (jusqu'à 5 mois pour EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept)) ou réduit en fonction de la réponse au traitement (délai minimum de 2 mois entre 2 injections pour EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept)).

Dans l'étude PULSAR, le nombre d'injections apparaît plus faible dans les groupes 8 mg Q12S et 8 mg Q16S dès la 1^{ère} année de traitement avec une augmentation de l'écart entre les groupes 2 mg et 8 mg après 2 ans de traitement :

- 6,7 injections à S48 et 11,9 injections à S96 dans le groupe 2 mg Q8S,
- 5,9 injections à S48 et 9,2 injections à S96 dans le groupe 8 mg Q12S,
- 5,1 injections à S48 et 7,8 injections à S96 dans le groupe 8 mg Q16S.

Seuls les groupes traités par EYLEA 114,3 mg/mL avaient la possibilité de moduler le délai entre deux injections alors que l'AMM d'EYLEA 40 mg/mL permet aussi un schéma de type « Treat and extend ». Toutefois, le RCP précise que les données sont limitées pour des délais supérieurs à 4 mois, ce qui reste inférieurs au délais observés dans l'étude dans les groupes traités par EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), pouvant aller au-delà de 20 semaines : à la semaine 96, l'intervalle prévu pour l'injection suivante était de 20 semaines ou plus chez 40,5 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S et

53,1 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S et cet intervalle était de 24 semaines chez respectivement 24,7 % et 30,8 % des patients.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

– Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1 : Dégénérescence maculaire liée à l'âge		
PULSAR-EXTENSION	Extension d'un an de l'étude PULSAR ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'aflibercept 114,3 mg/ml à plus long terme (3 ans).	Q4 2024

– Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indications : Dégénérescence maculaire liée à l'âge et œdème maculaire diabétique		
SPECTRUM	Etude observationnelle internationale multicentrique ⁸ , prospective d'une durée de 2 ans (NCT06075147) évaluant l'utilisation de l'aflibercept 114,3 mg/ml en pratique courante.	Q2 2028

→ Dans d'autres indications

D'autres études sont prévues :

- une étude d'extension d'un an de l'étude de phase II/III PHOTON (suivi total de 3 ans) dans l'OMD ;
- une étude de non-infériorité de l'aflibercept 114,3 mg/mL par rapport à l'aflibercept 40 mg/mL chez les patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription d'un nouveau dosage de la spécialité EYLEA (aflibercept), solution à 114,3 mg/mL, qui s'ajoute au dosage à 40 mg/mL d'EYLEA (aflibercept) déjà inscrit.

Par rapport à la spécialité EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), ce nouveau dosage permet d'adopter un rythme d'administration tous les 3 ou 4 mois dès le début de la phase d'entretien au lieu de tous les 2 mois. Par la suite, l'intervalle entre deux injections peut être étendu à cinq mois. Le traitement d'induction reste 3 injections mensuelles comme avec EYLEA 40 mg/mL (aflibercept).

L'indication sollicitée pour le remboursement est restreinte par rapport à celle de l'AMM, limitée aux adultes ayant un DMLA exsudative **rétrofovéolaire**, périmètre de remboursement actuel d'EYLEA 40 mg/mL (aflibercept) et des autres anti-VEGF.

Dans l'indication de la DMLA, la non-infériorité de l'aflibercept 114,3 mg/mL par rapport à l'aflibercept 40 mg/mL a été évaluée dans une étude de phase III (PULSAR), randomisée, en double aveugle,

⁸ Dont une dizaine de centres en France

muticentrique, de 96 semaines réalisée chez 1011 patients adultes atteints de DMLA exsudative, caractérisée par une NVC juxta-fovéolaire ou rétrofovéolaire atteignant au moins 50 % de la rétine avec présence de liquide sous-rétinien affectant le champ central de la rétine, et ayant une acuité visuelle entre 24 et 78 lettres ETDRS.

