

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

faricimab

VABYSMO 120 mg/mL,

solution injectable

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 décembre 2024

- Œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

Place dans la stratégie thérapeutique	VABYSMO (faricimab) est un traitement de première intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) chez les patients adultes. Le choix entre les anti-VEGF dans le traitement de première intention reste à l'appréciation de l'ophtalmologue. Le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections mensuelles dans le cas des anti-VEGF, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX (dexaméthasone), seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements. Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écarter les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller. Il n'y a pas de donnée ayant évalué l'intérêt d'utiliser un deuxième anti-VEGF en cas d'échec d'un premier anti-VEGF.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
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)**

Pas de progrès par rapport à EYLEA (aflibercept).

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de VABYSMO (faricimab) par rapport à EYLEA (aflibercept) sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée, après 24 semaines de traitement, selon un schéma de traitement fixe d'une injection toutes les quatre semaines, dans deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, multicentriques, l'une chez des adultes ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) et l'autre chez des adultes ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou une occlusion veineuse hémirétinienne (OVCR/OVHR),
- du profil de tolérance à court terme (24 semaines) du faricimab similaire à celui de l'aflibercept et similaire à celui observé dans les autres indications, marqué notamment par des événements indésirables oculaires et des événements indésirables liés à la classe pharmacothérapeutique (tels que des inflammations intraoculaires, une vascularite rétinienne ou une vascularite rétinienne occlusive et des événements thromboemboliques, suivis dans le cadre du plan de gestion des risques),

mais :

- de l'absence de démonstration de la supériorité de VABYSMO (faricimab) par rapport à EYLEA (aflibercept) sur la variation de l'acuité visuelle évaluée à la semaine 24,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance comparatives à plus long terme permettant de démontrer un avantage de VABYSMO (faricimab) par rapport à EYLEA (aflibercept), notamment sur la réduction du nombre d'injections, au cours de la phase de traitement individualisé,

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

Population cible	La population cible de VABYSMO (faricimab) est estimée à environ 11 370 patients par an dans l'OBVR et 3 960 patients par an dans l'OVCR, soit un total de 15 330 patients par an.
Demande de données	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etudes BALATON et COMINO	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues de l'étude BALATON	14
3.3.2 Données issues de l'étude COMINO	15
3.3.3 Données issues du RCP	17
3.3.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) et du Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)	17
3.4 Modification du parcours de soins	18
3.5 Programme d'études	18
4. Discussion	19
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	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 Autres recommandations de la Commission	23
6. Annexe	24
Annexe 1 : critères de détermination des intervalles de traitement personnalisés	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 – Décembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « VABYSMO est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	faricimab (S01LA09) VABYSMO 120 mg/mL, solution injectable – 1 flacon contenant 0,24 mL de solution (CIP : 34009 302 625 9 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2022 [indications initiales dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative et dans l'œdème maculaire diabétique (OMD)]. Date des rectificatifs et teneur : – 26/07/2024 : extension d'indication dans les OVBR et les OVCR. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I. – Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services ophtalmologie. Statut particulier – Médicament d'exception.
Posologie dans l'indication évaluée	Ce médicament doit être administré par un médecin qualifié et expérimenté dans les injections intravitréennes. Un flacon doit être utilisé pour le traitement d'un seul œil. Posologie « La dose recommandée est de 6 mg (0,05 mL de solution), initialement administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuellement) ; 3 injections mensuelles consécutives ou plus peuvent être nécessaires. Par la suite, le traitement est individualisé en utilisant une approche « treat-and-extend ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels du patient, l'intervalle des administrations peut être étendu, par palier allant jusqu'à 4 semaines. En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence (voir rubrique 5.1 du RCP). Les intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines et supérieurs à 4 mois n'ont pas été étudiés. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. Durée du traitement Ce médicament est destiné à être un traitement à long terme. Si les résultats visuels et/ou anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'est pas bénéfique pour le patient, le traitement doit être arrêté. »

	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit du premier anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), ciblant simultanément et spécifiquement deux médiateurs impliqués dans la pathogénèse de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne : l'angiopoïétine-2 (Ang-2) et le facteur de croissance vasculaire endothélial A (VEGF-A).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : VABYSMO (faricimab) n'est pas pris en charge dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne. – Aux Etats-Unis : VABYSMO (faricimab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 26 octobre 2023 dans l'indication suivante : « <i>VABYSMO is a vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin-2 (Ang-2) inhibitor indicated for the treatment of patients with: Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)</i> ».
Autres indications de l'AMM	VABYSMO (faricimab) est également indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de : – dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn) ; – baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 18 décembre 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'occlusion veineuse rétinienne (OVR) constitue une cause de perte de vision résultant d'une obstruction du système veineux de la rétine par la formation d'un thrombus. Cette obstruction peut concerner la veine centrale, l'hémicentrale ou une branche de la veine centrale de la rétine.

Selon la localisation de l'occlusion, il existe trois types d'OVR :

- **Occlusion veineuse centrale rétinienne (OVCR)** : occlusion de la veine centrale de la rétine au niveau de la *lamina cribrosa*, située à la tête du nerf optique, qui affecte généralement la macula (zone située au centre de la rétine et responsable de la netteté de la vision centrale)¹.
- **Occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR)** : occlusion d'une ou de plusieurs branches de la veine centrale de la rétine, généralement au niveau des croisements artérioveineux, qui peut ou non affecter la macula en fonction de l'emplacement de l'occlusion. L'OBVR est 2 à 6 fois plus fréquente que l'OVCR et généralement moins graves car épargnant une partie de la rétine.
- **Occlusion veineuse héli-rétinienne (OVHR)** : rare et survient lorsqu'il existe une dualité du tronc de la veine centrale. Elle affecte environ la moitié de la rétine, ce qui peut impliquer ou non la macula en fonction de la localisation de l'occlusion.

¹ The Royal College of Ophthalmologists. Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines. R Coll Ophthalmol [Internet]. 2022; Disponible sur: <https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/retinal-vein-occlusion-rvo-guidelines/> [consulté le 20 nov. 2024]

Les OVR peuvent être classées en deux sous-types :

- **Forme non-ischémique** : forme moins grave d'OVR où l'irrigation sanguine de la rétine reste suffisante, et associée à un meilleur pronostic. Environ 30 % des yeux atteints d'une OVCR non ischémique peuvent évoluer en OVCR ischémique¹.
- **Forme ischémique** : forme plus grave d'OVR où l'apport sanguin vers la rétine est insuffisant, entraînant des lésions importantes et souvent irréversibles, associée à un mauvais pronostic.

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

L'OVR se caractérise par de graves altérations de la rétine neurosensorielle, sensible à l'hypoxie. L'augmentation de la pression résultant de l'OVR peut entraîner des hémorragies (saignements), un œdème maculaire (gonflement et fuite de liquide dans la macula), une ischémie (insuffisance de l'apport sanguin) et une néovascularisation (formation de nouveaux vaisseaux sanguins).

