

**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

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 7/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

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

Place dans la stratégie thérapeutique	EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable est un traitement de 1 ^{re} intention chez les adultes ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par aflibercept peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 7/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT uniquement 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 7/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</p>
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 en flacon et en seringue préremplie.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'étude de phase II/III PHOTON randomisée, en double aveugle, multicentrique, 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 initiales), à l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines (Q8S) avec un schéma d'administration fixe (après 5 injections mensuelles initiales), chez des adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD (MAVC comprise entre 24 et 78 lettres ETDRS inclus) impliquant le centre de la fovéa et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée 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) par rapport à l'inclusion après 48 semaines (critère de jugement principal) et 60 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- la non-infériorité de l'aflibercept 8 mg Q12S par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S sur le pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 2 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique sur l'échelle ETDRS-DRSS à la semaine 48 par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- d'une tolérance comparable entre l'aflibercept 8 mg Q12S ou Q16S et l'aflibercept 2 mg Q8S ;
- 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 EYLEA 114,3 mg/mL permettant la réduction du nombre d'injections par rapport à EYLEA 40 mg/mL lors de la phase d'induction du traitement (3 injections intravitréennes mensuelles au lieu de 5) et l'espacement des injections jusqu'à un intervalle 5 mois mais sans démonstration d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ou du parcours de vie ou de soins des 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.

Population cible	La population cible est estimée à environ 24 000 patients. Néanmoins, il convient de prendre en compte le fait qu'environ 50 % des patients (selon les données de l'étude) devraient être traités pour les 2 yeux.
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	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité : étude PHOTON	10
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23
6. Annexe	24

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 déjà commercialisée, ce nouveau dosage permet de diminuer le nombre d'injections intravitréennes lors de la phase d'induction (3 injections mensuelles au lieu de 5) et 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.</p> <p>Pour EYLEA 114,3 mg/mL, la dose recommandée est de 8 mg d'aflibercept, correspondant à 0,07 mL de solution. 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>Indications de l'AMM :</p> <p>« EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1) »</p> <p>Indication sollicitée par le laboratoire :</p> <p>« Chez l'adulte, 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 dès que l'acuité visuelle chute à 7/10 Parinaud 3 ou moins et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. »</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Aflibercept (S01LA05)</p> <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.

	<p>– 05/01/2024 : nouveau dosage EYLEA 114,3 mg/mL indiqué dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à 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>
<p>Conditions et statuts</p>	<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</p> <ul style="list-style-type: none"> – Médicament d'exception
<p>Posologie dans l'indication évaluée</p>	<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'aflibercept, 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>Populations particulières</p> <p><i>Insuffisance rénale ou hépatique</i></p> <p>Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a été menée.</p> <p>Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique d'EYLEA chez ces patients (voir rubrique 5.2).</p> <p><i>Patients âgés</i></p> <p>Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique d'EYLEA chez ces patients.</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité d'EYLEA 114,3 mg/mL chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'EYLEA 114,3 mg/mL n'est pas justifiée dans la population pédiatrique dans les indications DMLAn et OMD. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>

Classe pharmacothérapeutique	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).
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 VEGF-A 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 sur l'indication évaluée	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <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 forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
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 : Non – Expertise externe : Oui

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.

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

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 glycémiq² et tensionnel³ permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.

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 moins de 50 ans¹.

2.2 Prise en charge actuelle

L'optimisation de la prise en charge du diabète¹ 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, brolucizumab ou faricimab).

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.

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)⁵, la décision d'instaurer du traitement dépend essentiellement de l'acuité visuelle, en suivant le schéma suivant :

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

- l'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable ;

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

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>

⁵Rapport de la Société française d'ophtalmologie (SFO) sur l'œdème maculaire diabétique (2016) : <https://www.em-con-sulte.com/em/SFO/2016/html/index.html>

- 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).

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 T⁶, il paraît légitime de débuter le traitement par anti-VEGF dès que l'acuité visuelle chute à 7/10 Parinaud 3 ou moins.