La solution d'aflibercept 40 mg/mL a été administrée selon un schéma fixe d'une dose de 2 mg pendant 3 mois suivi d'une administration toutes les 8 semaines (2 mg Q8S) alors que la solution d'aflibercept 114,3 mg/mL a été administrée selon deux de schémas posologiques, 8 mg toutes les 12 semaines (8 mg Q12S) ou toutes les 16 semaines (8 mg Q16S), avec possibilité de diminuer ou, à partir de la 2^e année, d'augmenter le délai entre deux administrations par palier de 4 semaines en fonction des résultats cliniques et anatomiques.

Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure hiérarchisée pour tenir compte de la multiplicité des tests et des groupes de traitement, comportant 4 analyses de non-infériorité et 5 analyses de supériorité.

Dans la population ITT, les résultats ont montré la non-infériorité des deux schémas posologiques 8 mg S12S et 8 mg Q16S par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC, échelle ETDRS) entre l'inclusion et la semaine 48 (critère de jugement principal) ou la semaine 60, avec une marge de non-infériorité de -4 lettres :

– **S48 :**

- variation de 6,06 lettres dans le groupe 8 mg Q12S versus 7,03 lettres dans le groupe 2 mg Q8S soit une différence de -0,97 lettres, IC95% = [-2,87 ; 0,92]
- variation de 5,89 lettres dans le groupe 8 mg Q16S versus 7,03 lettres dans le groupe 2 mg Q8S soit une différence de -1,14 lettres, IC95% = [-2,97 ; 0,69]

– **S60 :**

- variation de 6,37 lettres dans le groupe 8 mg Q12S versus 7,23 lettres dans le groupe 2 mg Q8S soit une différence de -0,86 lettres, IC95% = [-2,57 ; 0,84]
- variation de 6,31 lettres dans le groupe 8 mg Q16S versus 7,23 lettres dans le groupe 2 mg Q8S soit une différence de -0,92 lettres, IC95% = [-2,51 ; 0,66].

Les résultats ont été similaires dans la population PP.

La supériorité par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S a été démontrée sur le pourcentage de patients sans liquide intra ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine à S16, pour lequel les patients sous aflibercept 8 mg Q12S et aflibercept 8 mg Q16S ont été analysés de façon groupée.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le critère suivant analysant la supériorité de l'aflibercept 8 mg Q12S vs 2 mg Q8S sur la variation de la MAVC à S48 par rapport à l'inclusion. De ce fait, les autres analyses de supériorité prévues sur la variation de la MAVC à S48 et S60 par rapport à l'inclusion n'ont pu être effectuées.

On ne dispose pas de données robustes sur la qualité de vie (critère de jugement exploratoire), ce qui est regrettable étant donné l'impact du handicap visuel lié à la DMLA sur la qualité de vie et le fardeau lié au traitement.

Les résultats exploratoires concernant l'exposition au traitement suggèrent un nombre d'injections plus faible dans les groupes 8 mg Q12S et 8 mg Q16S dès la 1^{ère} année de traitement avec une augmentation de l'écart entre les groupes 2 mg et 8 mg après 2 ans de traitement :

- 6,7 injections à S48 et 11,9 injections à S96 dans le groupe 2 mg Q8S,
- 5,9 injections à S48 et 9,2 injections à S96 dans le groupe 8 mg Q12S,
- 5,1 injections à S48 et 7,8 injections à S96 dans le groupe 8 mg Q16S.

Bien qu'EYLEA 40 mg/mL ait été utilisé selon un schéma d'administration fixe alors que le RCP permet un schéma d'administration de type *Treat and Extend*, le RCP précise toutefois que les données sont limitées pour des délais supérieurs à 4 mois, ce qui reste inférieur aux délais observés dans l'étude dans les groupes traités par EYLEA 114,3 mg/mL, pouvant aller jusqu'à 20 semaines et au-delà : à la semaine 96, l'intervalle prévu pour l'injection suivante était de 20 semaines ou plus chez 40,5 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S et 53,1 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S et cet intervalle était de 24 semaines chez respectivement 24,7 % et 30,8 % des patients.