La maladie se manifeste principalement par :

- Une baisse de la vue qui apparaît le plus souvent brutalement. Parfois, le trouble peut s'installer de manière progressive en quelques jours à quelques semaines. Il est d'autant plus important que la macula est atteinte. En cas de lésion périphérique, le champ visuel est réduit.
- Une apparition de taches noires dites « aveugles » (scotome).

Ces symptômes sont en général indolores et d'intensité variable selon la forme et la sévérité de l'OVR. L'OVCR entraîne généralement une perte de vision plus importante et son pronostic est plus réservé, en particulier en cas de forme ischémique. Moins de 20 % des patients atteints d'OVCR retrouvent spontanément une acuité visuelle fonctionnelle dans l'œil atteint².

Les complications de l'OVR sont essentiellement liées au degré de ralentissement circulatoire et à l'étendue du remodelage microvasculaire (occlusions capillaires, macro-anévrysmes, œdème maculaire). Des complications graves peuvent également survenir telles qu'une hémorragie rétinienne et vitréenne, un décollement de la rétine par traction, une néovascularisation de l'iris et de la rétine ou un glaucome néovasculaire³.

Une perte d'acuité visuelle, telle que chez les patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVR, peut avoir des conséquences psychologiques (autonomie, confiance en soi, isolement social) et fonctionnelles (adaptation de la vie quotidienne au déficit visuel, limitation d'activité, difficultés impactant la vie professionnelle)⁴. De plus, le traitement représente un fardeau important pour le patient (fréquence des injections, éloignement des centres de traitement, difficulté de déplacement).

Épidémiologie

La prévalence des OVR, augmentant avec l'âge, est estimée entre 0,3 % et 1,6 %⁵. L'incidence est estimée à 33 000 nouveaux cas annuels d'OBVR et 10 000 nouveaux cas annuels d'OVCR⁵.

Environ 30 % des patients atteints d'OVR seraient susceptibles de développer un œdème maculaire responsable de baisse d'acuité visuelle⁵.

² Mac Grory B, Schrag M, Biousse V, Furie KL, Gerhard-Herman M, Lavin PJ, et al. Management of Central Retinal Artery Occlusion: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2021;52:e282-94.

³ The American Society of Retina Specialists. Branch Retinal Vein Occlusion – Patients. Disponible sur : <https://www.asrs.org/patients/retinal-diseases/24/branch-retinal-vein-occlusion> [cité 17 déc 2024]

⁴ Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2016 ;939.

⁵ Société Française d'Ophtalmologie (SFO). Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires. 2016 ; Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100022.html [consulté le 21 nov 2024]

Dans plus de la moitié des cas, l'âge de diagnostic de l'OVR est supérieur à 65 ans⁶. Plusieurs facteurs de risques peuvent être associés à l'OVR, notamment le glaucome, l'hypertension et l'âge⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif de la prise en charge de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne, qu'elle soit de branche ou centrale, est d'améliorer l'acuité visuelle.

Le but du traitement d'une occlusion veineuse rétinienne œdémateuse est de faciliter le retour d'une circulation veineuse rétinienne normale, d'éviter le passage à une forme ischémique conduisant à une perte irréversible de la vision, de prévenir ou de traiter les complications maculaires en particulier l'œdème maculaire cystoïde. Le but du traitement d'une occlusion veineuse mixte ou ischémique est de prévenir ou de traiter les complications néovasculaires.

La prise en charge de l'œdème maculaire se fait en parallèle du contrôle optimal des facteurs de risques cardiovasculaires, du traitement d'un possible syndrome d'apnée du sommeil associé et d'un traitement par photocoagulation rétinienne au laser dans les formes ischémiques d'occlusion veineuse rétinienne.

Trois traitements médicamenteux, OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone), LUCENTIS (ranibizumab en injection intravitréenne) et EYLEA (aflibercept en injection intravitréenne) ont une AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR.

Le choix entre corticoïde ou anti-VEGF repose avant tout sur le profil du patient, l'absence de contre-indication au traitement, les potentiels effets indésirables observés durant le traitement mais aussi sur la mobilité et la disponibilité du patient. Les patients pseudophakes ou avec des antécédents cardiovasculaires récents seront plutôt traités par corticoïdes, alors que les patients glaucomateux, jeunes ou à risque élevé de survenue de rubéose, le seront plutôt par anti-VEGF⁵.

Il convient de noter que la fréquence des injections (et les problèmes de mobilité des patients pour rejoindre les centres de traitement qui peuvent être éloignés de leur domicile représentent un frein au traitement et sont une cause de mauvaise observance.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation :

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Rappel des conclusions de la Commission de la transparence pour les médicaments 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)	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR	Renouvellement inscription 19/09/2018	Important (ISP)	Sans objet

⁶ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. VABYSMO. 27 juin 2024

Novartis Pharma et biosimilaires		Extension d'indication 18/01/2012	Important (ISP)	ASMR IV par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR.
EYLEA (aflibercept) Bayer Healthcare	Chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR	Extension d'indication 06/01/2016	Important (absence d'ISP)	Comme LUCENTIS, ASMR IV dans la prise en charge de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR.
	Chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OVCR.	Extension d'indication 11/06/2014	Important (absence d'ISP)	ASMR V par rapport à LUCENTIS chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OVCR.
Corticoïde en implant intravitréen				
OZURDEX (dexaméthasone) Allergan France SAS	Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une OBVR ou OVCR	Renouvellement inscription 06/04/2016	Important	Sans objet
		Inscription 17/11/2010	Important (ISP)	ASMR IV dans la prise en charge du traitement de l'œdème maculaire faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine

➔ Traitements non-médicamenteux :

La photocoagulation au laser peut être utilisée dans les œdèmes maculaires secondaires à une OBVR datant de plus de 3 mois, après résorption des hémorragies maculaires, quand l'acuité visuelle est inférieure à 5/10⁵.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (corticoïdes, anti-VEGF, laser). Il persiste un besoin de disposer de nouvelles alternatives thérapeutiques efficaces et bien tolérées afin d'alléger le fardeau thérapeutique et améliorer l'observance des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de VABYSMO (faricimab) repose sur 2 études cliniques de phase III réalisées chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVR, naïfs de tout traitement, selon la même méthodologie :

- **Une étude de phase III (BALATON, NCT04740905)**, de non-infériorité versus l'aflibercept, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 553 patients adultes dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de VABYSMO (faricimab) par rapport à l'aflibercept sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à la semaine 24 chez des patients adultes atteints **d'un œdème maculaire secondaire à une OBVR**.