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	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD	Réévaluation (07/07/2021)	Important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique, comportant EYLEA 40 mg/mL (aflibercept) et OZURDEX (dexaméthasone)
Et ses biosimilaires		22/06/2011 (inscription)		ASMR IV dans la stratégie (1er anti-VEGF)
EYLEA 40 mg/mL (aflibercept) Bayer Healthcare	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD	Réévaluation (07/07/2021)	Important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Insuffisant dans les autres cas	ASMR V dans la stratégie thérapeutique, comportant LUCENTIS (ranibizumab) et OZURDEX (dexaméthasone)
		Extension d'indication (18/03/2015)		ASMR IV, comme LUCENTIS, dans la stratégie
BEOVU (brolucizumab) Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD	Inscription (14/09/2022)	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 40 mg/mL (aflibercept)

⁶ 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.

			Insuffisant dans les autres cas	
VABYSMO (faricimab) Roche	Traitement des patients adultes atteints de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD).	Inscription (18/01/2023)	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. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR V par rapport à EYLEA 40 mg/mL (aflibercept)

Corticoïde en implant intravitréen

OZURDEX (dexaméthasone) Abbvie	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. Insuffisant dans les autres cas.	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)		ASMR V

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^{re} intention, et d'autre part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2^e 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 d'EYLEA (aflibercept).

➔ Traitements non-médicamenteux

La photocoagulation au laser est une alternative à EYLEA (aflibercept) 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^{re} 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 qui ont besoin d'un accompagnement et qui peuvent être éloignés d'un centre de traitement adapté.

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

L'évaluation d'EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept) chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à l'OMD repose sur l'étude **PHOTON (NCT04429503)**, étude de phase II/III, de non-infériorité de l'aflibercept 8 mg (solution dosée à 114,3 mg/mL) toutes les 12 ou 16 semaines (après 3 doses initiales mensuelles) par rapport à aflibercept 2 mg (solution dosée à 40 mg/mL) toutes les 8 semaines (après 5 doses initiales mensuelles).

3.2 Synthèse des données d'efficacité : étude PHOTON

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/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 5 doses initiales mensuelles) chez des patients adultes de 18 ans et plus ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD.

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

Population de l'étude

Critères d'inclusion :

- Patients des deux sexes, âgés de 18 ans ou plus,
- Diabète de type 1 ou 2,
- OMD impliquant le centre de la macula,
- Epaisseur du champ central de la rétine ≥ 300 µm mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT) à l'inclusion (ou ≥ 320 µm si mesure par OCT spectral-domain SD-OCT, Spectralis),

- Baisse de l'acuité visuelle liée à l'OMD de l'œil étudié avec un score de MAVC compris entre 24 et 78 lettres ETDRS⁷)⁸.

Parmi les critères de non-inclusion :

- diabète non contrôlé (défini par un taux d'HbA1c > 12 %),
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Antécédents de traitement : traitement de l'œil étudié par photocoagulation par laser (panrétinienne ou maculaire) ou par anti-VEGF pendant les 12 semaines précédant la visite de pré-inclusion, antécédent de chirurgie vitréo-rétinienne, ou par corticoïde péri- ou intraoculaire pendant les 16 semaines précédant la visite de pré-inclusion, traitement de l'œil étudié par implant intra-oculaire (ILUVIEN ou OZURDEX), traitement par anti-VEGF par voie intra-veineuse.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :2 :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 5 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.

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).

Critères de jugement

– Critère de jugement principal

- Variation moyenne de la MAVC (ETDRS) entre l'inclusion et S48, analyse de non-infériorité, population ITT⁹ pour l'analyse principale, analyse secondaire sur la population PP¹⁰.

La marge de non-infériorité a été fixée à -4 lettres. Ce choix repose sur les résultats de l'analyse groupée des études VIVID et VISTA (aflibercept à la dose de 2 mg toutes les 8 semaines).

– Critères de jugement secondaires hiérarchisés

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

- Variation de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 60 (analyse de non-infériorité et de supériorité, population ITT)

⁷ *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

⁸ Le seuil de 78 lettres équivaut à une acuité visuelle comprise entre 75 (6,3/10) et 80 (8/10) lettres.

⁹ **Population ITT** : population en intention de traiter définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

¹⁰ **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.

- Pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux stades de sévérité de la rétinopathie diabétique sur l'échelle de sévérité de la rétinopathie diabétique (ETDRS DRSS¹¹) à la semaine 48 (non-infériorité, 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,
- H5 : Pourcentage de patients dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S ayant une amélioration d'au moins deux stades de sévérité de la rétinopathie diabétique à S48,
- H6 : Pourcentage de patients dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S ayant une amélioration d'au moins deux stades de sévérité de la rétinopathie diabétique à S48,

– **Analyses de supériorité :**

- H7 : Variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S entre l'inclusion et S48,
- H8 : Variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S entre l'inclusion et S60,
- H9 : Variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S entre l'inclusion et la S48,
- H10 : Variation de la MAVC dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S entre l'inclusion et S60.

Résultats

– Effectifs et caractéristiques de patients à l'inclusion

Un total de 660 patients a été randomisé dont :

- 167 dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S,
- 329 dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S,
- 164 dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S.

En majorité, les patients ont terminé les 48 semaines de l'étude (respectivement 94,0 %, 91,2 % et 95,1 %), les 60 semaines (respectivement 92,8 %, 87,8 % et 92,7 %) et les 96 semaines de l'étude (respectivement 83,2 %, 77,8 % et 84,5 %).

Les patients étaient âgés en médiane de 64 ans dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S, 63 ans dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S et 62 ans dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S, selon le groupe, 55 à 64 % étaient des hommes.

L'ancienneté du diabète était d'environ 16 ans dans les trois groupes, de type 2 chez plus de 90 % des patients, le taux d'HbA1c était de 8,14 % dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S, de 7,94 % dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S et de 7,84 % dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S.

Les principales caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- MAVC de 61,4 à 63,6 lettres et 82,0 % à 88,0 % des patients avaient une MAVC \leq 73 lettres et environ 25 % des patients une MAVC \geq 70 lettres (soit 5/10),
- épaisseur centrale de la rétine \geq 400 μ m (57,7 % à 58,7 %), en moyenne de 449 à 460 μ m.
- rétinopathie légère à modérée (grade 43 ou moins) chez 61,9 % des patients.

¹¹ L'échelle de sévérité de la rétinopathie diabétique (Diabetic Retinopathy Severity Scale, DRSS) de l'ETDRS décrit 13 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique de « absence de rétinopathie » à « hémorragie vitréenne sévère ».

– 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 7,7 dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S (nombre théorique = 8),
- de 5,7 dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S (nombre théorique = 6),
- de 4,9 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 9,5 dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S (nombre théorique = 10),
- de 6,6 dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S (nombre théorique = 7),
- de 5,9 dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S (nombre théorique = 6).

Environ 90 % des patients des groupes aflibercept 8 mg Q12S et 8 mg Q16S ont pu maintenir leur rythme d'administration respectivement toutes les 12 ou 16 semaines ou plus jusqu'à la semaine 60.

A la semaine 60, l'intervalle prévu pour l'injection suivante était de 16 semaines ou plus chez 42,6 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S et de 20 semaines ou plus chez 34,2 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S.

Pendant les 60 semaines, 9,7 % 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, 7,9 % ont nécessité une diminution de l'intervalle entre deux injections à 12 semaines et 6,6 % 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 13,8 dans le groupe aflibercept 2 mg Q8S,
- de 9,5 dans le groupe aflibercept 8 mg Q12S,
- de 7,8 dans le groupe aflibercept 8 mg Q16S.

La grande majorité des patients des groupes aflibercept 8 mg Q12S (87,5 %) et 8 mg Q16S (83,5 %) ont pu maintenir leur rythme d'administration toutes les 12 ou 16 semaines ou plus jusqu'à la semaine 96 et 44,3 % 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 43,0 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S et 46,8 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S et cet intervalle était de 24 semaines chez respectivement 23,8 % et 32,3 % des patients.

Pendant les 96 semaines, 12,5 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S et 7,2 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S ont nécessité une réduction à 8 semaines de l'intervalle entre deux injections.

– 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) ;

La non-infériorité de l'aflibercept 8 mg par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S sur le pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux stades de sévérité de la rétinopathie diabétique à la semaine 48 a été démontrée uniquement pour le schéma d'administration 8 mg Q12S (H5).

Par conséquent, il ne pouvait être procédé aux autres analyses hiérarchisées prévues (H6 à H10).