La tolérance de l'aflibercept 8 mg Q12S et 8 mg Q16S a été similaire à celle de l'aflibercept 2 mg Q8S avec principalement une cataracte, des corps flottants vitréens, une baisse de l'acuité visuelle, une hémorragie conjonctivale, un décollement du vitré, une hémorragie rétinienne et une augmentation de la pression intraoculaire. Les risques importants identifiés dans le PGR sont : endophtalmie (d'origine infectieuse), inflammation intraoculaire, augmentation transitoire de pression intraoculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, cataracte (en particulier d'origine traumatique). Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité à long terme de l'aflibercept.

Au total, EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept) a démontré sa non-infériorité par rapport à EYLEA 40 mg/mL administré selon un schéma fixe, avec une tolérance comparable et un espacement des intervalles d'injection jusqu'à au moins 5 mois pour une proportion importante de patients (40 à 50 %), dans une étude de phase III (PULSAR) de bonne qualité méthodologique, randomisée, en double aveugle, multicentrique, avec contrôle du risque alpha sur des critères de jugement cliniques pertinents (notamment la variation de la MAVC aux semaines 48 et 60 par rapport à l'inclusion) et une marge de non-infériorité cliniquement pertinente (-4 lettres). Par ailleurs, la supériorité d'EYLEA 114,3 mg/mL par rapport à EYLEA 40 mg/mL a été démontrée sur un critère de jugement anatomique (pourcentage de patients sans liquide intra ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine à S16) pertinent pour juger de l'efficacité des médicaments dans la DMLA et nécessaire au suivi des patients et à la prise de décision de retraiter. L'impact supplémentaire de ce nouveau dosage d'EYLEA sur la qualité de vie du patient n'a pas été démontré.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept) sur la morbidité par rapport à EYLEA 40 mg/mL (aflibercept). L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour.

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

→ Dans le périmètre du remboursement :

Comme les autres anti-VEGF, EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon, est un traitement de 1^{re} intention chez l'adulte atteint de DMLA exsudative rétrofovéolaire.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon, n'a pas de place dans cette situation.

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), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont : sont EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), LUCENTIS (ranibizumab) et ses biosimilaires, BEOVU (brolucizumab), VABYSMO (faricimab) et AVASTIN (bevacizumab).

5.3 Service Médical Rendu

- La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont responsables du plus grand nombre de baisses sévères d'acuité visuelle.
- EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon, entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la maladie.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{re} intention dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie évoluant vers un handicap visuel et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré par rapport à EYLEA 40 mg/mL (aflibercept) en termes d'acuité visuelle (critère clinique fonctionnel) après 48 et 60 semaines de traitement bien qu'une supériorité ait été démontrée sur le pourcentage de patient sans liquide intra ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine (critère anatomique),
 - de l'absence de démonstration robuste d'un impact sur la qualité de vie (critère de jugement exploratoire),
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie du patient par rapport aux autres anti-VEGF administrés selon un schéma Treat & Extend malgré un schéma posologique permettant d'espacer les injections jusqu'à 5 mois,

EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon, n'est pas d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon, est :

- **important uniquement chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de l'inscription d'EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et**

sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.