- **Une étude de phase III (COMINO, NCT04740931)**, de non-infériorité versus l'aflibercept, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 729 patients adultes dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de faricimab par rapport à l'aflibercept en termes de MAVC à la semaine 24 chez des patients atteints **d'un œdème maculaire secondaire à une OVCR**.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse en réseau non publiée, dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité du faricimab par rapport à celle des autres traitements (notamment les autres anti-VEGF aflibercept et ranibizumab) chez des patients atteints d'une OVR, sur les critères d'efficacité incluant la MAVC et la mesure de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR). Cependant, les résultats de cette comparaison indirecte sont considérés comme exploratoires et ne seront pas présentés, compte-tenu des limites de cette analyse (notamment l'inclusion d'études ayant comparé des anti-VEGF par rapport à un placebo ou au laser, la réalisation d'une analyse combinée des patients ayant une OBVR ou une OVCR et l'impossibilité de s'assurer de l'homogénéité des populations incluses ce qui rend l'hypothèse de transitivité non évaluable).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etudes BALATON et COMINO

3.2.1.1 Objectif et schéma des études BALATON et COMINO

Les deux études BALATON et COMINO ont été réalisées selon la même méthodologie.

Il s'agit de deux études de phase III, comparatives versus l'aflibercept, randomisées, en double aveugle⁷, multicentriques, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept sur la MAVC à la semaine 24 chez des patients adultes, atteints d'un œdème maculaire secondaire à **une OBVR (étude BALATON) ou à une OVCR ou une occlusion veineuse hémirétinienne (OVHR) (étude COMINO)**, naïfs de tout traitement.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle de l'étude, avec un schéma d'administration fixe était de 24 semaines (période 1) avec un suivi en traitement individualisé par faricimab de 48 semaines supplémentaires (période 2).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- score de meilleure acuité visuelle corrigée à l'inclusion mesurée sur l'échelle ETDRS⁸ (étude BALATON : ≥ 55 lettres vs ≤ 54 lettres ; étude COMINO : ≤ 34 lettres, 35-54 lettres, ≥ 55 lettres) ;
- région (États-Unis et Canada, Asie, autres).

Dates de recrutement :

- étude BALATON (1^{er} patient inclus-dernière visite du dernier patient) : 02/03/2021 – 12/06/2023.
- étude COMINO (1^{er} patient inclus-dernière visite du dernier patient) : 02/03/2021 – 12/07/2023.

L'analyse principale (période 1) a eu lieu le 06/07/2022 pour l'étude BALATON et le 09/08/2022 pour l'étude COMINO.

L'analyse de la période 2 a eu lieu le 30/08/2023 pour l'étude BALATON et le 30/08/2023 pour l'étude COMINO.

⁷ L'investigateur principal et le patient étaient en aveugle. En revanche le médecin qui administre le traitement n'était pas en aveugle.

⁸ L'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) est un standard de mesure de l'acuité visuelle. Elle présente 14 lignes de 5 lettres chacune. Le score est constitué par le nombre de lettres lues correctement.

Principaux critères d'inclusions :

- patients âgés de 18 ans ou plus ;
- présence d'un œdème maculaire incluant la fovéa secondaire à une OBVR (étude BALATON) ou à une OVCR/OVHR (étude COMINO), diagnostiqué depuis moins de 4 mois avant la visite de sélection et confirmé à la tomographie à cohérence optique (SD-OCT ou SS-OCT) ;
- MAVC à l'inclusion compris entre 73 et 19 lettres sur l'échelle ETDRS (soit entre 20/40 et 20/400 sur l'échelle de Snellen) ;
- épaisseur centrale de la rétine (ECR) ≥ 325 μm (examen Spectralis SD-OCT) ou ≥ 315 μm (examen Cirrus SD-OCT ou Topcon SD-OCT) à la sélection.

Principaux critères de non-inclusion :

- traitement antérieur ou concomitant de l'œdème maculaire due à une OVR incluant les anti-VEGF par administration intravitréenne (IVT) ;
- traitement antérieur ou concomitant de l'œdème maculaire, de la néovascularisation maculaire incluant la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et l'œdème maculaire diabétique (OMD), des anomalies de l'interface vitréo-maculaire, y compris, mais sans s'y limiter, les anti-VEGF en IVT ou les corticoïdes ;
- traitement antérieur par photocoagulation panrétinienne dans les 3 mois précédant l'inclusion ;
- traitement antérieur par laser maculaire (focal/grille) ;
- toute utilisation antérieure d'un implant à base de corticoïdes, y compris l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) et l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN).

Traitements reçus dans les deux études

Période 1 :

Un total de 553 patients a été randomisé dans l'étude BALATON et 729 dans l'étude COMINO (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe faricimab Q4W (n = 276 dans l'étude BALATON et n = 366 dans l'étude COMINO) :** faricimab, 6 mg, injection intravitréenne (IVT), 1 injection toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 20, soit 6 injections⁹
- **Groupe aflibercept Q4W (n = 277 dans l'étude BALATON et n = 363 dans l'étude COMINO) :** aflibercept, 2 mg, IVT, 1 injection toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 20, soit 6 injections¹⁰.

Période 2 :

A partir de la semaine 24, tous les patients ont été traités avec le faricimab selon un schéma de traitement personnalisé (PTI) jusqu'à la semaine 68. L'intervalle de traitement était déterminé individuellement selon les évaluations réalisées lors des visites de suivi, en fonction de l'acuité visuelle et de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) (cf. Annexe 1). La dernière visite de suivi était prévue à la semaine 72.

⁹ A noter que l'AMM recommande une posologie de 6 mg en IVT toutes les 4 semaines pour les 4 premières doses puis d'adapter la fréquence des injections en fonction de l'évolution clinique.

¹⁰ A noter que l'AMM recommande une injection mensuelle jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, trois injections mensuelles ou plus pouvant être nécessaires.

A noter qu'une procédure placebo¹¹ a été utilisée pour maintenir les intervalles de traitement en aveugle. Les intervalles de traitement étaient ajustés, pour chaque patient, selon la variation de la MAVC et de la variation de l'épaisseur centrale de la rétine.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. La MAVC était mesurée en nombre de lettres sur l'échelle ETDRS à une distance de 4 mètres.

Deux hypothèses étaient testées avec contrôle du risque alpha selon une analyse hiérarchisée : la non-infériorité et la supériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept.

La non-infériorité par rapport à l'aflibercept était établie si la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les deux traitements est supérieure à -4 lettres¹². L'analyse de non-infériorité a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT) (seuil $\alpha = 0,025$, unilatéral). Une analyse de sensibilité a été réalisée sur la population *per protocole* (PP).

En cas de démonstration de la non-infériorité, il pouvait être effectué une analyse supériorité pour laquelle la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les deux traitements est supérieure à 0 (seuil $\alpha = 0,05$, bilatéral).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

3.2.1.2 Résultats de l'étude BALATON

Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Au total, 553 patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir le faricimab (n = 276) ou l'aflibercept (n = 277) et ont été inclus dans la population ITT¹³.

Parmi les patients randomisés, au moins une déviation majeure au protocole a été rapportée chez 148 patients (26,8 %). Environ 22 % des déviations majeures au protocole étaient en lien avec la COVID-19. Les principaux motifs rapportés ont été : les visites de suivi manquées (15,7 %) et un examen d'imagerie non exploitable (4,2 %).

La population PP¹⁴ a inclus 484 patients (n = 241 vs n = 243).

Trois patients n'ont pas reçu le traitement par aflibercept¹⁵ et n'ont pas été inclus dans la population de tolérance¹⁶.

Parmi les patients randomisés, 543 patients (98,2 %) (272 patients du groupe faricimab et 271 patients du groupe aflibercept) ont terminé la période 1 de traitement. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été : les déviations au protocole (n = 3) et patient perdu de vue (n = 2).

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement avant la semaine 24 a été de 3,3 % dans le groupe faricimab et de 1,1 % dans le groupe aflibercept. Les principales causes d'arrêt de traitement

¹¹ Il s'agit d'une simulation d'injection avec une seringue sans aiguille dans l'œil anesthésié.

¹² A noter que le seuil de pertinence clinique minimal est de 5 lettres

¹³ Il s'agit de l'ensemble des patients randomisés.

¹⁴ Il s'agit de l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et pour lesquels aucune déviation majeure au protocole impactant l'évaluation de l'efficacité n'a été rapportée.

¹⁵ Ces 3 patients n'ont pas reçu le traitement à cause de 3 déviations au protocole survenues après la randomisation : 2 patients ayant finalement une comorbidité oculaire (critères de non-inclusion) et 1 patient ayant une MAVC incorrecte ne correspondant pas aux critères d'inclusion

¹⁶ Il s'agit de l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

ont été : patients perdus de vue (1,8 % vs 0,7 %), retrait du consentement (0,7 % vs 0,4 %), survenue d'un événement indésirable (0,4 % vs 0), décès (0,4 % vs 0).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

L'âge médian était de 64,0 ans (min-max : 28-93 ans). Le pourcentage de femmes était de 48,2 % dans le groupe faricimab et 53,1 % dans le groupe aflibercept.

Le délai moyen entre le diagnostic de l'OBVR et l'inclusion était de 1,46 mois (écart-type = 5,32), comparable entre les deux groupes.

La MAVC moyenne était de 57,57 lettres (écart-type = 12,59). Le pourcentage de patients ayant une acuité visuelle ≤ 54 lettres était similaire entre les deux groupes, de 32,2 % dans le groupe faricimab versus 32,5 % dans le groupe aflibercept.

L'ECR moyenne était de 558,2 μm (écart-type = 178,49).

Résultats sur le critère de jugement principal – variation de la MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion

La non-infériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept a été démontrée sur la variation de la MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans la population ITT.

La moyenne ajustée de la variation de la MAVC à la semaine 24 a été de 16,9 lettres dans le groupe faricimab vs 17,5 lettres dans le groupe aflibercept, soit une différence de -0,6 lettres entre les deux groupes ($\text{IC}_{95\%} = [-2,2 ; 1,1]$)¹⁷.

La non-infériorité a été également retrouvée au décours de l'analyse de sensibilité sur la population PP et avec imputation multiple des données manquantes sur la population en ITT.

En revanche, la supériorité n'a pas été démontrée¹⁸ : $\Delta = -0,6$, $\text{IC}_{95\%} = [-2,2 ; 1,1]$; $p = 0,4978$.

Données d'efficacité à long terme – période 2 (72 semaines)

A la semaine 72, la majorité des patients inclus a terminé l'étude (87,3 % des patients randomisés). Les motifs principaux d'arrêt de l'étude ont été : retrait du consentement (4,7 %), patient perdu de vue (2,7 %), survenue d'un événement indésirable (0,9 %) et décès (0,7 %).

A titre indicatif, la variation de la moyenne ajustée de la MAVC entre les semaines 64/68/72¹⁹ par rapport à l'inclusion a été de 18,1 lettres $\text{IC}_{95\%} = [16,9 ; 19,4]$ dans le groupe ayant reçu le faricimab pendant la première période versus 18,8 lettres $\text{IC}_{95\%} = [17,5 ; 20,0]$ dans le groupe ayant reçu l'aflibercept pendant la première période.

A la semaine 68, 64,1 % des patients du groupe ayant reçu le faricimab pendant la période 1 vs 56,9 % des patients ayant reçu aflibercept pendant la période 1, étaient traités par faricimab avec un intervalle d'administration toutes les 12 semaines ou plus (à noter que 52,4 % vs 47,5 % étaient traités toutes les 16 semaines).

¹⁷ La non-infériorité par rapport à l'aflibercept était établie si la borne inférieure de l' $\text{IC}_{95\%}$ de la différence entre les deux traitements est supérieure à -4 lettres

¹⁸ La supériorité est démontrée si la borne inférieure de l' $\text{IC}_{95\%}$ de la différence entre les deux traitements est supérieure à 0.

¹⁹ la moyenne de la MAVC sur les semaines 64/68/72 a été utilisée pour cette estimation.

3.2.1.3 Résultats de l'étude COMINO

Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Au total, 729 patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir le faricimab (n = 366) ou l'aflibercept (n = 363) et ont été inclus dans la population ITT¹³.

Parmi les patients randomisés, au moins une déviation majeure au protocole a été rapportée chez 217 patients (29,8 %). Environ 24 % des déviations majeures au protocole étaient en lien avec la COVID-19. Les principaux motifs rapportés ont été les visites de suivi manquées (17,1 %) et un examen d'imagerie non exploitable (3,6 %).

La population PP¹⁴ a inclus 639 patients (n = 328 vs n = 311).

Trois patients randomisés n'ont pas reçu le traitement (un patient du groupe faricimab et 2 patients du groupe aflibercept)²⁰ et n'ont pas été inclus dans la population de tolérance¹⁶.

Parmi les patients randomisés, 713 patients (97,8 %) (360 patients du groupe faricimab et 353 patients du groupe aflibercept) ont terminé la période 1 de traitement. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été le retrait du consentement (n = 4), le décès (n = 3) et la survenue d'événements indésirables (n = 2).

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement avant la semaine 24 a été de 3,0 % dans le groupe faricimab et de 4,2 % dans le groupe aflibercept. Les principales causes d'arrêt de traitement ont été le retrait du consentement (0,8 % vs 1,7 %), la survenue d'un événement indésirable (0,5 % vs 0,6 %), le patient perdu de vue (0 vs 1,1 %) et le décès (0,3 % vs 0,6 %).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

L'âge médian était de 66,0 ans (min-max : 22-100 ans). Le pourcentage de femmes était de 47,3 % dans le groupe faricimab et de 44,9 % dans le groupe aflibercept.

Le délai moyen entre le diagnostic d'OVCR ou d'OVRH et l'inclusion était de 1,34 mois (écart-type= 4,60) et comparable entre les deux groupes.

La moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) était de 50,48 lettres (écart-type = 16,29).

Le pourcentage de patients ayant une acuité visuelle ≤ 54 lettres était similaire entre les deux groupes, de 50,6 % dans le groupe faricimab versus 50,9 % dans le groupe aflibercept.

L'ECR moyenne était de 711,64 µm (écart-type = 243,44).

Résultats sur le critère de jugement principal - variation de la MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion

La non-infériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept a été démontrée sur la variation de la MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans la population ITT.

La moyenne ajustée de la variation de la MAVC à la semaine 24 a été de 16,9 lettres dans le groupe faricimab vs 17,3 lettres dans le groupe aflibercept, soit une différence de -0,4 lettres entre les deux groupes (IC_{95%} = [-2,5 ; 1,6])¹⁷.

La non-infériorité a également été retrouvée au décours de l'analyses de sensibilité sur la population PP et avec imputation multiple des données manquantes sur la population ITT,

En revanche, la supériorité ne peut pas être conclue : $\Delta = -0,4$, IC_{95%} = [-2,5 ; 1,6] ; p = 0,67¹⁸.

²⁰ un patient avec une MAVC retestée à J1 supérieure aux critères d'inclusion dans l'étude dans le groupe faricimab, un patient randomisé par erreur et un patient ayant eu une amélioration de sa MACV ≥ à 10 lettres entre le recrutement et J1 dans le groupe aflibercept.

Données d'efficacité à long terme – période 2 (72 semaines)

A la semaine 72, la majorité des patients avait terminé l'étude (90 % des patients randomisés). Les motifs principaux d'arrêt de l'étude ont été : retrait du consentement (3,6 %), patient perdu de vue (1,8 %), survenue d'un événement indésirable (1,6 %) et décès (1,1 %).

A titre indicatif, la variation de la MAVC moyenne ajustée entre les semaines 64/68/72²¹ par rapport à l'inclusion a été de 16,9 lettres IC_{95%} = [15,2 ; 18,6] dans le groupe ayant reçu faricimab pendant la première période versus 17,1 lettres IC_{95%} = [15,4 ; 18,8] dans le groupe ayant reçu aflibercept pendant la première période.

A la semaine 68, 45,5 % des patients du groupe ayant reçu faricimab pendant la période 1 vs 50,1 % des patients ayant reçu aflibercept pendant la période 1, étaient traités par faricimab avec un intervalle d'administration toutes les 12 semaines ou plus.

3.2.1.4 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études BALATON et COMINO à l'aide du questionnaire NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*)²². Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude BALATON

Période 1 (24 semaines de traitement)

Au total, 550/553 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population de tolérance (n = 276 dans le groupe faricimab et n = 274 dans le groupe aflibercept).

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 20,1 semaines dans chaque groupe (min-max : 0 - 21 et 8 - 21) et le nombre moyen d'injections de 5,8 dans chaque groupe.

Durant la période 1, 45,3 % des patients du groupe faricimab et 46,7 % des patients du groupe aflibercept ont rapporté au moins un événement indésirable (EI).

Des EI oculaires ont été rapportés chez 16,3 % des patients du groupe faricimab et 20,4 % des patients du groupe aflibercept. Les plus fréquemment rapportés respectivement dans les groupes faricimab et aflibercept ont été : hémorragie conjonctivale (2,9 % et 3,6 %), sécheresse oculaire (1,8 % et 3,3 %) et corps flottants vitréens (2,2 % dans les deux groupes). Des EI graves (EIG) oculaires ont été rapportés chez 3 patients du groupe faricimab (1,1 %) [aggravation de l'occlusion veineuse rétinienne (OVR) chez un patient et ischémie rétinienne chez 2 patients] et chez 2 patients du groupe aflibercept (0,7 %) [aggravation de l'OVR et hémorragie du vitré].

Des EI non-oculaires ont été rapportés chez 32,6 % des patients du groupe faricimab et 35,4 % des patients du groupe aflibercept. Les plus fréquemment rapportés respectivement dans les groupes faricimab et aflibercept ont été : infection au COVID-19 (3,6 % et 5,8 %), hypertension artérielle (6,2 % et 2,6 %), rhinopharyngite (2,2 % dans chaque groupe) et dorsalgie (0,7 % et 3,6 %).

²¹ la moyenne de la MAVC sur les semaines 64/68/72 a été utilisée pour cette estimation.

²² Le NEI VFQ-25 est une échelle spécifique visant à évaluer l'impact de l'altération visuelle sur la qualité de vie. La notation se fait de 0 à 100 via 25 items ; les scores élevés témoignent d'un meilleur fonctionnement lié à la vision.

Des événements indésirables graves (EIG) non-oculaires ont été rapportés chez 3,3 % des patients du groupe faricimab et 5,8 % des patients du groupe aflibercept. Le plus fréquemment rapporté dans le groupe faricimab a été la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) (1,3 % et 0 % dans le groupe aflibercept). Un EIG non-oculaire suspecté comme étant lié au traitement a été observé chez 2 patients du groupe faricimab (AVC) et 2 patients du groupe aflibercept (un infarctus du myocarde et une cardiopathie ischémique).

Le pourcentage des arrêts de traitement après la survenue d'un EI a été de 0,4 % dans chaque groupe (un patient du groupe faricimab en raison d'un infarctus cérébral et un patient dans le groupe aflibercept en raison d'une sclérose en plaque).

Un décès est survenu dans le groupe faricimab durant la période 1 à la suite d'un AVC mais il n'a pas été considéré comme étant lié au traitement.

Aucune endophtalmie, aucune inflammation intraoculaire et aucune vascularite rétinienne n'a été rapportée.

Des maladies rétinienne occlusives ont été rapportées chez 0,4 % des patients du groupe faricimab et 1,1 % des patients du groupe aflibercept.

Période 2 (72 semaines de traitement)

Le profil de tolérance du faricimab à long terme a été similaire à celui observé lors de la période 1. Au cours de la période 2, tous les patients ont été traités par faricimab.

A la semaine 72, des EIG oculaires ont été rapportés chez 1,8 % des patients²³. Les plus fréquents ont été les ischémies rétinienne (0,7 %).

Des EIG non oculaires ont été rapportés chez 10,1 % des patients. Les plus fréquemment rapportés ont été : infarctus cérébral (n = 4), infarctus du myocarde (n = 4) et AVC (n = 3).

Des inflammations intra-oculaires ont été rapportées chez 0,9 % des patients. Aucune vascularite rétinienne et aucune endophtalmie n'a été rapportée.

Des maladies rétinienne occlusives ont été rapportées chez 3,7 % des patients.

Aucun événement d'inflammation intra-oculaire a été associé à une vascularite rétinienne ou une maladie rétinienne occlusive.

Quatre décès ont été rapportés durant la période 2. Les causes de décès ont été un AVC, un infarctus du myocarde et une maladie coronarienne et un décès était de cause inexpliquée. Aucun décès n'a été considéré comme étant lié au traitement.

3.3.2 Données issues de l'étude COMINO

Période 1 (24 semaines de traitement)

Au total, 726/729 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population de tolérance (n = 365 dans le groupe faricimab et n = 361 dans le groupe aflibercept).

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 20,1 semaines dans chaque groupe (min-max : 0 - 22) et le nombre moyen d'injections de 5,7 dans chaque groupe.

Durant la période 1, 47,7 % des patients du groupe faricimab versus 55,4 % des patients du groupe aflibercept ont rapporté au moins un EI.

²³ Sur toute la durée de l'étude.

Des EI oculaires ont été rapportés chez 23,0 % des patients du groupe faricimab vs 27,7 % des patients du groupe aflibercept. Les plus fréquemment rapportés respectivement dans les groupes faricimab et aflibercept ont été : hémorragie conjonctivale (2,7 % et 3,9 %), augmentation de la pression intra-oculaire (2,2 % et 3,6 %) et décollement vitréen (3,0 % et 2,5 %). Des EIG oculaires ont été rapportés chez 2,5 % des patients du groupe faricimab vs 3,3 % des patients du groupe aflibercept. Les plus fréquemment rapportés respectivement dans les groupes faricimab et aflibercept ont été : œdème maculaire cystoïde (n = 2 dans les deux groupes, ischémie rétinienne (n = 1 et n = 2) et occlusion de l'artère rétinienne (n = 2 et n = 1).

Des EI non-oculaires ont été rapportés chez 33,2 % des patients du groupe aflibercept et 37,1 % des patients du groupe aflibercept. Les plus fréquemment rapportés respectivement dans les groupes faricimab et aflibercept ont été : infection au COVID-19 (4,4 % et 3,3 %), hypertension artérielle (3,6 % et 2,8 %), infection voies aériennes supérieures (0,8 % et 2,2 %) et dorsalgie (1,4 % et 2,2 %).

Des EIG non-oculaires ont été rapportés chez 6,0 % des patients du groupe faricimab et 6,4 % des patients du groupe aflibercept. Les plus fréquemment rapportés respectivement dans les groupes faricimab et aflibercept ont été : AVC (0,5 % et 0,3 %), pneumonie (0,5 % et 0,3 %) et infarctus du myocarde aigu (0,3 % et 0,3 %).

Le pourcentage des arrêts de traitement après la survenue d'un EI a été de 0,8 % dans le groupe faricimab et de 0,6 % dans le groupe aflibercept. Les motifs d'arrêt de traitement ont été : uvéite (n = 2) et décollement de rétine rhégmatoïde (n = 1) dans le groupe faricimab et endophtalmie (n = 1) et occlusion veineuse rétinienne (n = 1) dans le groupe aflibercept.

Un décès a été rapporté chez un patient du groupe faricimab (pneumonie) et 2 patients du groupe aflibercept (infarctus du myocarde). Les décès n'ont pas été considérés comme étant liés au traitement.

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés dans les deux groupes tels que des inflammations intra-oculaires (2,2 % et 1,1 % respectivement dans les groupes faricimab et aflibercept), maladie rétinienne occlusive (1,1 % et 1,9 %) et endophtalmie (un cas dans le groupe aflibercept). Des œdèmes maculaires cystoïdes ont été rapportés chez 2 patients de chaque groupe.

Aucune vascularite rétinienne n'a été rapportée.

Période 2 (72 semaines de traitement)

Le profil de tolérance du faricimab à long terme a similaire à celui observé lors de la période 1.

A la semaine 72, des EIG oculaires ont été rapportés chez 6,5 % des patients²⁴. Les plus fréquents ont été : occlusion veineuse rétinienne (1,4 %), œdème maculaire cystoïde (1,1 %), occlusion de l'artère rétinienne (0,6 %) et aggravation de l'œdème maculaire (0,4 %).

Un cas d'endophtalmie infectieuse a été rapporté.

Des inflammations intra-oculaires ont été rapportées chez 3,1 % des patients et des maladies vasculaires occlusives chez 4,0 % des patients. Des œdèmes maculaires cystoïdes ont été rapportés chez 1,1 % des patients.

Aucune vascularite rétinienne n'a été rapportée.

Aucun événement d'inflammation intra-oculaire a été associé à une vascularite rétinienne ou une maladie rétinienne occlusive.

²⁴ Sur toute la durée de l'étude.

Des EIG non oculaires ont été rapportés chez 12,7 % des patients. Les plus fréquemment rapportés ont été : pneumonie (n = 7), fibrillation atriale (n = 4) et COVID-19 (n = 4).

Cinq décès ont été rapportés durant la période 2. Aucun n’a été considéré comme étant lié au traitement.

3.3.3 Données issues du RCP

Il n’a pas été mis en évidence de différence de profil de tolérance entre les différentes indications de VABYSMO (faricimab).

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du développement et la phase post-commercialisation ont été : cataracte (10 %), hémorragie conjonctivale (7 %), décollement du vitré (4 %), augmentation de la PIO (4 %), corps flottants vitréens (4 %), douleur oculaire (3 %) et déchirure de l’épithélium pigmentaire rétinien (DMLA uniquement) (3 %). Les effets indésirables les plus graves étaient l’uvéïte (0,5 %), l’endophtalmie (0,4 %), l’hyalite (0,4 %), la déchirure de la rétine (0,2 %), le décollement rhéomatogène de la rétine (0,1 %) et la cataracte traumatique (< 0,1 %).

De rares cas de vascularite rétinienne et/ou de vascularite rétinienne occlusive ont été spontanément rapportés depuis la commercialisation.

Des effets indésirables liés à la classe de produit peuvent être observés chez les patients traités par faricimab. Il existe un risque théorique d’événements thromboemboliques artériels, y compris d’accident vasculaire cérébral et d’infarctus du myocarde, à la suite de l’utilisation intravitréenne d’inhibiteurs du VEGF. Un faible taux d’incidence d’événements thromboemboliques artériels a été observé au cours des essais cliniques avec le faricimab chez les patients atteints de DMLA, d’OMD, d’OBVR et d’OVCR. Dans ces indications, aucune différence notable n’a été observée entre les groupes traités par faricimab et le comparateur.

A noter qu’il existe également une possibilité de réponse immunitaire chez les patients traités avec le faricimab. Après l’administration de faricimab jusqu’à 112 (DMLAn), 100 (OMD) et 72 (OVR) semaines, des anticorps anti-faricimab ont été détectés chez environ 13,8 %, 9,6 % et 14,4 % des patients atteints respectivement de DMLAn, d’OMD et d’OVR randomisés dans le groupe faricimab. A ce jour, les anticorps anti-faricimab n’ont pas été associés à un impact sur l’efficacité clinique ou sur la pharmacocinétique systémique.

3.3.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) et du Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)

Le résumé des risques du PGR de VABYSMO (faricimab) (PGR version 4.1 du 20 octobre 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Endophtalmie infectieuse Inflammation intraoculaire
Risques importants potentiels	Evénements artériels thromboemboliques et événements hémorragiques du Système Nerveux Central
Informations manquantes	Sécurité à long terme Utilisation pendant la grossesse

Le plan de minimisation des risques comprend notamment une mesure additionnelle qui consiste à remettre un guide aux patients et aux aidants pour renforcer leur information sur le **risque d'endophthalmie infectieuse et d'inflammation intraoculaire** ainsi que sur les signes et symptômes de ces risques.

Selon le dernier PBRER en vigueur (couvrant la période du 28/07/2023 au 27/01/2024), l'exposition cumulée à VABYSMO (faricimab) en post-commercialisation est estimée à 439 172 patients dans toutes les indications, dont 3 227 dans l'occlusion veineuse rétinienne, dans le monde.

Durant la période de ce PBRER, un signal concernant la **survenue de vascularite rétinienne (VR) ou de vascularite rétinienne occlusive (VRO)** a été identifié en post-commercialisation²⁵. Il a été conclu que ce signal est une manifestation de l'inflammation intraoculaire (risque important identifié dans le PGR en vigueur).

Après validation de ce signal, les mesures suivantes ont été prises pour des raisons de sécurité :

- envoi d'une « Lettre aux investigateurs » pour les informer de ce nouveau risque identifié lors de l'utilisation post-commercialisation,
- mise à jour du *Core Data Sheet* (CDS) avec l'ajout de vascularites rétinienne occlusives ou non comme EI. Cet EI a été ajouté au RCP européen, le 8 février 2024, et décliné dans la « Notice Patient ».
- révision du PGR afin de mettre à jour le risque important identifié d'inflammation intraoculaire. A noter que le plan de pharmacovigilance prévoit également la réalisation d'une étude observationnelle rétrospective pour évaluer l'incidence des vascularites rétinienne occlusives ou non chez les patients ayant un OMD ou une DMLA (étude CR45271).

3.4 Modification du parcours de soins

VABYSMO (faricimab) s'administre par voie intra-vitréenne en ville ou à l'hôpital avec un schéma d'administration variable en fonction de l'efficacité du médicament comme les anti-VEGF actuellement disponibles. Il n'a pas été démontré que ce médicament permettait de réduire le nombre d'injections. Par conséquent, il n'est pas susceptible de modifier l'organisation des soins ou le parcours de soins ou de vie du patient.

3.5 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée :

Sans objet.

➔ Dans d'autres indications :

Des études évaluant la tolérance (phases d'extension) sont prévues dans la DMLA et l'OMD et une étude de phase III versus un comparateur actif doit être réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance du faricimab dans le traitement des néovascularisations choroïdiennes secondaires à une myopie forte.

²⁵ 24 cas ont été identifiés durant la période du PBRER (14 cas de VR et 10 cas de VRO)

4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription de VABYSMO (faricimab) dans le traitement des patients adultes atteints de baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR de branche ou OVR centrale), soit dans le périmètre de l'AMM. Dans cette indication, on dispose déjà d'un corticoïde en implant intravitréen, OZURDEX (dexaméthasone), et de deux anti-VEGF par voie intravitréenne, LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept). La supériorité du ranibizumab par rapport à la dexaméthasone a été démontrée dans 2 études sur la variation de l'acuité visuelle et la supériorité de l'aflibercept par rapport au traitement par laser a été démontrée dans une étude. Néanmoins, les données comparant le ranibizumab à la dexaméthasone ne permettaient pas de recommander un traitement par rapport à l'autre en raison de faiblesses méthodologiques (déviations majeures au protocole) ainsi qu'en raison de l'absence de pertinence clinique des résultats sur le critère de jugement principal (moyenne des variations de la MAVC après 6 mois) pour les patients ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne. Au moment de l'évaluation de l'aflibercept (2014 et 2016), aucune étude n'avait comparé les 2 anti-VEGF compte tenu d'un développement concomitant et EYLEA (aflibercept) avait obtenu une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique comme LUCENTIS (ranibizumab). En 2019, une étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, publiée a mis en évidence la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab, les patients étant retraités en fonction des critères visuels et anatomiques à partir de la semaine 16 (étude du LEAVO Study Group)²⁶.

Dans le présent dossier, la non-infériorité du faricimab a été démontrée par rapport à l'aflibercept dans deux études de phase III, randomisées, en double-aveugle, sur la variation moyenne de la MAVC entre la semaine 24 et l'inclusion (critère de jugement principal) analysée dans la population ITT, chez des patients atteints d'un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) (étude BALATON, n = 553) ou à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou hémioclusions (OVCR/OVHR) (étude COMINO, n = 729).

Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse de sensibilité effectuée dans la population PP. En revanche, la supériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept n'a pas été démontrée sur ce critère²⁷ (p = 0,49 dans l'étude BALATON et p = 0,67 dans l'étude COMINO).

Le critère de jugement principal à la semaine 24 est cliniquement pertinent. La marge de non-infériorité de -4 lettres, déjà été utilisée dans les études pivots évaluant l'aflibercept, est acceptable puisqu'une différence de 5 lettres (soit 1 ligne d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS) est considérée comme cliniquement significative (EMA 2005)²⁸.

Aucune conclusion ne peut être faite à partir des résultats sur les critères de jugement secondaires, s'agissant de résultats exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha. En particulier, on ne dispose pas de données robustes sur la qualité de vie, ce qui est regrettable compte tenu de l'impact important de la maladie sur la qualité de vie des patients.

Les résultats d'efficacité à long terme (suivi de 48 semaines supplémentaires lors de la période 2 non comparative, avec un schéma d'administration individualisé) suggèrent un maintien de l'efficacité de du faricimab sur la variation de la MAVC par rapport à l'inclusion. Cependant, il aurait été souhaitable de comparer le faricimab à l'aflibercept sur le long terme afin d'évaluer si la non-infériorité du faricimab à l'aflibercept était maintenue avec éventuellement une réduction du nombre d'injections lors de la

²⁶ Philip Hykin et al. Clinical Effectiveness of Intravitreal Therapy With Ranibizumab vs Aflibercept vs Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. JAMA Ophthalmol. 2019;137:1256–1264.

²⁷ La supériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les deux traitements est supérieure à zéro.

²⁸ EMA. Guideline sur le choix de la marge de non-infériorité [Internet]. 2005. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin_en.pdf

phase de traitement individualisée pour compenser la perte d'efficacité consentie dans l'analyse de non-infériorité, voire si une supériorité pouvait être démontrée.

Le profil de tolérance comporte principalement des effets indésirables oculaires tels qu'une hémorragie conjonctivale, un décollement du vitré, une augmentation de la PIO, une douleur oculaire, une déchirure de l'épithélium pigmentaire, et des corps flottants vitréens. D'autres événements indésirables de type endophtalmie infectieuse, inflammation intraoculaire, vascularite rétinienne ou vascularite rétinienne occlusive peuvent survenir chez les patients traités par VABYSMO (faricimab) et requièrent une surveillance dans la cadre du plan de gestion des risques (PGR). Des EI liés à la classe pharmacothérapeutique tels que les événements artériels thromboemboliques et les événements hémorragiques du Système Nerveux Central sont identifiés comme des risques importants potentiels et sont suivis dans le cadre de PGR.

Dans les études versus l'aflibercept, le profil de tolérance a été similaire à celui observé avec l'aflibercept jusqu'à la semaine 24. On ne dispose pas de données comparatives à plus long terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en matière de transposabilité, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VABYSMO (faricimab) sur la morbidité ou la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

VABYSMO (faricimab) est un traitement de première intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) chez les patients adultes.

Le choix entre les anti-VEGF et OZURDEX (dexaméthasone) dans le traitement de première intention reste à l'appréciation de l'ophtalmologue. Le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections mensuelles dans le cas des anti-VEGF, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX (dexaméthasone), seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écarter les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.

Il n'y a pas de donnée ayant évalué l'intérêt d'utiliser un deuxième anti-VEGF en cas d'échec d'un premier anti-VEGF.

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 les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- L'occlusion veineuse rétinienne est une affection oculaire atteignant la rétine et, en son centre, la macula responsable de la vision des détails. Elle entraîne un retard circulatoire, des infiltrations et un œdème de la macula responsable d'une baisse de l'acuité visuelle. Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétinienne : on en distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de première intention dans l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) chez les patients adultes.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré par rapport à l'aflibercept sur la morbidité sur un critère fonctionnel (acuité visuelle) après 24 semaines de traitement, en raison de la démonstration d'une non-infériorité par rapport à l'aflibercept, sans démonstration d'une supériorité,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou le parcours de soin ou de vie du patient,

VABYSMO (faricimab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VABYSMO 120 mg/mL (faricimab), solution injectable, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VABYSMO 120 mg/mL (faricimab), solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de VABYSMO (faricimab) par rapport à EYLEA (aflibercept) sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée, après 24 semaines de traitement, selon un schéma de traitement fixe d'une injection toutes les quatre semaines, dans deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, multicentriques, l'une chez des adultes ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) et l'autre chez des adultes ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou une occlusion veineuse hémirétinienne (OVCR/OVHR),
- du profil de tolérance à court terme (24 semaines) du faricimab similaire à celui de l'aflibercept et similaire à celui observé dans les autres indications, marqué notamment par des événements indésirables oculaires et des événements indésirables liés à la classe pharmacothérapeutique (tels que des inflammations intraoculaires, une vascularite rétinienne ou une vascularite rétinienne occlusive et des événements thromboemboliques, suivis dans le cadre du plan de gestion des risques),

mais :

- de l'absence de démonstration de la supériorité de VABYSMO (faricimab) par rapport à EYLEA (aflibercept) sur la variation de l'acuité visuelle à la semaine 24,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance comparatives à plus long terme permettant de démontrer un avantage de VABYSMO (faricimab) par rapport à EYLEA (aflibercept), notamment sur la réduction du nombre d'injections, au cours de la phase de traitement individualisé,

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

5.5 Population cible

La population cible de VABYSMO (faricimab) correspond aux patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) chez les patients adultes.

D'après les données de la « Beaver Dam Eye Study »^{29,30}, l'incidence annuelle de l'OBVR est estimée à 0,12 % et celle de l'OVCR est estimée à 0,03 % dans une population âgée de 43 ans à 84 ans.

En rapportant ces chiffres à la population françaises de 43 ans et plus³¹, on estime à 40 597 le nombre de patients atteints d'OBVR chaque année et à 10 149 le nombre de patients atteints d'OVCR chaque année, en France.

Dans cette étude, l'incidence des œdèmes maculaires secondaires à une OBVR est estimée à 28 % celle des œdèmes maculaires secondaire à une OVCR est estimée à 39 %.

²⁹ Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion: The Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 2008;126(4):513-8.

³⁰ Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000 ; 98:133-43.

³¹ INSEE, pyramide des âges de l'année 2023, [données disponibles au 1er janvier 2024. Effectif cumulé des adultes français âgés de 43 ans et plus correspondant à 33 830 858 personnes].

Sur la base de ces données, on estime ainsi à environ 11 367 le nombre annuel de patients qui développent un œdème maculaire secondaire à une OBVR et à environ 3 958 le nombre annuel de patients qui développent un œdème maculaire secondaire à une OVCR, en France.

Cependant, ces données ne permettent pas d'estimer le nombre de patients pour lesquels un traitement par VABYSMO sera justifié (possibilité de régression spontanée de l'œdème maculaire ou d'évolution vers une forme ischémique ne pouvant être traitée, critère d'acuité visuelle à prendre en compte).

La population cible de VABYSMO (faricimab) est estimée à environ 11 370 patients par an dans l'OBVR et à environ 3 960 patients par an dans l'OVCR, soit un total de 15 330 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Demande particulière inhérente à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à l'extension d'indication.

6. Annexe

Annexe 1 : critères de détermination des intervalles de traitement personnalisés

Intervalle de traitement prolongé de 4 semaines :

- Si la valeur de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) augmente ou diminue de $\leq 10\%$ sans une diminution associée de la MAVC ≥ 10 lettres.

Intervalle de traitement maintenu à l'identique si un des critères est rempli :

- Si la valeur de l'ECR diminue de $> 10\%$.
- Si la valeur de l'ECR diminue de $\leq 10\%$ avec une diminution associée de la MAVC ≥ 10 lettres
- Si la valeur de l'ECR augmente entre $> 10\%$ et $\leq 20\%$ sans une diminution associée de BCVA ≥ 5 lettres.

Intervalle de traitement réduit de 4 semaines si un des critères est rempli :

- Si la valeur de l'ECR augmente entre $> 10\%$ et $\leq 20\%$ avec une diminution associée de la MAVC ≥ 5 à < 10 lettres.
- Si la valeur de l'ECR augmente de $> 20\%$ sans une diminution associée de la MAVC ≥ 10 lettres
- Si la valeur de l'ECR augmente de $\leq 10\%$ avec une diminution associée de la MAVC ≥ 10 lettres

Intervalle de traitement réduit à 4 semaines :

- Si la valeur de l'ECR augmente de $> 10\%$ avec une diminution associée de la MAVC ≥ 10 lettres.