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

	Moyenne initiale	n	Variation / valeur initiale* (ET) ou n/N (%) pour H5 et H6	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 »					
Aflibercept 2 mg Q8S (n = 167)	61,47	150	8,67 (0,73)	--	
Aflibercept 8 mg Q12S (n = 328)	63,63	277	8,10 (0,61)	-0,57 [-2,26 ; 1,13]	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 »					
Aflibercept 2 mg Q8S (n = 336)	61,47	133	9,40 (0,77)	--	
Aflibercept 8 mg Q12S (n = 328)	63,63	252	8,52 (0,63)	-0,88 [-2,67 ; 0,91]	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 »					
Aflibercept 2 mg Q8S (n = 336)	61,47	150	8,67 (0,73)	--	--
Aflibercept 8 mg Q16S (n = 335)	61,44	149	7,23 (0,71)	-1,44 [-3,27 ; 0,39]	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 »					
Aflibercept 2 mg Q8S (n = 336)	61,47	133	9,40 (0,77)	--	
Aflibercept 8 mg Q16S (n = 338)	61,44	138	7,64 (0,75)	-1,76 [-3,71 ; 0,19]	
H5 : Non-infériorité du groupe 8 mg Q12S vs 2 mg Q8S du critère de jugement secondaire « Pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins deux stades de sévérité de la rétinopathie diabétique à la semaine 48 »					
Aflibercept 2 mg Q8S (n = 167)	--	158	42/158 (26,6)	--	
Aflibercept 8 mg Q12S (n = 328)	--	310	90/310 (29,0)	1,98 [-6,61 ; 10,57]	Non-infériorité
H6 : Non-infériorité du groupe 8 mg Q16S vs 2 mg Q8S du critère de jugement secondaire « Pourcentage de patients présentant une amélioration d'au moins deux stades de sévérité de la rétinopathie diabétique à la semaine 48 »					
Aflibercept 2 mg Q8S (n = 167)	--	158	42/158 (26,6)	--	
Aflibercept 8 mg Q16S (n = 163)	--	153	30/153 (19,6)	-7,52 [-16,88 ; 1,84]	Non (fin de la procédure)
H7 : 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 »					
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)	NA	
H8 : 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 »					
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	
H9 : 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 »					
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	
H10 : 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 »					
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.

– Données exploratoires à la semaines 96

Les réponses cliniques observées à la semaine 48 en termes de variation de la MAVC sont restées stables jusqu'à la semaine 96 dans les trois groupes de traitement.

– Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PHOTON à l'aide du questionnaire NEI VFQ-25¹². 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,

¹² **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.

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 résumé 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.

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 PHOTON, EYLEA 114,3 mg/mL permet un allègement du traitement initial avec 3 injections mensuelles au lieu de 5 injections mensuelles avec la dose de 2 mg et rapidement un espacement des administrations ultérieures de 3 à 4 mois au lieu de 2 mois. Par la suite, pour les deux dosages, le délai entre deux injections peut être progressivement augmenté (jusqu'à 5 mois pour EYLEA 114,3 mg/mL) ou réduit en fonction de la réponse au traitement (délai minimum de 2 mois entre 2 injections pour EYLEA 114,3 mg/mL).

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

- 7,7 injections à S48 et 13,8 injections à S96 dans le groupe 2 mg Q8S,
- 5,7 injections à S48 et 9,5 injections à S96 dans le groupe 8 mg Q12S,
- 4,9 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 inférieur aux délais observés dans l'étude dans les groupes traités par EYLEA 114,3 mg/mL, 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 43,0 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S et 46,8 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S et cet intervalle était de 24 semaines chez respectivement 23,8 % et 32,3 % 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

Etude clinique interventionnelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication : Œdème maculaire diabétique		
PHOTON-EXTENSION	Extension d'un an de l'étude PHOTON ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'aflibercept 114,3 mg/ml à plus long terme (3 ans).	Q2 2024

Etude en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication : Dégénérescence maculaire liée à l'âge et œdème maculaire diabétique		
SPECTRUM	Etude observationnelle internationale multicentrique ¹³ , 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 III PULSAR (suivi total de 3 ans) dans la DMLA ;
- 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 solution à 114,3 mg/mL, qui s'ajoute au dosage à 40 mg/mL 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. De plus, la phase d'induction comporte 3 injections mensuelles au lieu de 5 avec le dosage à 40 mg/mL.

L'indication sollicitée pour le remboursement est restreinte par rapport à celle de l'AMM, limitée au 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 dès que l'acuité visuelle chute à 7/10 Parinaud 3 ou moins et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée**. Actuellement, les autres anti-VEGF sont pris en charge dans cette population mais avec une acuité visuelle < 5/10.

Dans l'indication de la baisse d'acuité visuel liée à l'OMD, la non-infériorité des deux spécialités a été évaluée dans une étude de phase II/III (PHOTON), randomisée, en double aveugle, multicentrique, de 96 semaines réalisée chez 660 patients adultes atteints de baisse d'acuité visuelle (comprise entre 24 et 78 lettres ETDRS, ce seuil correspondant à une acuité visuelle d'environ 7/10) liée à un OMD impliquant le centre de la macula. Il convient de noter que la pratique clinique a évolué pour faire passer ce seuil d'acuité visuelle comme critère de mise sous traitement de < 5/10 (périmètre de remboursement actuel des anti-VEGF) à ≤ 7/10. Les patients devaient également avoir un diabète (type I ou II) et une hypertension artérielle contrôlés, conformément à la stratégie thérapeutique.

La solution d'aflibercept 40 mg/mL a été administrée selon un schéma fixe d'une dose de 2 mg pendant 5 mois suivi d'une administration toutes les 8 semaines (2 mg Q8S) alors que la solution d'aflibercept a été administrée après 3 injections mensuelles selon deux types de schémas posologiques, dose de 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, celle-ci comportant 6 analyses de non-infériorité et 4 analyses de supériorité.

Dans la population ITT, les résultats ont montré la non-infériorité des deux schémas posologiques 8 mg Q12S et 8 mg Q16S par rapport au schéma 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 8,10 lettres dans le groupe 8 mg Q12S versus 8,67 lettres dans le groupe 2 mg Q8S soit une différence de -0,57 lettres, $IC_{95\%} = [-2,26 ; 1,13]$
- variation de 7,23 lettres dans le groupe 8 mg Q16S versus 8,67 lettres dans le groupe 2 mg Q8S soit une différence de -1,44 lettres, $IC_{95\%} = [-3,27 ; 0,39]$

– **S60 :**

- variation de 8,52 lettres dans le groupe 8 mg Q12S versus 9,40 lettres dans le groupe 2 mg Q8S soit une différence de -0,88 lettres, $IC_{95\%} = [-2,67 ; 0,91]$
- variation de 7,64 lettres dans le groupe 8 mg Q16S versus 9,40 lettres dans le groupe 2 mg Q8S soit une différence de -1,76 lettres, $IC_{95\%} = [-3,71 ; 0,19]$.

Les résultats ont été confortés par une analyse dans la population PP.

Concernant le critère suivant « pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux stades de sévérité de la rétinopathie diabétique à la semaine 48 », seule la non-infériorité de l'aflibercept 8 mg Q12S a été démontrée par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S.

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 l'OMD 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^{re} année de traitement avec une augmentation de l'écart entre les groupes 2 mg et 8 mg après 2 ans de traitement :

- 7,7 injections à S48 et 13,8 injections à S96 dans le groupe 2 mg Q8S,
- 5,7 injections à S48 et 9,5 injections à S96 dans le groupe 8 mg Q12S,
- 4,9 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 que les données sont limitées pour des délais supérieurs à 4 mois, ce qui reste inférieurs 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 43,0 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q12S et 46,8 % des patients du groupe aflibercept 8 mg Q16S et cet intervalle était de 24 semaines chez respectivement 23,8 % et 32,3 % 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, avec une tolérance comparable et un schéma d'administration allégé, sa non-infériorité par rapport à EYLEA 40 mg/mL dans une étude de phase II/III (PHOTON) de bonne qualité méthodologique, randomisée, en double aveugle, multicentrique,

avec contrôle du risque alpha sur des critères de jugement cliniques pertinents (notamment variation de la MAVC aux semaines 48 et 60 par rapport à l'inclusion) et une marge de non-infériorité cliniquement pertinente. 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. 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 :

EYLEA 114,3 mg/mL (aflibercept), solution injectable est un traitement de 1^{re} intention chez les adultes ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par aflibercept peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 7/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

→ 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 EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), LUCENTIS (ranibizumab), BEOVU (brolucizumab) et VABYSMO (faricimab), et uniquement en 1^{ère} intention chez les patients pseudophaques : OZURDEX (dexaméthasone).

5.3 Service Médical Rendu

- L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.
- EYLEA 114,3 mg/ml (aflibercept), solution injectable en flacon est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du

centre de la macula. Le traitement par aflibercept peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 7/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

→ 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 EYLEA 40 mg/mL (aflibercept) en termes d'acuité visuelle (critère clinique fonctionnel) après 48 et 60 semaines de traitement,
 - de l'absence de démonstration robuste d'un impact supplémentaire sur la qualité de vie (critère de jugement exploratoire),
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie du patient par rapport aux autres anti-VEGF malgré un schéma posologique permettant d'espacer les injections jusqu'à 5 mois et de réduire le nombre d'injections lors de la phase d'induction par rapport à EYLEA 40 mg/mL (aflibercept) (3 injections au lieu de 5),

EYLEA 114,3 mg/ml (aflibercept) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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

- **important uniquement 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 7/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ;**
- **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 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 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 II/III PHOTON randomisée, en double aveugle, multicentrique, 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 initiales), à l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines (Q8S) avec un schéma d'administration fixe (après 5 injections mensuelles initiales), chez des adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD (MAVC comprise entre 24 et 78 lettres ETDRS inclus) impliquant le centre de la fovéa et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée 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) par rapport à l'inclusion après 48 semaines (critère de jugement principal) et 60 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
 - la non-infériorité de l'aflibercept 8 mg Q12S par rapport à l'aflibercept 2 mg Q8S sur le pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 2 stades de sévérité de la rétinopathie diabétique sur l'échelle ETDRS-DRSS à la semaine 48 par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- d'une tolérance comparable entre l'aflibercept 8 mg Q12S ou Q16S et l'aflibercept 2 mg Q8S ;
- 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 EYLEA 114,3 mg/mL permettant la réduction du nombre d'injections par rapport à EYLEA 40 mg/mL lors de la phase d'induction du traitement (3 injections intravitréennes mensuelles au lieu de 5) et l'espacement des injections jusqu'à un intervalle 5 mois mais sans démonstration d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ou du parcours de vie ou de soins des 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 114,3 mg/mL (aflibercept) est représentée par les adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 7/10 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 2024¹³) à environ 2 787 000 millions patients.

La prévalence de l'OMD dans la population diabétique a été estimée à 3 %¹, soit 83 600 patients.

¹³ Données de l'INSEE 2024- pyramide des âges. Population âgée de 18 ans ou plus en France estimée à environ 52,6 millions.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (Avis CT réévaluation LUCENTIS 2021) soit 55 750 patients.

Environ la moitié de ces patients aurait un bon équilibre glycémique (Etude Entred 2007-2010) soit environ 28 000 patients (avis LUCENTIS 2021).

Environ la moitié des OMD sont diffus¹⁴ soit environ 14 000 patients. Les OMD avec fuites centrales sont estimés d'après la Commission de la Transparence à environ 10 000 patients (avis LUCENTIS 2021).

La population cible est estimée à environ 24 000 patients. Cependant, il doit être tenu compte du fait que certains patients pourront être traités pour les 2 yeux. Néanmoins, il convient de prendre en compte le fait qu'environ 50 % des patients (selon les données de l'étude) devraient être traités pour les 2 yeux.

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.

→ 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.

¹⁴ 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.

6. Annexe

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

– 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 > 10 lettres de MAVC par rapport à la semaine 12 associée à une persistance ou une aggravation de l'œdème maculaire diabétique,
- Augmentation de > 50 μm de l'épaisseur centrale de la rétine par rapport à la semaine 12.

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 le traitement était poursuivi 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 deux critères suivants étaient satisfaits :

- Perte de < 5 lettres de MAVC à la semaine 12,
- Epaisseur du champ central de la rétine < 300 μm (OCT) (ou < 320 μm si mesure par SD-OCT, Spectralis).