- défavorable à l'inscription d'EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication 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 l'étude de phase III PULSAR ayant comparé l'aflibercept 8 mg toutes les 12 semaines (Q12S) ou toutes les 16 semaines (Q16S) avec un schéma d'administration variable (après 3 injections mensuelles) à l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines (Q8S) avec un schéma d'administration fixe (après 3 injections mensuelles) chez des adultes ayant une DMLA exsudative rétrofovéolaire et dont les résultats ont démontré :
 - la non-infériorité, sans démonstration d'une supériorité, des groupes aflibercept 8 mg Q12S et 8 mg Q16S par rapport au groupe aflibercept 2 mg Q8S en termes de variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC, ETDRS) après 48 (critère de jugement principal) et 60 semaines (critère de jugement secondaire) de traitement par rapport à l'inclusion ;
 - la supériorité de l'aflibercept 8 mg Q12S + Q16S (analyse groupée) par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S sur le pourcentage de patients sans liquide intra ou sous-rétinien dans le sous-champ central de la rétine à la semaine 16 ;
- d'une tolérance comparable entre l'aflibercept 8 mg Q12S ou Q16S et l'aflibercept 2 mg Q8S ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité de l'aflibercept 8 mg Q12S ou Q16S par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S en termes de qualité de vie ;
- d'un schéma d'administration allégé d'EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept) par rapport EYLEA 40 mg/mL (aflibercept) lors de la phase d'entretien (jusqu'à 5 mois d'intervalle entre 2 injections) mais sans démonstration d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ou du parcours de vie ou de soins du patients par rapport aux autres anti-VEGF utilisés selon un schéma *Treat & Extend* ;

la Commission considère qu'EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon et en seringue préremplie.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

Dans l'indication proposée au remboursement, la population cible d'EYLEA (aflibercept) est représentée par les patients adultes atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire rétrofovéolaire.

La prévalence de la DMLA a été estimée à 1,062 %⁹ chez les patients âgés de 50 ans ou plus, en France. On estime ainsi le nombre de personnes adultes âgées de 50 ans ou plus (données de l'INSEE 2024¹⁰) et atteints de DMLA néovasculaire à environ 297 000 patients.

On ne dispose pas de données sur la population ayant une localisation rétrofovéolaire de la DMLA.

L'étude de Korobelnik (2006)¹¹ a estimé l'incidence annuelle du nombre d'yeux atteints de DMLA traitables en France, grâce à un modèle de Markov spécifiquement développé afin de tenir compte de la mortalité, de la durée de traitement, de l'âge moyen du diagnostic et de la probabilité de l'apparition d'une DMLA dans le second œil. Les données utilisées dans le modèle sont issues d'une revue exhaustive de la littérature. Pour estimer le taux d'incidence annuelle de DMLA dans le premier œil, les résultats de l'étude Rotterdam (van Leeuwen R. et al., 2003) ont été retenus, puis standardisés sur l'âge (méthode de standardisation directe à partir des données des Nations Unies).

Les résultats ont été déterminés sur la base des hypothèses suivantes, formulées après analyse des données de la littérature, et constituant un scénario de base :

- une durée moyenne de traitement de 2 ans,
- un âge moyen de diagnostic de la maladie à 75 ans
- une incidence de la DMLA dans le second œil de 30 % dans les 5 ans après le diagnostic dans le premier œil.

Les résultats obtenus d'après le modèle, selon le scénario de base, indiquent que le nombre d'yeux traitables pour une DMLA néovasculaire rétrofovéolaire auraient été compris en 2005, entre 37.000 et 39.000. Le modèle prévoit une augmentation de 2 % par an jusqu'en 2025.

En 2024, le nombre d'yeux traitables pour une DMLA néovasculaire rétrofovéolaire peut donc être estimé.

En 2024, la population cible est estimée entre 53 900 et 56 800 yeux traitables.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, cependant, la Commission recommande la mise à disposition d'une présentation en seringue préremplie.

⁹ Creuzot-Garcher CP, Srour M, Baudin F, Daien V, Dot C, Nghiem-Buffer S, Girmens JF, Coulombel N, Ponthieux A, Delcourt C. Incidence and Prevalence of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE Study. *Ophthalmol Sci.* 2022;2:100114. doi: 10.1016/j.xops.2022.100114.

¹⁰ Données de l'INSEE 2024. La population âgée de 50 ans ou plus est estimée à environ 27,5 millions en 2024.

¹¹ Korobelnik JF et al. Estimating the yearly number of eyes with treatable neovascular aged-related macular degeneration using a direct standardization method and a Markov Model. *IOVS* 2006;47:4270-76

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

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable en flacon dans cette indication.

5.8 Annexe

Modalités d'adaptation du rythme des administrations dans l'étude PULSAR

– Première année de traitement :

A partir de la semaine 16, l'intervalle entre deux injections pouvait être diminué si les deux critères suivants étaient satisfaits :

- Perte > 5 lettres de MAVC par rapport à la semaine 12,
- Augmentation de > 25 µm de l'épaisseur centrale de la rétine par rapport à la semaine 12 ou nouvelle hémorragie de la fovéa ou nouvelle néovascularisation de la fovéa.

Les patients des groupes aflibercept 8 mg Q12S et 8 mg Q16S satisfaisant ces deux critères à la semaine 16 ou 20 devaient être retraités par aflibercept à la dose de 8 mg à l'occasion de cette visite, puis poursuivre le traitement toutes les 8 semaines.

Les patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S n'ayant pas satisfait ces deux critères à la semaine 16 ou 20 mais les satisfaisant à la semaine 24 devaient être retraités par aflibercept à la dose de 8 mg à l'occasion de cette visite, puis poursuivre le traitement toutes les 12 semaines.

Pour les patients n'ayant pas nécessité de diminution de l'intervalle entre deux injections à 8 semaines avant ou à la semaine 24, l'intervalle pouvait être diminué si les critères étaient satisfaits à l'occasion d'une visite ultérieure :

- Groupe aflibercept 8 mg Q12S : les patients étaient retraités par aflibercept à la dose de 8 mg à l'occasion de cette visite, puis le traitement était poursuivi toutes les 8 semaines.
- Groupe aflibercept 8 mg Q16S : les patients étaient retraités par aflibercept à la dose de 8 mg à l'occasion de cette visite, puis poursuivre le traitement toutes les 12 semaines, avec possibilité de réduire par la suite à 8 semaines.

– Deuxième année de traitement :

Pendant la deuxième année de traitement, l'intervalle entre deux injections pouvait être diminué par paliers de 4 semaines si les deux critères décrits ci-dessus étaient satisfaits.

Pendant la deuxième année, l'intervalle entre deux injections pouvait être augmenté, par paliers de 4 semaines, si les trois critères suivants étaient satisfaits :

- Perte < 5 lettres de MAVC par rapport à la semaine 12,
- Absence de liquide dans le sous-champ central de la rétine évalué par tomographie par cohérence optique,
- Absence de nouvelle hémorragie de la fovéa ou nouvelle néovascularisation de la fovéa.

– Troisième année de traitement :

A la semaine 96, aucune adaptation du rythme des administrations n'était autorisée.

A partir de la semaine 100, le rythme pouvait être diminué si les critères suivants étaient satisfaits :

- Perte > 5 lettres de MAVC par rapport à la fin de l'année 2 (moyenne des semaines 84, 88 et 92), ET
- Au moins un des critères suivants :

- Augmentation de $> 25 \mu\text{m}$ de l'épaisseur centrale de la rétine par rapport à la fin de l'année 2 (moyenne des semaines 84, 88 et 92),
 - Nouvelle néovascularisation de la fovéa,
 - Nouvelle hémorragie de la fovéa.
- OU Perte > 10 lettres de MAVC par rapport à la moyenne en fin d'année 2 (semaines 84, 88 et 92) en raison de l'aggravation de la DMLA.

Comme pendant l'année 2, le rythme des administrations pouvait être augmenté jusqu'à 24 semaines, mais, contrairement à l'année 2, par paliers de seulement 2 semaines, selon les mêmes critères que pendant la deuxième année (point de référence, semaine 12 remplacée par la moyenne des semaines 84, 88 et 92).

EYLEA 114,3 mg/mL, 3 juillet 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr