



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 7 JUILLET 2021

***dexaméthasone***  
**OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur**

**Réévaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte lorsque l'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophaques,
- ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de ses facteurs de risque (équilibre glycémique, tensionnel, lipidique et arrêt du tabac) sont un préalable à toute autre prise en charge pour traiter la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD). Le contrôle de la glycémie ainsi que celui de la tension artérielle, dans les limites requises par les sociétés savantes peuvent permettre de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de l'OMD.

Parmi les autres types de prise en charge disponibles, la photocoagulation au laser focal, traitement de référence, est réservé aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa, et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Le traitement médicamenteux comporte les anti-VEGF en injections intravitréennes (ranibizumab et aflibercept) et les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone) et ILUVIEN, (acétonide de fluocinolone)].

Les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] en injections intravitréennes sont des traitements de 1<sup>ère</sup> intention lorsque la baisse visuelle est associée une forme diffuse d'OMD ou en cas de fuites proches du centre de la macula.

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<sup>ère</sup> intention, et d'autre part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

Pour les anti-VEGF, comme pour OZURDEX (dexaméthasone), la Commission recommande que ces traitements soient utilisés lorsque l'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone) chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité, du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires et des capacités du patient à observer le traitement.

Dans les OMD chroniques, l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN) est une option thérapeutique, en cas d'échec aux autres traitements, notamment aux anti-VEGF, à OZURDEX (dexaméthasone) et au laser, si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréomaculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes

### **Place d'OZURDEX (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique**

OZURDEX (dexaméthasone) a une place dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les situations suivantes :

- **en première intention** chez les patients pseudophaques ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas,
- **en deuxième intention** chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, d'un antécédent de vitrectomie, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

Motif de l'examen	<p>Réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence</p> <p>Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande du laboratoire</p> <p>Résultats finaux de l'étude post-inscription LOUVRE 3</p>
Indication concernée	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.
SMR	<p>Le SMR reste <b>MODERE</b> dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique 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, chez les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pseudophaques,</li> <li>- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde,</li> <li>- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</li> </ul> <p>Il reste <b>INSUFFISANT</b> dans les autres cas.</p>
ASMR	<p><u>Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique 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, chez les patients :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pseudophaques,</li> <li>- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.</li> <li>- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</li> </ul> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la faible amélioration de l'acuité visuelle, inférieure au seuil de pertinence clinique, observée avec OZURDEX (dexaméthasone) dans les études cliniques MEAD 010 et 011 randomisées en simple aveugle versus placebo et dans l'étude observationnelle LOUVRE 3 qui a été arrêtée prématurément ;</li> <li>- des risques d'effets indésirables spécifiques associés à l'administration d'un corticoïde intraoculaire et observés avec OZURDEX (dexaméthasone) tels qu'une augmentation de la pression intra-oculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale ;</li> <li>- de l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (dexaméthasone) à celles des anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) à moyen et long terme ;</li> <li>- de l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie par rapport aux anti-VEGF ;</li> </ul> <p>La Commission estime qu'OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la stratégie thérapeutique, comportant notamment les anti-VEGF LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), 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.</p> <p><u>Dans les autres situations</u> : sans objet</p>
ISP	OZURDEX (dexaméthasone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><b><u>Place d'OZURDEX (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique</u></b></p> <p>OZURDEX (dexaméthasone) a une place dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>en première intention</b> chez les patients pseudophaques ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas,</li> <li>- <b>en deuxième intention</b> chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.</li> </ul>

	Le choix entre les anti-VEGF (ranibizumab LUCENTIS et aflibercept EYLEA) et OZURDEX (dexaméthasone) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité (antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie), du stade de la rétinopathie diabétique, d'un antécédent de vitrectomie, des antécédents cardiocérébo-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.
<b>Population cible</b>	Entre <b>16 700 et 22 200 patients</b>
<b>Recommandations</b>	La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la réévaluation de la spécialité OZURDEX 700 µg (dexaméthasone), implant intravitréen, à la demande de la Commission de la Transparence, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, dans le **traitement des patients adultes ayant 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.**

A l'occasion de cette réévaluation, et en s'appuyant sur les dernières recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) (2016), le laboratoire demande une réévaluation de la place d'OZURDEX (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD.

OZURDEX (dexaméthasone) est un implant en polymère intravitréen biodégradable, sans conservateur, qui libère la dexaméthasone au niveau du segment postérieur de l'œil jusqu'à 6 mois. Il agit, comme tous les corticoïdes, en réduisant l'œdème maculaire, par diminution de l'expression des facteurs de l'inflammation et de la perméabilité vasculaire avec un effet à long terme.

Dans son avis du 29 avril 2015<sup>1</sup>, la Commission de la Transparence avait considéré que :

- OZURDEX (dexaméthasone) avait un **service médical rendu (SMR) modéré, sans impact attendu en termes d'intérêt de santé publique (ISP) dans un périmètre d'indication limité** au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients pseudophaques, ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde, ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas et que le **SMR était insuffisant dans les autres cas.**
- OZURDEX (dexaméthasone) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte :
  - o par rapport à LUCENTIS chez les patients pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique,
  - o par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde,
  - o par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
- OZURDEX (dexaméthasone) était **un traitement de deuxième intention** de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte, lorsque l'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients pseudophaques ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde, ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Dans cet avis<sup>1</sup>, la Commission avait également demandé au laboratoire, de fournir des données complémentaires sur l'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone) en pratique réelle, dans un délai de 2 ans, portant sur :

- les conditions de mises sous traitement (caractéristiques des patients, contrôle du taux d'HB1Ac, contrôle de la pression artérielle, traitements antérieurs, échec aux traitements antérieurs) ;
- les conditions d'utilisation de la spécialité (fréquence des injections, visites de suivi, critères de retraitement et d'arrêt de traitement) ;

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 29 avril 2015 pour OZURDEX.

- l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme dans la population globale des patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) et en fonction des sous-groupes définis par l'AMM (patients pseudophaques, patients en échec d'un traitement non-corticoïde, patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas).

Afin de répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle LOUVRE 3.

La réévaluation d'OZURDEX (dexaméthasone) dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique chez l'adulte s'appuie, notamment, sur les résultats finaux à 24 mois de l'étude LOUVRE 3.

Il est à noter que dans un courrier du 8 octobre 2018, le laboratoire informait la HAS du rappel de lots d'OZURDEX (dexaméthasone) à la suite d'un défaut qualité<sup>2</sup> découvert lors d'une inspection de routine. L'une des conséquences de ce défaut qualité a été l'arrêt prématuré par le laboratoire, en concertation avec les Comités scientifiques, des recrutements de patients dans l'étude post-inscription LOUVRE 3, d'un gel des bases et d'une analyse des données collectées avant la date du rappel de lots.

## 02 INDICATIONS

---

« OZURDEX est indiqué dans le 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,**
- un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR),
- une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse. »

## 03 POSOLOGIE

---

« OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

### Posologie

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP).

### OMD

Une nouvelle administration peut être envisagée chez les patients traités par OZURDEX qui ont présenté une réponse initiale au traitement et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier une nouvelle fois de ce traitement, sans être exposés à un risque significatif.

Une nouvelle administration peut être réalisée après environ six mois si le patient présente une baisse d'acuité visuelle et/ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne, secondaire à la récurrence ou à l'aggravation de l'œdème maculaire diabétique.

À ce jour, il n'y a aucune donnée concernant l'efficacité ou la tolérance suite à l'administration de doses répétées au-delà de 7 implants d'OZURDEX.

### Groupes de patients particuliers

---

<sup>2</sup> Il s'agit de la détection de particules de silicone sur certains implants.

### *Patients âgés (65 ans et plus)*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

### *Insuffisance rénale*

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

### *Insuffisance hépatique*

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'OZURDEX dans la population pédiatrique présentant

- un œdème maculaire diabétique
- un œdème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne »

## **04 BESOIN MEDICAL**

---

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

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimée à 5,2 % en 2019, soit plus de 3,5 millions de personnes traitées pour un diabète<sup>3</sup>.

La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %<sup>4</sup>. L'OMD engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Il représente la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans<sup>4</sup>.

L'OMD est défini par un épaissement 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.

Son diagnostic repose sur un examen clinique : mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée pour évaluer le retentissement fonctionnel et la constatation de cet épaissement rétinien en biomicroscopie et la tomographie par cohérence optique (OCT)<sup>4</sup>. 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)<sup>4</sup>.

Les principaux facteurs de risque de l'œdème maculaire diabétique sont la durée du diabète, le mauvais contrôle du diabète et de la tension artérielle. Par conséquent, le maintien de l'équilibre glycémique<sup>5</sup> et tensionnel<sup>6</sup> sont les objectifs initiaux de la prise en charge.

La photocoagulation au laser focal, traitement de référence, s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa, et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrismes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale<sup>4</sup>.

Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

---

<sup>3</sup> Santé publique France. Prévalence et incidence du diabète. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete> [consulté le 19 mars 2020]

<sup>4</sup> Creuset-Garcher C, Massin P, Glacet-Bernard A, Weber M et al. Rapport SFO 2016. Œdème maculaire diabétique. Disponible sur : [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file\\_100021.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html)

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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

Dans le cas d'un œdème maculaire, atteignant la région centrale, associé à une baisse d'acuité visuelle significative ( $\leq 5/10$ ), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et une prise en charge du diabète optimisée, le traitement fait appel aux anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) en injections intravitréennes.

Chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD, l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) peut être utilisé lorsque la baisse d'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée chez les patients pseudophaques ou chez les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas ou chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Dans les OMD chroniques, en cas d'échec de ces traitements, un implant d'acétate de fluocinolone (ILUVIEN) est indiqué si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréo-maculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes<sup>4</sup>.

**Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, le besoin médical est partiellement couvert par la photocoagulation au laser, les anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab) et par les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone) et, en dernier recours, ILUVIEN (fluocinolone)]. Ces médicaments sont utilisés dans des populations particulières et comportent des risques de tolérance. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, chez ces patients.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'indication de l'AMM. Par conséquent, les CCP d'OZURDEX (dexaméthasone) sont les médicaments, ou toute autre thérapeutique, pouvant être utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez les patients pseudophaques ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

### 05.1 Médicaments

Les CPP d'OZURDEX sont présentés dans les tableaux ci-après en fonction des sous-groupes de patients définis par l'AMM : patients pseudophaques (Tableau 1) et patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas (Tableau 2).

#### 5.1.1 Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez des patients pseudophaques

Tableau 1 : CCP chez les patients pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Anti VEGF en injection intravitréenne</b>					
<b>LUCENTIS</b> (ranibizumab en injections intravitréennes)  <i>Novartis Pharma</i>	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.	SMR : 19/09/2018 (renouvellement de l'inscription)	<b>Important</b> 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.	<b>ASMR IV</b> dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui
		ASMR : 22/06/2011 (extension d'indication)			
		En cours de réévaluation			

<b>EYLEA</b> (afibercept)  Bayer Santé	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.	18/03/2015 (extension d'indication)	<b>Important</b> 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.  <b>Insuffisant</b> dans les autres cas. <b>Pas d'ISP</b>	Comme LUCENTIS, EYLEA apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un 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 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui
		En cours de réévaluation			

### 5.1.2 Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas

Tableau 2 : CCP chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD, insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Corticoïde en implant intravitréen</b>					
<b>ILUVIEN</b> (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen)  Horus Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante	26/06/2013 (inscription)	<b>Modéré</b> dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chronique chez des patients adultes lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab) et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.  <b>Pas d'ISP</b>	ILUVIEN apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) dans la stratégie thérapeutique de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chronique chez des patients adultes lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab).	Oui

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Autres traitements non médicamenteux :

- photocoagulation par laser
- vitrectomie : cette thérapeutique ne peut être retenue dans la mesure où elle est utilisée dans des formes très rares d'OMD associée à une traction vitro-rétinienne.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OZURDEX (dexaméthasone) sont :

- dans l'indication de l'AMM : l'ensemble des médicaments et thérapeutiques cités ci-dessus.
- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission et limité aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD lorsque la prise en charge du diabète a été optimisée :
  - en première intention chez des patients pseudophaques : la photocoagulation au laser, LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept) sont des comparateurs cliniquement pertinents.
  - en première intention chez des patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas : ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) est un comparateur cliniquement pertinent, uniquement en cas d'œdème maculaire chronique.
  - en deuxième intention chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde : ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) est un comparateur cliniquement pertinent, uniquement en cas d'œdème maculaire chronique.
- dans le périmètre non retenu pour le remboursement : photocoagulation au laser dans les formes focales.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	En Ecosse : la population de remboursement est celle de l'AMM pour l'OMD. En Angleterre / Pays de Galles : la recommandation du NICE est de limiter aux patients pseudophaques et chez les patients insuffisamment répondeurs aux anti-VEGF ou chez qui les anti-VEGF ne conviennent pas.
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	Patients : - atteints de diabète I ou II suffisamment contrôlés en termes de taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c < 8 %), de tension artérielle et de constantes lipidiques sanguines, - œdème maculaire centrale de la rétine, - MAVC <sup>7</sup> < 73 lettres (≤ 20/40 ou ≤ 0,5) et une ECR <sup>8</sup> ≥ 300 μm) - pseudophaques - considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde (œdème intrarétinal persistant ou aucune diminution de la CRT après 3 mois de traitement), ou un traitement non-corticoïde ne convient pas
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité OZURDEX (dexaméthasone) dispose d'une AMM aux Etats-Unis chez l'adulte dans le traitement de l'OMD plus large qu'en Europe : « OZURDEX (dexaméthasone) est un corticoïde indiqué dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique ».

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Rappel des précédentes évaluations dans l'œdème maculaire diabétique :

Date de l'avis	29 avril 2015 (extension d'indication)
Indication	Traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un 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.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>► L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.</li> <li>► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif.</li> <li>► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.</li> <li>► OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité</li> </ul>

<sup>7</sup> MAVC : Meilleure acuité visuelle corrigée

<sup>8</sup> ECR : Epaisseur centrale de la rétine

visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisé, dans les cas suivants :

- patients pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,
  - patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde,
  - patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.
- Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients pseudophaques.

► Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique est une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés<sup>9,10</sup>. L'OMD est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire<sup>11</sup>. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le poids de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle, à l'incapacité qu'il entraîne et à la dégradation de la qualité de vie qu'il engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le poids sur la santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, aucun impact n'est attendu de la spécialité OZURDEX par rapport à la stratégie actuelle en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients traités.

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des nombreux biais méthodologiques des études et l'absence de concordance entre les résultats des deux études versus injections simulées ;
- des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès 4<sup>ème</sup> mois après l'injection) ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé.
- des effets indésirables fréquents (cataracte, hypertension oculaire, hémorragie conjonctivale)

Un impact supplémentaire d'OZURDEX sur l'organisation des soins pourrait être attendu par rapport à LUCENTIS en termes de réduction du nombre d'injections et de visites de suivi, toutefois, l'augmentation de la pression intraoculaire observée fréquemment sous OZURDEX nécessite une surveillance régulière.

En conséquence, aucun impact sur la santé publique n'est attendu pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte est MODERE**

<sup>9</sup> Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

<sup>10</sup> Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

<sup>11</sup> Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 : 431-8.

	<p><b>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 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pseudophaques,</b></li> <li>- <b>ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.</b></li> <li>- <b>ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</b></li> </ul> <p><b>Il est INSUFFISANT dans les autres cas.</b></p>
<b>ASMR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte <b>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> par rapport à LUCENTIS chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD.</li> <li>- OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte <b>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD en cas de réponse insuffisante à un traitement non-corticoïde.</li> <li>- OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte <b>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</li> </ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>OZURDEX (dexaméthasone) est un traitement de <b>seconde intention</b> dans la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,</li> <li>- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.</li> <li>- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</li> </ul>
<b>Etudes demandées</b>	<p>La CT demande au laboratoire de fournir des données complémentaires sur l'utilisation d'OZURDEX en pratique réelle dans un délai de 2 ans portant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les conditions de mises sous traitement (caractéristiques des patients, contrôle du taux d'HB1Ac, contrôle de la pression artérielle, traitements antérieurs, échec aux traitements antérieurs) ;</li> <li>- les conditions d'utilisation de la spécialité (fréquence des injections, visites de suivi, critères de retraitement et d'arrêt de traitement) ;</li> <li>- l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme dans la population globale des patients traités par OZURDEX et en fonction des sous-groupes définis par l'AMM (patients pseudophaques, patients en échec d'un traitement non-corticoïde, patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas).</li> </ul>

<b>Date de l'avis</b>	6 avril 2016 (renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	<p>OZURDEX (dexaméthasone) est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).</li> <li>- le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.</li> <li>- <b>le 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. »</b></li> </ul>
<b>SMR</b>	<p>La Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX (dexaméthasone) 700 µg, implant intravitréen avec applicateurs reste <b>MODERE</b> dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pseudophaques en cas d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.</li> <li>- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</li> </ul> <p>Il reste <b>INSUFFISANT</b> dans les autres cas.</p>
<b>ISP</b>	Absence d'ISP
<b>ASMR</b>	Sans objet
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>OZURDEX (dexaméthasone) est un traitement de <b>seconde intention</b> dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisé, dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,</li> <li>- patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde,</li> <li>- patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</li> </ul>
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité OZURDEX (dexaméthasone) en 2015 avait principalement reposé sur les données suivantes :

- deux études pivot de phase III (**MEAD 010 et 011**) de protocoles identiques *versus* placebo (injections simulées), randomisées, en simple aveugle (évaluateur masqué), d'une durée de 3 ans dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (dexaméthasone) 350 µg (hors AMM) ou 700 µg pour le traitement de l'OMD en comparaison à des injections simulées. Les principaux résultats de ces études sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. *Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission* »).
- une étude de phase II ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité d'OZURDEX (dexaméthasone) par rapport à LUCENTIS (ranibizumab) chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle (étude 024). Cette étude était en cours de publication et pour des raisons de confidentialité, cette étude n'a pas été détaillée dans l'avis du 29 avril 2015 à la demande du laboratoire, toutefois, la Commission de la transparence a tenu compte des résultats de cette étude dans ses conclusions. Les principaux résultats de cette étude sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. *Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission* »). Cette étude a été publiée en 2017 (**Callanan et al., 2017<sup>12</sup>**).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire sont :

- Etudes cliniques d'efficacité :

Le laboratoire a fourni 3 publications correspondant à des analyses complémentaires<sup>13,14,15</sup> des deux études cliniques MEAD, dont les résultats ont été évalués par la Commission dans son avis du 29 avril 2015<sup>1</sup>, par conséquent, ces publications ne seront pas détaillées dans l'avis.

- Données d'utilisation :

Le laboratoire a fourni :

- les résultats finaux de l'**étude observationnelle post-inscription française LOUVRE 3**.
- des données d'utilisation issues des **résultats de l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM)** menée par IQVIA en 2019.

Par ailleurs le laboratoire a fourni des études observationnelles issues de la littérature :

- une étude rétrospective, multicentrique (Rosenblatt et al<sup>16</sup>, 2020), issue du registre européen sur l'OMD (25 sites dans 8 pays dont 5 centres en France) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (dexaméthasone) en conditions réelles d'utilisation dans l'OMD ;
- une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique (10 centres dont un centre en France) (Igllicki et al<sup>17</sup>, 2019), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance, en vie réelle, des injections répétées d'OZURDEX (dexaméthasone) sur 24 mois chez des patients atteints d'OMD naïfs de traitement par rapport à ceux non-répondeurs aux anti-VEGF ;

<sup>12</sup> Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255:463-473

<sup>13</sup> Maturi RK, Pollack A, Uy HS, et al. Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year MEAD study. *Retina.* 2016;36:1143-1152.

<sup>14</sup> Danis RP, Sadda S, Li XY et al. Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: a pooled analysis of 3-year phase III trials. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(6):796-801.

<sup>15</sup> Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:150

<sup>16</sup> Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz J, et al. A Collaborative Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (OZURDEX) in Patients with Diabetic Macular Edema: The European DME Registry Study. *Ophthalmology.* 2020;127:377-393.

<sup>17</sup> Igllicki M, Busch C, Zur D, et al. DEXAMETHASONE IMPLANT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA IN NAIVE COMPARED WITH REFRACTORY EYES: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. The IRGREL-DEX Study. *Retina.* 2019;39:44-51

- une étude prospective, observationnelle américaine, (Singer et al<sup>18</sup>, 2018) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'intervalle de réinjection d'OZURDEX (dexaméthasone) dans des conditions réelles d'utilisation chez les patients adultes atteints d'OMD ;
- 3 publications non spécifiques à l'indication dans l'OMD<sup>19,20,21</sup>.

S'agissant d'études observationnelles réalisées dans plusieurs pays avec peu ou pas de sites localisés en France ou d'études réalisées dans plusieurs indications d'OZURDEX, ces études ne seront pas détaillées.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 29 avril 2015)

#### 8.1.1.1 Etudes MEAD 010 et MEAD 011 : OZURDEX (dexaméthasone) versus placebo

OZURDEX (dexaméthasone) a été comparé au placebo dans deux études de phase III (MEAD 010 et 011) de protocoles identiques, randomisées en simple aveugle (évaluateur masqué), d'une durée de 3 ans.

Le critère de jugement principal choisi par l'EMA était la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) du mois 1,5 à 3 ans (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite).

Les études 010 et 011 ont inclus, respectivement, 494 et 554 patients. Il convient de noter qu'un pourcentage important de patients a arrêté prématurément l'étude (respectivement dans les études 010 et 011 : 34,4 et 36,9 % dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone), 57,6 et 55,9 % dans le groupe injections simulées). La principale cause d'arrêt prématuré de l'étude dans le groupe injections simulées était due au manque d'efficacité (respectivement dans les études 010 et 011 : 22,4 et 25,3 % *versus* 5,5 % et 7,5 % dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone). Dans l'ensemble des groupes, le pourcentage d'arrêt de traitement pour effets indésirables a été comparable, de 10 % et 14 % dans les études 010 et 011 respectivement. Le calcul des effectifs de ces deux études n'a pas tenu compte d'un pourcentage prévisible d'arrêt prématuré de l'étude. Par ailleurs, aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été prévue au protocole.

Les caractéristiques des patients étaient globalement homogènes entre les groupes mais les patients du groupes OZURDEX (dexaméthasone) dans l'étude 011 avait un moins bon contrôle de leur diabète avec un pourcentage de patients ayant un taux d'HbA1c > 8 % de 36,2 % comparativement aux patients du groupe injections simulées (25,9 %).

A l'inclusion, la MAVC moyenne des yeux étudiés était de 56,3 lettres sur l'échelle ETDRS<sup>22</sup>.

Dans la population en intention de traiter (ITT), la variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans (approche aire sous la courbe, MAVC mesurée mensuellement) par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) que dans le groupe injections simulées seulement dans l'étude 010 : 4,1 lettres avec OZURDEX *versus* 1,9 lettres avec les injections simulées, soit une différence de 2,1 lettres ( $p = 0,016$ ). Toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente (< 5 lettres).

Dans les deux études, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres à 3 ans a été plus important avec OZURDEX (dexaméthasone) qu'avec les injections simulées :

<sup>18</sup> Singer MA, Dugel PU, Fine HF et al. Real-World Assessment of Dexamethasone Intravitreal Implant in DME: Findings of the Prospective, Multicenter REINFORCE Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:425-435.

<sup>19</sup> Rajesh B, Zarranz-Ventura J, Fung AT, et al. Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:39-46

<sup>20</sup> Zarranz-Ventura J et al. Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. *PLoS One*. 2019 Jan 4;14:e0209997

<sup>21</sup> Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): The SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina*. 2017;37:1352-1359

<sup>22</sup> Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

- Etude 010 : 22,1 % *versus* 13,3 % soit une différence de 8,8 % ( $p = 0,038$ )
- Etude 011 : 22,3 % *versus* 10,8 % soit une différence de 11,5 % ( $p = 0,003$ ).

Les résultats des deux études MEAD ont mis en évidence des effets de faible amplitude avec OZURDEX (dexaméthasone) par rapport aux injections simulées, n'atteignant pas toujours la significativité statistique dans l'étude 011, notamment pour le critère de jugement principal (variation moyenne de la MAVC mesurée à chaque visite par rapport à l'inclusion du mois 1,5 à 3 ans, approche aire sous la courbe), et atteignant le seuil de pertinence clinique pour ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients pseudophaques. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des biais liés notamment au pourcentage important d'arrêts prématurés de l'étude dont il n'a pas été tenu compte dans le calcul des effectifs et pour lequel aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été prévue au protocole de ces deux études et, dans l'étude 011, à un moins bon contrôle du diabète chez les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone).

De plus, la non prise en compte de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque  $\alpha$  pour les nombreuses analyses en sous-groupes ne permettent pas de conclure sur l'intérêt spécifique d'OZURDEX (dexaméthasone) dans ces sous-groupes, en particulier, chez les patients pseudophaques et chez les patients ayant reçu des traitements antérieurs (laser, anti-VEGF). On ne dispose pas de données spécifiques chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

La tolérance au cours des études MEAD a été conforme au profil de tolérance connu de la dexaméthasone en implant intravitréen avec une fréquence importante de cataracte (20,1 % avec l'implant intravitréen de dexaméthasone *versus* 6,0 % avec les injections simulées), d'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) (27,7 % *versus* 2,3 %) et d'hémorragie conjonctivale (16,4 % *versus* 9,7 %). Les événements oculaires graves liés à l'injection (détachement de rétine, glaucome, endophtalmie) ont concerné moins de 1 % des patients.

#### **8.1.1.2 Etude 024 : OZURDEX (dexaméthasone) versus ranibizumab**

Il s'agit d'une étude randomisée en simple aveugle (pour l'évaluateur) qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'OZURDEX (dexaméthasone) par rapport à LUCENTIS (ranibizumab) en termes de variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à l'inclusion chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la MAVC au cours des 12 mois (moyenne des variations de MAVC mesurées mensuellement par rapport à l'inclusion) par rapport à l'inclusion mesurée sur l'échelle ETDRS.

L'analyse de non-infériorité a été effectuée sur les populations en (ITT et en *Per Protocole* (PP)).

Un total de 363 patients a été inclus dont 181 dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et 182 dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab).

La population PP comportait 177 patients dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et 181 patients dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes.

Dans la population PP, la variation de la MAVC au cours des 12 mois par rapport à l'inclusion a été de +4,34 ( $\pm 7,34$ ) lettres dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et de +7,60 ( $\pm 6,74$ ) lettres dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab), soit une différence de -3,31 lettres avec un  $IC_{95\%} = [-4,74 ; -1,88]$ . La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$  de la différence entre les traitements étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini dans le protocole (-5 lettres), il pouvait être conclu à la non-infériorité d'OZURDEX (dexaméthasone) par rapport à LUCENTIS (ranibizumab).

La variation moyenne de la MAVC à 12 mois (critère de jugement secondaire) a été de +2,4 lettres dans le groupe OZURDEX et de +9,0 lettres dans le groupe LUCENTIS, soit une différence de - 6,6 lettres ( $p < 0,001$ ).

Le pourcentage de patients ayant un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres a été de 12,2 % dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et de 25,3 % dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab) soit une différence de -13,3 % ( $p = 0,001$ ).

Chez les patients pseudophaques, sous-groupe prévu au protocole comportant 116 patients dont 54 dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et 62 dans le groupe LUCENTIS (ranibizumab), la variation moyenne de la MAVC au cours des 12 mois par rapport à l'inclusion n'a pas été significativement différente entre les deux groupes.

Ces résultats ne sont pas démonstratifs dans la mesure où :

- il s'agissait d'une étude menée en simple aveugle (pour l'évaluateur) ;
- cette étude ne comportait pas de groupe placebo en tant que témoin de validation interne de l'étude, or ce bras supplémentaire, permettant de vérifier que le comparateur produit des effets similaires à ceux déjà observés, est d'autant plus important que les effets sont de faible amplitude avec les médicaments étudiés ;
- le seuil de non-infériorité choisi dans cette étude n'est pas approprié car une différence de 5 lettres correspond au seuil de pertinence clinique minimale en termes de variation moyenne de la MAVC habituellement retenu pour une analyse de supériorité et les effets observés sont de faible amplitudes (< 5 lettres pour OZURDEX).

## 08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 29 avril 2015<sup>1</sup>)

#### Analyse combinée des études pivot MEAD

Les événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement par OZURDEX (dexaméthasone) ou à la procédure d'injection les plus fréquemment rapportés ont été : cataracte (20,1 % *versus* 6 % avec les injections simulées), augmentation de la PIO (27,7 % *versus* 2,3 %), hémorragie conjonctivale (16,4 % *versus* 9,7 %), hypertension oculaire (5,8 % *versus* 1,1 %). L'augmentation de la PIO n'a pas dépassé 3,2 mm Hg à toutes les visites dans le groupe traité par OZURDEX (dexaméthasone).

L'incidence des EI oculaires graves liés au traitement a été de 4,6 % dans le groupe OZURDEX (dexaméthasone) et de 0,3 % dans le groupe injections simulées. Il s'agissait principalement de cataractes (10 patients *versus* 3) et d'hémorragie intravitréenne (10 patients *versus* 5).

Les événements oculaires graves liés à l'injection (détachement de rétine, glaucome, endophtalmie) ont concerné moins de 1 % des patients.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'OZURDEX (dexaméthasone) (version 8.4, 16 août 2017) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Augmentation de la PIO, glaucome, HTO Formation d'une cataracte associée à une réduction de l'AV Détachement et hémorragie du vitré Endophtalmie (infectieuse / non infectieuse) Déchirure rétinienne, détachement rétinien Fuite importante du vitré ou hypotonie Migration de l'implant Mauvais placement de l'implant Rétinite secondaire à la réactivation d'infections virales latentes ou d'autres infections ophtalmiques
<b>Risques importants potentiels</b>	Effets systémiques des glucocorticoïdes (infections, altération de la cicatrisation et hypertension)
<b>Informations manquantes</b>	Usage pédiatrique Grossesse et allaitement Prise concomitante d'anticoagulants Patients avec une ischémie rétinienne importante

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mars 2015 au 31 décembre 2019.

L'exposition totale à OZURDEX (dexaméthasone) est estimée à 604 080 patients-années dans le monde et 85 128 patients-années en France.

Au cours de la période considérée, un rappel de lots d'OZURDEX (dexaméthasone) a été effectué à la suite d'un défaut qualité (observation d'une particule de silicone dans certains implants).

Les complications possibles identifiées par le laboratoire et communiquées aux professionnels de santé par l'ANSM sont :

- obstruction de la vision par la particule ;
- inflammation intra-oculaire ;
- effets indésirables cornéens.

Le suivi des données de pharmacovigilance<sup>23</sup> n'ont pas permis d'identifier un signal de sécurité associé à ce défaut.

Le rapport bénéfice/risque d'OZURDEX (dexaméthasone) dans ses indications reste favorable.

### 8.3.4 Données issues du RCP

Les modifications apportées au RCP depuis la dernière évaluation<sup>1</sup> sont :

- mise à jour des rubriques 4.2 et 6.6 sur le mode d'administration de l'injection intravitréenne d'OZURDEX (dexaméthasone) ;
- mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP afin d'ajouter une mise en garde sur les troubles visuels faisant suite au résultat de l'évaluation du PRAC de la procédure EMEA/H/C/PSUSA/00000985/201801 ;

<sup>23</sup> plus de 1,5 millions d'unités distribuées dans le monde

- mise à jour du Plan de Gestion du Risque (8.3) et du RCP en accord avec les CCDS (« Company Core Data Sheet ») 7 et 8.

## 08.4 Données d'utilisation

### 8.4.1 Etude post-inscription LOUVRE 3

En réponse à la demande de la Commission dans son avis du 29 avril 2015<sup>1</sup>, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude observationnelle LOUVRE 3 sur l'utilisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique.

L'inclusion des patients a commencé en octobre 2017 et le suivi des patients était prévu pour 24 mois.

A noter qu'en octobre 2018, un rappel de lots d'OZURDEX (dexaméthasone) a été fait à la suite d'un défaut qualité<sup>24</sup> découvert lors d'une inspection de routine. L'une des conséquences de ce défaut qualité a été l'arrêt par le laboratoire, en concertation avec les Comités scientifiques, des recrutements de patients dans l'étude post-inscription LOUVRE 3, d'un gel des bases et d'une analyse des données collectées avant la date du rappel de lot.

Cet arrêt prématuré de l'étude a fortement impacté les effectifs de l'étude post-inscription LOUVRE 3. En effet, le nombre de patients inclus et traités par OZURDEX (dexaméthasone) est près de 3 fois inférieur à l'objectif initial de 260 patients à inclure.

#### 8.4.1.1 Méthode

Titre de l'étude	<b>LOUVRE 3 : Etude observationnelle multicentrique et longitudinale de l'utilisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique.</b>
Objectif principal de l'étude	Déterminer le gain maximum de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à la valeur initiale, chez des patients atteints d'OMD et traités par OZURDEX (dexaméthasone), avec un suivi de 24 mois et en fonction des sous-groupes suivants (indications définies par l'AMM) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients pseudophaques,</li> <li>- ou patients en échec d'un traitement non-corticoïde,</li> <li>- ou patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</li> </ul>
Objectifs secondaires	Les principaux objectifs secondaires de l'étude étaient : <ul style="list-style-type: none"> <li>- décrire les caractéristiques des patients inclus ;</li> <li>- décrire les modalités de prise en charge et de mise sous traitement ;</li> <li>- déterminer le délai du gain maximum d'acuité visuelle dans la population totale des patients traités par OZURDEX (dexaméthasone), et en fonction des sous-groupes ;</li> <li>- analyser l'évolution de la MAVC au cours du suivi de 24 mois ;</li> <li>- déterminer le pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC d'au moins 10 lettres, puis d'au moins 15 lettres à l'issue de chaque visite.</li> <li>- analyser la tolérance.</li> </ul>
Type de l'étude	Etude observationnelle, prospective, multicentrique réalisée en France métropolitaine.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre octobre 2017 et octobre 2018 (arrêt prématuré). Suivi prévu pendant 24 mois (le dernier suivi a été réalisé à 12 mois).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ayant un OMD pris en charge par un médecin participant</li> <li>- Patient homme ou femme</li> <li>- âge ≥ 18 ans</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ne résidant pas en France métropolitaine</li> <li>- Patient participant à une autre étude.</li> </ul>
Schéma de l'étude	<b>Recrutement des médecins</b> Un total de 14 centres investigateurs tirés au sort et prenant en charge l'OMD (ophtalmologistes hospitaliers, ou pratiquant en cliniques privées ou en cabinets

<sup>24</sup> présence de particules de silicone dans certains implants

privés) a été sélectionné. Les centres devaient inclure de façon consécutive tous les patients atteints de diabète de type I ou II et ayant un OMD, traités ou non par OZURDEX (dexaméthasone), reçus en consultation au cours de la période d'inclusion, avec un maximum de 10 à 11 patients traités par médecin.

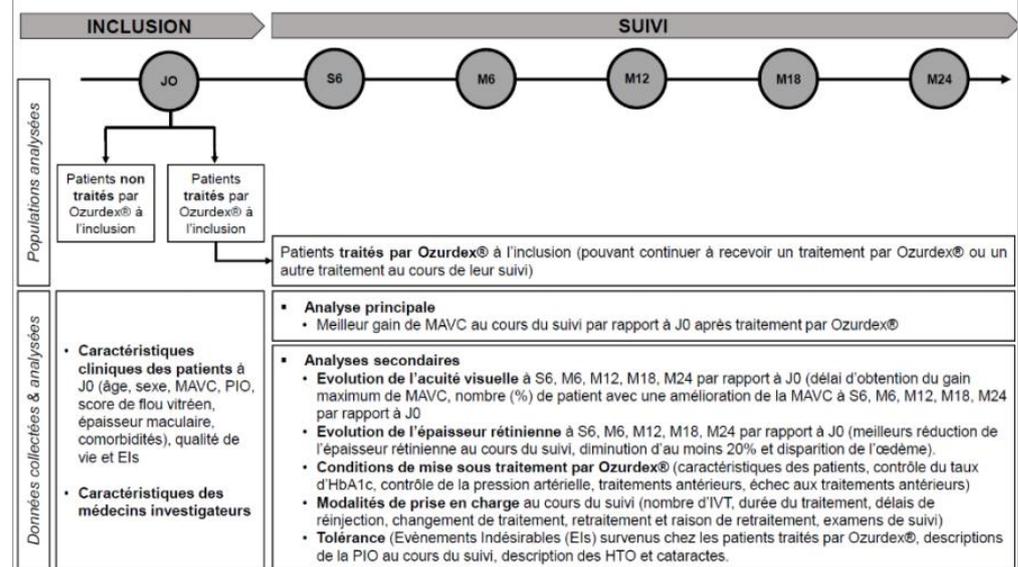
Les investigateurs ont été recrutés à partir d'une liste exhaustive de 150 médecins prescripteurs d'OZURDEX (dexaméthasone) et tirés au sort selon le statut public/privé (80 % publics / 20 % privés) et la taille du centre (fonction du nombre mensuel moyen d'OMD vus en consultation dans le centre).

**Traitement et visites de suivi**

Les décisions de traitements et le suivi étaient laissés à l'appréciation des médecins investigateurs conformément à la nature observationnelle de l'étude. Aucune molécule n'a été fournie dans le cadre de cette étude. Le recueil des données a été effectué à J0 puis S6, M6, M12, M18 et M24 correspondant au rythme habituel des visites en pratique clinique courante. Des visites de suivi pouvaient avoir lieu entre ces intervalles et ont été renseignées.

**Données collectées**

Tous les patients pris en charge pour un diabète de type I ou II et ayant un OMD, traités ou non par OZURDEX (dexaméthasone), ont été décrits à l'inclusion. Les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone), ont été décrits tout au long du suivi.



<b>Traitement étudié</b>	OZURDEX (dexaméthasone)
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Meilleure différence significative de MAVC par rapport à la valeur de base, selon l'échelle ETDRS à 4 mètres ou éventuellement l'échelle de Monoyer, au cours des 24 mois de suivi dans l'ensemble de la population et en fonction des sous-groupes.</b>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evolution de l'acuité visuelle au cours du suivi de 24 mois (délai d'obtention du gain maximum de la MAVC, évolution de la MAVC au cours du suivi de 24 mois) ;</li> <li>- Pourcentage des patients avec une amélioration de la MAVC d'au moins 10 ou 15 lettres par rapport à l'inclusion ;</li> <li>- Meilleure réduction de l'épaisseur rétinienne au cours du suivi et le pourcentage des patients ayant une diminution de l'épaisseur rétinienne de 20 % au cours du suivi ;</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Le calcul du nombre de patients nécessaires a été réalisé à partir des résultats de l'étude clinique de Phase III MEAD, étude pivot ayant permis l'obtention de l'AMM d'OZURDEX (dexaméthasone), dans le traitement de l'OMD.</p> <p>Les hypothèses de calcul sont basées sur la différence significative de la MAVC (échelle ETDRS) entre J0 et S6, qui est l'intervalle de temps où la plus grande différence de la MAVC a été observée dans l'étude MEAD.</p>

	<p>Pour l'étude LOUVRE 3, l'objectif principal était d'évaluer le meilleur gain de MAVC par rapport à la valeur de base, après un traitement par OZURDEX (dexaméthasone), avec une précision de 5 %.</p> <p>En considérant une précision d'une lettre et en estimant le nombre de patients non traités par OZURDEX (dexaméthasone) ou ayant des données inexploitable ou perdus de vue à S6 à environ 30 %, un total d'environ 260 patients devait être inclus pour avoir environ 199 dossiers exploitables dans les 6 premiers mois (délai attendu pour le gain maximum).</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><b>Analyses descriptives :</b></p> <p>Tous les patients pris en charge pour un OMD, traités ou non par OZURDEX (dexaméthasone), ont été décrits à l'inclusion (âge, sexe, activité professionnelle, type de diabète, ancienneté du diagnostic du diabète et de l'OMD, AV, PIO, comorbidités et antécédents, taux d'HbA1c, pression artérielle, traitements antérieurs, patients phaqes/pseudophaques). De plus, sur les critères disponibles, les sujets inclus ont été comparés aux sujets non-inclus (enregistrés au sein d'un registre de non-inclusion).</p> <p><b>Analyse principale :</b></p> <p>La population des patients inclus et traités par OZURDEX (dexaméthasone) à l'issue de la visite d'inclusion constitue la population d'analyse principale.</p> <p>L'analyse du critère du jugement principal a été faite sur les données de la MAVC disponibles, et ce sur 3 sous-groupes d'analyses définis par la HAS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients pseudophaques,</li> <li>- Les patients en échec d'un traitement non-corticoïde,</li> <li>- Les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</li> </ul> <p><b>Représentativité :</b></p> <p>A partir d'une base exhaustive de médecins prescrivant de l'OZURDEX dans le cadre d'OMD, le tirage au sort devait permettre une bonne représentativité des médecins. Néanmoins, les médecins tirés au sort pouvant refuser l'étude, il a été vérifié que les données disponibles des médecins participants étaient comparables à celles des médecins ayant refusé.</p> <p>La représentativité des patients a elle aussi été vérifiée en comparant les patients inclus aux patients non inclus.</p>

### 8.4.1.2 Résultats

#### ► Effectifs

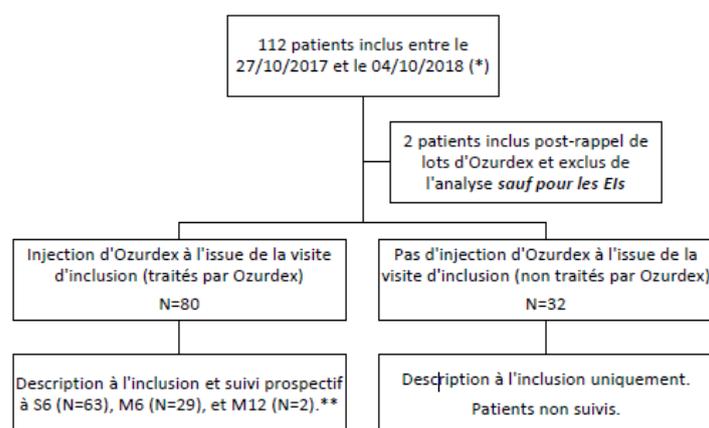
Un total de 123 patients a été inclus entre le 27/10/2017 et le 04/10/2018 au lieu des 260 patients prévus initialement. Parmi ces 123 patients, 112 patients inclus avant le 04/10/2018 (date de rappel de lot d'OZURDEX et donc de censure dans l'étude) ont pu être analysés.

Au sein des 14 centres actifs, 27 médecins ont participé aux inclusions, la majorité exerçant dans une structure publique (63 %).

Parmi ces 112 patients inclus, 80 ont bénéficié d'une injection d'OZURDEX (dexaméthasone) à l'issue de la visite d'inclusion et ont donc été suivis sur une période maximale de 12 mois. Il s'agit des patients de l'analyse principale (n = 80) (cf. Figure 1).

Parmi ces patients (n = 80), 63 patients ont effectué la visite à la semaine 6 de suivi, 29 patients ont réalisé la visite à 6 mois et seulement 2 patients ont effectué la visite à 12 mois (cf. Figure 1).

Aucun patient n'a été suivi au-delà de 12 mois. En effet, la totalité des patients inclus ont arrêté prématurément l'étude, dans 98,8 % des cas en raison de l'arrêt prématuré de l'étude.



(\*) Date de publication du rappel de lot d'Ozurdex® par l'ANSM  
 (\*\*) Visites de suivi réalisées avant le 04/10/2018. Aucun patient n'a atteint le suivi à M18.

Figure 1 : patients inclus dans l'étude LOUVRE 3

### ► Caractéristiques générales des patients

Les patients inclus étaient âgés de 67,3 ans en moyenne et majoritairement des hommes (60,7 %). L'ancienneté moyenne du diabète était de 18 ans et l'ancienneté moyenne de l'OMD était de 3,5 ans (cf. Tableau 3). Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de  $7,8 \pm 1,9$  %.

Les patients étaient pseudophaques dans 61,3 % des cas avec un déséquilibre entre les groupes traités (64,6 %) et non-traités (53,1 %) par OZURDEX (dexaméthasone).

L'acuité visuelle moyenne à l'inclusion était de 61,9 lettres pour l'ensemble de la population et similaire dans les groupes traités (61,4 lettres) et non-traités (63,3 lettres) par OZURDEX (dexaméthasone).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – Etude LOUVRE 3

	Ensemble de la population (n = 112)	Traités par OZURDEX (n = 80)	Non traités par OZURDEX (n = 32)
<b>Caractéristiques cliniques</b>			
Age, moyen $\pm$ ET, années	67,3 $\pm$ 9,2	67,2 $\pm$ 9,0	67,4 $\pm$ 9,6
Sexe, patients / homme, n (%)	68 (60,7)	48 (60,0)	20 (62,5)
<b>Caractéristiques de l'œil étudié</b>			
Œil pseudophaque <sup>1</sup> n (%)	68 (61,3 %)	51 (64,6 %)	17 (53,1 %)
<b>Caractéristiques de la maladie (rétinopathie diabétique)</b>			
Ancienneté moyenne $\pm$ ET du diagnostic d'OMD, en mois	42,4 $\pm$ 36,1	44,4 $\pm$ 34,4	37,1 $\pm$ 40,7
<b>Traitement antérieur de l'OMD, n (%)</b>			
Naïfs de tout traitement	14 (12,6)	11 (13,9)	3 (9,4)
Naïfs d'OZURDEX	21 (18,9)	8 (10,1)	13 (40,6)
Non-naïfs d'OZURDEX	76 (68,5)	60 (75,9)	16 (50)
<b>Caractéristiques de la maladie (diabète et hypertension artérielle)</b>			
Ancienneté moyenne $\pm$ ET du diagnostic de diabète, en années	18,2 $\pm$ 11,0	18,8 $\pm$ 11,3	16,7 $\pm$ 10,1
<b>Type de diabète, n (%)</b>			
Type 1 (Diabète Insulino-Dépendant ou DID)	22 (20,2)	13 (16,7)	9 (29,0)
Type 2 (Diabète Non-Insulino-Traité ou DNID)	48 (44,0)	34 (43,6)	14 (45,2)
Type 2 (Diabète Insulino-Traité ou DIT)	38 (34,9)	30 (38,5)	8 (25,8)
Type MODY	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0,0)
Taux d'HbA1c moyen $\pm$ ET	7,7 $\pm$ 1,7	7,8 $\pm$ 1,9	7,3 $\pm$ 1,1
Tension artérielle systolique en mmHg (TAS), moyenne $\pm$ ET	123,2 $\pm$ 42,8	125,6 $\pm$ 41,5	118,1 $\pm$ 46,5
Tension artérielle diastolique en mmHg (TAD), moyenne $\pm$ ET	68,5 $\pm$ 22,6	70,4 $\pm$ 20,4	63,9 $\pm$ 27,5
<b>Examens cliniques à l'inclusion</b>			

Acuité visuelle ETDRS, moyenne $\pm$ ET	61,9 $\pm$ 16,5	61,4 $\pm$ 16,5	63,3 $\pm$ 16,7
Épaisseur rétinienne centrale, moyenne (OCT) $\pm$ ET, $\mu$ m	425,2 $\pm$ 165,8	442,3 $\pm$ 181,8	382,8 $\pm$ 108,3
PIO, moyen $\pm$ ET, mmHg <sup>2</sup>	14,6 $\pm$ 3,7	14,4 $\pm$ 3,7	15,1 $\pm$ 3,8
<b>Comorbidités</b>			
Comorbidités ophtalmologiques <sup>3</sup> , n (%), patients	100 (90,1)	70 (88,6)	30 (93,8)
Cataracte opérée	73 (73,0)	54 (77,1)	19 (63,3)
Glaucome	11 (11,1)	7 (10,1)	4 (13,3)
Hypertonie	18 (18,2)	13 (18,8)	5 (16,7)
Détachement postérieur du vitré	19 (19,2)	12 (17,4)	7 (23,3)
Hémorragie intravitréenne (opérée ou non)	9 (9,1)	4 (5,7)	5 (16,6)
Autre	9 (36,0)	4 (26,7)	5 (50,0)
<b>Comorbidités générales<sup>4</sup>, n (%), patients</b>	<b>98 (88,3)</b>	<b>69 (87,3)</b>	<b>29 (90,6)</b>
Hypercholestérolémie	54 (57,4)	41 (63,1)	13 (44,8)
Hypertension artérielle	87 (90,6)	63 (94,0)	24 (82,8)
AVC	8 (8,6)	7 (10,9)	1 (3,4)
Infarctus du myocarde	9 (9,7)	5 (7,8)	4 (13,8)
Autre maladie cardiovasculaire	16 (51,6)	13 (59,1)	3 (33,3)
Autre pathologie générale	51 (87,9)	38 (92,7)	13 (76,5)

<sup>1</sup> Patient porteur d'un implant du cristallin, généralement après chirurgie de la cataracte.  
<sup>2</sup> Les valeurs normales de la tension intraoculaire sont < 21 mmHg  
<sup>3</sup> Au moins une comorbidité ophtalmique parmi : cataracte, glaucome, hypertonie, détachement postérieur du vitré, hémorragie intravitréenne, autre.  
<sup>4</sup> Au moins une comorbidité générale parmi : hypercholestérolémie, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde, autre maladie cardiovasculaire, autre pathologie générale.

## ► Modalités de prise en charge

Parmi les 112 patients inclus, 80 patients (71,4 %) ont été traités par OZURDEX (dexaméthasone) et 32 patients n'ont pas reçu OZURDEX (dexaméthasone), qu'il s'agisse de patients traités par un autre traitement qu'OZURDEX (dexaméthasone) ou de patients non-éligibles au traitement (acuité visuelle élevée, glaucome non contrôlé...).

### Conditions de mise sous traitement par OZURDEX (dexaméthasone)

L'œil étudié était pseudophaque à l'inclusion chez environ 64,6 % (n = 51/80) des patients inclus et traités par OZURDEX (dexaméthasone).

Parmi les patients inclus et devant recevoir un traitement par OZURDEX (dexaméthasone), seul 11 (13,9 %) patients étaient naïfs de tout traitement à l'inclusion, soit une utilisation d'OZURDEX en première intention. Dans la majorité des cas (76 %), le traitement antérieur était OZURDEX (dexaméthasone).

Pour les 80 patients traités à l'issue de la visite d'inclusion, la prescription d'OZURDEX(dexaméthasone) a été motivée, entre autres<sup>25</sup>, par :

- un échec aux traitements non-corticoïdes antérieurs (n = 30, 37 %) lié à un manque d'efficacité ;
- l'inadéquation d'un traitement non-corticoïde (n = 14, 17,5 %), essentiellement à cause d'un antécédent cardiovasculaire ou un suivi mensuel considéré impossible ;
- ou consécutivement à un antécédent de vitrectomie (n = 1,1 %).

Les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) ont reçu en moyenne 1,4 injection sur une durée moyenne de suivi de 8,3 mois :

- 55,7 % des patients (n = 44) n'ont pas reçu d'autre traitement au cours du suivi ;
- 40,5 % des patients (n = 32) ont reçu au moins une autre injection d'OZURDEX (dexaméthasone) (essentiellement en raison d'une augmentation de l'épaisseur rétinienne après amélioration ou détérioration de l'acuité visuelle). Pour ces patients, le délai moyen entre deux injections était d'environ 4,4 mois.
- 3,8 % des patients (n = 3) ont reçu un autre traitement qu'OZURDEX (dexaméthasone).

<sup>25</sup> La majorité de ces raisons étaient la poursuite d'un traitement par OZURDEX (dexaméthasone) débuté avant l'inclusion dans l'étude.

## ► Efficacité

### Critère de jugement principal

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de  $61,36 \pm 16,49$  lettres ( $n = 76/80$ ) chez les patients devant recevoir OZURDEX (dexaméthasone).

Chez ces patients, le meilleur gain moyen en termes de MAVC a été de  $3,6 \pm 8,0$  lettres par rapport à l'inclusion, observé sur une durée moyenne de suivi de 8,3 mois ( $n = 59/80$ ).

### Principaux critères de jugement secondaire

Le délai moyen pour atteindre le gain maximum de MAVC a été de 77,2 jours soit environ 2,5 mois (données disponibles chez 62/80 patients traités).

L'analyse des patients qui avaient une amélioration de la MAVC d'au moins 10 lettres, puis d'au moins 15 lettres à l'issue de chaque visite, a été réalisée chez un très faible nombre de patients (26 patients/80 à 6 mois de suivi et chez 2 patients à 12 mois de suivi). Compte tenu du faible effectif, les résultats de l'analyse à 6 mois sont donnés à titre indicatif :

- 4/26 patients ont eu une amélioration de la MAVC  $\geq 10$  lettres à 6 mois de suivi ;
- 2/26 patients ont eu une amélioration de la MAVC  $\geq 15$  lettres à 6 mois de suivi.

L'épaisseur rétinienne a diminué de  $146,4 \pm 158,9$   $\mu\text{m}$  en moyenne chez les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) ( $n = 61/80$ ).

### Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes ont été prévues dans cette étude, parmi lesquelles :

- patients pseudophaques / non pseudophaques
- patients en échec ou non au traitement non-corticoïde antérieur
- patient pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas
- diabète contrôlé ou non à l'inclusion en fonction du taux d'HbA1c.

Compte tenu des faibles effectifs de patients pour lesquels des données étaient disponibles dans ces différents sous-groupes et du caractère exploratoire de ces analyses, leurs résultats ne sont pas détaillés.

## ► Tolérance

Un total de 66 événements indésirables (EI) a été rapporté chez 30 patients. La majorité des EI rapportés étaient des EI ophtalmologiques (71,4 %).

Parmi les EI rapportés, 17 ont été considérés graves, survenus chez 9 patients.

Les EI ont été considérés comme liés à OZURDEX (dexaméthasone) dans 45,4 % des cas ( $n = 30$ ), principalement :

- hypertension oculaire (chez 7/30 patients) ;
- cataracte (chez 5/30 patients) ;
- hémorragie conjonctivale (chez 4/30 patients).

Parmi ces EI, 3 EI étaient graves (2 cataractes, 1 panophtalmie en segment antérieur).

Le traitement par OZURDEX (dexaméthasone) a été arrêté chez 5 patients (dont 1 arrêt notifié après le 04/10/2018, date d'arrêt de l'étude) en raison d'une cataracte ( $n = 3$ ), d'une panophtalmie en segment antérieur sur œil adelphe ( $n = 1$ ) et une hypertension oculaire ( $n = 1$ ).

### 8.4.2 Données d'utilisation issues de l'étude EPPM

Le laboratoire a fourni les résultats de l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) menée par IQVIA sur l'année 2019 chez 36 ophtalmologues. Ces résultats montrent que :

- les 36 ophtalmologues interrogés ont examiné 1 005 patients atteints d'un OMD, ont réalisé 1 611 injections (entre le 1<sup>er</sup> janvier et 31 décembre 2019) pour un total de 1094 yeux traités dans l'OMD ;
- 66 % des patients ont eu une seule injection d'OZURDEX (dexaméthasone) et 26 % ont eu deux injections ;

- la 1<sup>ère</sup> injection dans l'OMD intervenait en moyenne 10,7 mois après le diagnostic ; le temps moyen entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> injection était de 4,8 mois dans l'OMD ;
- les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) dans l'OMD étaient dans 55 % des cas des patients de sexe masculin et l'âge moyen était de 65 ans.

## 08.5 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale d'OZURDEX (dexaméthasone) dans « la 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 », la Commission, dans son avis du 29 avril 2015<sup>1</sup>, avait octroyé à OZURDEX (dexaméthasone) un SMR modéré et une ASMR V dans périmètre limité au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte, lorsque l'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients pseudophaques, ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde, ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. Par conséquent, le SMR était insuffisant dans les autres cas. La Commission avait considéré qu'OZURDEX (dexaméthasone) était un traitement de seconde intention dans l'indication remboursable.

De plus, elle avait conclu que la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique n'était pas assurée en raison :

- des nombreux biais méthodologiques des études et l'absence de concordance entre les résultats des deux études cliniques (MEAD 010 et 011) *versus* injections simulées ;
- des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès 4<sup>e</sup> mois après l'injection) ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé ;
- des effets indésirables fréquents (cataracte, hypertension oculaire, hémorragie conjonctivale).

En conséquence, les conclusions de la Commission avaient été complétées par une demande de données complémentaires sur le suivi en vie réelle des conditions d'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone), de son efficacité et sa tolérance à moyen et long terme, afin de procéder à une réévaluation dans un délai de 2 ans.

La présente réévaluation d'OZURDEX (dexaméthasone) repose essentiellement sur les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la Commission (étude LOUVRE 3), ainsi que sur les données actualisées de tolérance.

### ▮ Etude post-inscription LOUVRE 3

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude LOUVRE 3. Il s'agit d'une étude française, prospective, observationnelle, multicentrique, ayant étudié, l'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone) chez des adultes atteints d'OMD.

Le critère de jugement principal était le meilleur gain de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours du suivi par rapport à la valeur à l'inclusion, après un traitement par OZURDEX (dexaméthasone) et en fonction de différents sous-groupes, notamment les patients pseudophaques, les patients en échec d'un traitement non-corticoïde et les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

En octobre 2018, un rappel de lots d'OZURDEX (dexaméthasone), lié à un défaut qualité<sup>26</sup>, a conduit à l'arrêt de l'étude LOUVRE 3, au gel des bases et à une analyse des données collectées avant la date du rappel de lot. En conséquence, seuls 112 patients, sur les 260 patients prévus initialement, ont été inclus dans l'étude, dont 80 traités par OZURDEX (dexaméthasone).

Parmi les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone), 63/80 patients ont effectué la visite à la semaine 6, 29/80 patients ont été suivis à 6 mois et seulement 2/80 patients ont été suivis à 12 mois. Aucun patient n'a été suivi au-delà (à 18 mois et 24 mois).

<sup>26</sup> présence de particules de silicone dans certains implants

## Conditions de mise sous traitement par OZURDEX (dexaméthasone)

Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de  $7,8 \pm 1,9$  %.

L'œil étudié était pseudophaque à l'inclusion chez environ 64,6 % (n = 51/80) des patients inclus traités par OZURDEX (dexaméthasone).

Pour les 80 patients traités à l'issue de la visite d'inclusion, la prescription d'OZURDEX (dexaméthasone) a été motivée, par :

- la poursuite d'un traitement par OZURDEX (dexaméthasone) dans 76 % des cas (n = 60);
- un échec aux traitements non-corticoïdes antérieurs (n = 30, 37 %) lié à un manque d'efficacité ;
- l'inadéquation d'un traitement non-corticoïde (n = 14, 17,5 %), essentiellement à cause d'un antécédent cardiovasculaire ou un suivi mensuel considéré impossible ;
- ou consécutivement à un antécédent de vitrectomie (n = 1,1 %).

Les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone) ont reçu en moyenne 1,4 injection sur une durée moyenne de suivi de 8,3 mois, parmi lesquels :

- 55,7 % (n = 44) n'ont pas reçu d'autre traitement au cours du suivi ;
- 40,5 % (n = 32) ont reçu au moins une autre injection par OZURDEX (dexaméthasone) (essentiellement en raison d'une augmentation de l'épaisseur rétinienne après amélioration ou une détérioration de l'acuité visuelle). Pour ces patients, le délai moyen entre deux injections a été d'environ 4,4 mois.
- 3,8 % des patients (n = 3) ont reçu un autre traitement qu'OZURDEX (dexaméthasone).

## Critère de jugement principal

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de  $61,36 \pm 16,49$  lettres (n = 76/80). Chez les patients traités par OZURDEX (dexaméthasone), le meilleur gain moyen de la MAVC a été de  $3,6 \pm 8,0$  lettres par rapport à l'inclusion, observé sur une durée moyenne de suivi de 8,3 mois (n = 59/80).

## Critères de jugement secondaire

Le délai moyen pour atteindre le gain maximum de la MAVC a été d'environ 2,5 mois (données disponibles chez 62/80 patients traités).

L'analyse des patients qui ont eu une amélioration de la MAVC d'au moins 10 lettres, puis d'au moins 15 lettres à l'issue de chaque visite a été réalisée chez un très faible nombre de patients (26 patients/80 à 6 mois de suivi et chez 2 patients à 12 mois de suivi). Du fait de ces faibles effectifs, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats de cette analyse.

## Tolérance

La tolérance au cours de l'étude post-inscription LOUVRE 3 a été conforme au profil de tolérance connu d'OZURDEX (dexaméthasone).

Un total de 66 événements indésirables (EI) a été rapporté chez 30 patients. La majorité des EI rapportés étaient des EI ophtalmologiques (71,4 %). Parmi les EI rapportés, 17 EI ont été considérés graves, survenus chez 9 patients.

Les EI ont été considérés comme liés à OZURDEX (dexaméthasone) dans 45,4 % des cas (n = 30), parmi lesquels, 3 EI étaient graves (2 cataractes, 1 panophtalmie OZURDEX en segment antérieur).

Les principaux EI liés à OZURDEX (dexaméthasone) ont été :

- hypertonies oculaires (chez 7/30 patients) ;
- cataractes (chez 5/30 patients) ;
- hémorragies conjonctivales (chez 4/30 patients).

Le traitement par OZURDEX (dexaméthasone) a été arrêté chez 5 patients (dont 1 arrêt a été notifié après le 04/10/2018, date d'arrêt de l'étude) : 3 cas de cataracte, 1 cas de panophtalmie en segment antérieur sur œil adelphe et une hypertension oculaire.

## Données d'utilisation

Les données d'utilisation de l'enquête menée par IQVIA (Etude Permanente sur la Prescription Médicale) ont montré que les caractéristiques des patients traités et les conditions d'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone) sont similaires à celles de l'étude post-inscription LOUVRE 3. Il est à noter que le délai moyen entre deux injections d'OZURDEX (dexaméthasone) a été similaire dans

les deux analyses, de 4,8 mois dans l'enquête IQVIA et 4,4 mois dans l'étude observationnelle LOUVRE 3.

## Discussion

Les résultats de l'étude observationnelle LOUVRE 3 montrent que les critères de mise sous traitement d'OZURDEX, dexaméthasone en implant intravitréen, sont globalement conformes au périmètre de remboursement retenu en termes d'acuité visuelle et de contrôle du diabète. Les patients de l'étude étaient majoritairement pseudophaques (64,6 % des patients traités par dexaméthasone en IVT) ou ayant été traités par OZURDEX (dexaméthasone) en 2<sup>e</sup> intention (après échec des traitements non-corticoïdes (37 % des patients traités par dexaméthasone en IVT) ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convenait pas à cause d'un antécédent cardiovasculaire ou un suivi mensuel considéré impossible (17,5 % des patients traités par dexaméthasone en IVT), ce qui est conforme au périmètre de remboursement retenu.

Par ailleurs, le délai moyen pour atteindre le gain maximum de la MAVC a été de 2,5 mois dans l'étude observationnelle LOUVRE 3 comme dans l'étude de non-infériorité versus ranibizumab (étude 024), une diminution de l'efficacité a été observée à partir du 4<sup>e</sup> mois après l'injection d'OZURDEX (dexaméthasone). Ces résultats indiquent, par conséquent, que le pic d'effet d'efficacité est obtenu rapidement mais qu'il ne se maintient pas dans le temps, imposant des injections plus fréquentes que ce qui est recommandé par l'AMM (délai d'environ 6 mois entre 2 injections).

Le gain maximum de la MAVC dans l'étude LOUVRE 3 (3,6 lettres) a été similaire à la variation moyenne observée dans les études cliniques MEAD après 3 ans de traitement (4,1 lettres dans l'étude MEAD 010 et 2,9 lettres dans l'étude MEAD 011). Elle reste, par conséquent, inférieure au seuil de pertinence clinique de 5 lettres.

Il persiste des incertitudes en raison de l'arrêt prématuré de l'étude qui a fortement impacté l'effectif prévu initialement (63/80 patients ont effectué la visite à la semaine 6, 29/80 patients ont été suivis à 6 mois et seulement 2/80 patients ont été suivis à 12 mois. Aucun patient n'a été suivi au-delà (à 18 mois et 24 mois), notamment en ce qui concerne :

- l'efficacité sur des critères cliniquement pertinents tels que le gain d'au moins 10 lettres et d'au moins 15 lettres ;
- l'efficacité dans les sous-groupes de patients définis par l'AMM (patients pseudophaques, patients en échec des traitements non-corticoïdes et patients pour lesquels un traitement corticoïde ne convient pas) ;
- l'efficacité à moyen ou long terme (seuls 29 patients ont été suivis à 6 mois et 2 patients à 12 mois).

Par ailleurs, on peut regretter que cette étude ait inclus très peu de patients nouvellement traités par OZURDEX (dexaméthasone).

Au total, en raison de l'arrêt prématuré de l'étude la portée des nouvelles données disponibles issues de l'étude observationnelle est limitée.

En conséquence, OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez les patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

## 08.6 Programme d'études

Sans objet.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de ses facteurs de risque (équilibre glycémique, tensionnel, lipidique et arrêt du tabac) sont un préalable à toute autre thérapeutique pour traiter la baisse visuelle due à un œdème maculaire diabétique. Le contrôle de la glycémie ainsi que celui de la tension artérielle, dans les limites requises par les sociétés savantes, sont indispensables dans le but de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de l'OMD.

Parmi les autres types de prise en charge disponibles, la photocoagulation au laser focale, traitement de référence, s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situées à distance de la fovéa et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Le traitement médicamenteux comporte les anti-VEGF en injections intravitréennes [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone), et ILUVIEN (acétonide de fluocinolone)]. Les grands principes du traitement médicamenteux de l'OMD sont :

- traiter **précocement** pour ne pas laisser se chroniciser l'OMD (délai de 3 mois semble raisonnable) ;
- traiter **intensivement** : phase d'induction pour les anti-VEGF et réinjection dès le début de la récurrence pour l'implant intravitréen d'OZURDEX (dexaméthasone) ;
- traiter de façon **persistante** : maintenir une pression thérapeutique prolongée durant au moins les 2 premières années.

Les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] en injections intravitréennes sont des traitements de 1<sup>ère</sup> intention lorsque la baisse visuelle est associée une forme diffuse d'OMD ou en cas de fuites proches du centre de la macula.

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<sup>ère</sup> intention, ou aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

Pour les anti-VEGF, comme pour OZURDEX, la Commission recommande que ces traitements soient utilisés uniquement lorsque l'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Par ailleurs, elle a recommandé l'utilisation d'OZURDEX (dexaméthasone) en deuxième intention dans ce périmètre d'indication restreint (avis d'inscription du 29 avril 2015 et de renouvellement de l'inscription du 6 avril 2016).

Dans les OMD chroniques, l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN) est une option thérapeutique, en cas d'échec aux autres traitements, notamment aux anti-VEGF, à OZURDEX (dexaméthasone) et au laser, si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréomaculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes<sup>4</sup>.

Selon les recommandations de la société française d'ophtalmologie<sup>4</sup> (2016), OZURDEX (dexaméthasone) est indiqué dans l'OMD associé à une baisse visuelle :

- **en première intention** : chez les patients pseudophaques ou chez les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas ;
- **en deuxième intention**, chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Selon les recommandations de la Société européenne des spécialistes de la rétine (EURETINA) de 2017<sup>27</sup>, les corticoïdes sont préconisés en **deuxième intention**, notamment chez les non-répondeurs aux traitements par anti-VEGF (après 3 à 6 injections, selon les patients). Ils peuvent être préconisés en **première intention** chez les patients ayant un risque cardiovasculaire majeur (ces patients étaient majoritairement exclus des études cliniques des anti-VEGF).

Selon les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie (2016), Le choix entre les deux anti-VEGF disponibles, ranibizumab ou aflibercept, sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologues prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison des deux traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le choix entre anti-VEGF et corticoïdes pour traiter l'OMD fera intervenir non seulement des critères oculaires (caractère phaqué du patient, pseudophaque, aphaque, présence ou non d'un glaucome ou d'une hypertension oculaire, sévérité de la rétinopathie diabétique, acuité visuelle) mais aussi systémiques (antécédent récent de pathologie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire aiguë) et de terrain (âge, facilité de déplacement du patient, éloignement, possibilité de suivi régulier, etc.).

Chez les patients pseudophaques, la prescription des corticoïdes dans le traitement de l'OMD devra être faite après information des patients sur le risque élevé de cataracte. La pression intra-oculaire devra être surveillée régulièrement.

Un algorithme de consensus international de prise en charge de l'OMD a été publié dans l'« European Journal of Ophthalmology »<sup>28</sup> pour guider les ophtalmologistes dans leur choix de traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD. Le choix entre anti-VEGF (ranibizumab LUCENTIS et aflibercept EYLEA) et OZURDEX (dexaméthasone) dépend de nombreux critères :

- ophtalmologiques (antécédent de glaucome, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), biomarqueurs OCT d'inflammation (points hyper réfléchifs, exsudats secs, décollement séreux rétinien) et antécédent de vitrectomie.
- généraux (antécédent d'AVC ou d'infarctus)
- stade de la rétinopathie diabétique
- observance du patient a priori mauvaise ou visites mensuelles pendant le premier semestre impossible à honorer par le patient (à cause de difficulté de trajet, motivation, déni de la maladie, nombre de RDV trop important ...)

En cas d'inefficacité de traitement (amélioration de l'acuité visuelle inférieure à 5 lettres et/ou diminution de l'épaisseur maculaire centrale < 20% ; ou si récurrence jugée trop fréquente), un changement d'un traitement à un autre peut être réalisé.

#### **Place d'OZURDEX (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique :**

OZURDEX (dexaméthasone) a une place dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les situations suivantes :

- **en première intention** chez les patients pseudophaques ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas,
- **en deuxième intention** chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertension oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, d'un antécédent de vitrectomie, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

<sup>27</sup> Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas B, S, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A: Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica 2017;237:185-222.

<sup>28</sup> Kodjikian L, Bellocq D, Bandello et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. European Journal of Ophthalmology 2019

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 010.1 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.

► La spécialité OZURDEX (dexaméthasone), implant intravitréen est un médicament à visée curative de la baisse d'acuité visuelle due à un 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.

► Son rapport efficacité/effets indésirables reste faible.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

► OZURDEX (dexaméthasone) a une place dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les situations suivantes :

- **en première intention** chez les patients pseudophaques ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas,
- **en deuxième intention** chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

#### ► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'OMD qui engendre une baisse d'acuité visuelle et qui représente la première cause de cécité chez les patients de moins de 50 ans ;
- de la prévalence de l'OMD chez les diabétiques estimée à 3 % ;
- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un 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 ;
- de l'absence de réponse au besoin partiellement couvert identifié au regard :
  - de la faible amélioration de la meilleure acuité visuelle observée avec OZURDEX (dexaméthasone) dans les études cliniques et dans l'étude observationnelle post-inscription LOUVRE 3 (inférieure au seuil de pertinence clinique de 5 lettres) ;
  - de l'absence de données spécifiques dans les sous-groupes de patients définis par l'AMM (patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas) ;
  - de l'absence de comparaison aux anti-VEGF ;
  - des risques d'effets indésirables spécifiques associés à l'administration d'un corticoïde intraoculaire et observés avec OZURDEX (dexaméthasone) tels qu'une augmentation de la pression intra-oculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale ;
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients, aspect particulièrement important dans cette maladie invalidante ;
  - de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins et sur le parcours de soin et de vie du patient, malgré l'intérêt potentiel de disposer avec

OZURDEX (dexaméthasone) d'un traitement permettant la réduction du nombre d'injections comparativement aux anti-VEGF et compte tenu :

- de la persistance des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès le 4<sup>ème</sup> mois en moyenne après l'injection) ;
- de la nécessité d'une surveillance régulière du patient en raison des effets indésirables spécifiques liés à l'administration d'un corticoïde intraoculaire ;

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX (dexaméthasone) 700 µg, implant intravitréen, reste modéré dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique 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, chez les patients :

- pseudophaques,
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Il reste insuffisant dans les autres cas.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique 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, chez les patients :

- pseudophaques,
- ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. »

et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique 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, chez les patients :

- pseudophaques,
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Compte tenu de :

- de la faible amélioration de l'acuité visuelle, inférieure au seuil de pertinence clinique, observée avec OZURDEX (dexaméthasone) dans les études cliniques MEAD 010 et 011 randomisées en simple aveugle versus placebo et dans l'étude observationnelle LOUVRE 3 qui a été arrêtée prématurément ;
- des risques d'effets indésirables spécifiques associés à l'administration d'un corticoïde intraoculaire et observés avec OZURDEX (dexaméthasone) tels qu'une augmentation de la pression intra-oculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale ;
- de l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (dexaméthasone) à celles des anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) à moyen et long terme ;
- l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie par rapport aux anti-VEGF ;

la Commission estime qu'OZURDEX (dexaméthasone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, comportant notamment les anti-VEGF LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), 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.

► Dans les autres situations : sans objet.

### 010.3 Population cible

La population cible d'OZURDEX (dexaméthasone) est limitée aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique, pour lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophaques en cas de forme diffuse ou de fuites centrales ;
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ;
- ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.

Depuis le précédent avis, la prévalence du diabète et de l'OMD a été actualisée.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France a été actualisée à 5,2 %<sup>3</sup> en 2019, soit, en se rapportant à la population générale française âgée de 18 ans et plus (données INSEE 2021<sup>29</sup>), une population de 2 752 413 patients. La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %<sup>4</sup> soit 82 572 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 55 048 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Etude Entred 2007-2010) soit 27 524 patients.

#### Patients pseudophaques ayant un OMD diffus ou avec fuites centrales :

Environ la moitié des OMD sont diffus<sup>30</sup> soit environ 13 762 patients.

Les OMD avec fuites centrales sont estimés d'après des avis d'expert à environ 10 000 patients.

Soit un total de 23 762 patients.

La proportion des pseudophaques peut être évaluée sur la base des études (MEAD, 024, VISTA et VIVID) autour de 30 % soit **7 100** patients pseudophaques ayant un OMD diffus ou avec fuites centrales avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique.

#### Patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde :

Selon avis d'experts, la proportion de patients non répondeurs à un traitement par anti-VEGF et/ou par laser peut être estimée entre 15 et 20 % soit une population de **4 100 à 5 500** patients ayant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique, non répondeurs à un traitement non-corticoïde.

#### Patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne conviendrait pas :

Selon avis d'expert, la proportion des patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne conviendrait pas peut être estimée entre 20 et 35 % soit une population de **5 500 à 9 600** patients ayant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique pour lesquels un traitement non-corticoïde ne conviendrait pas.

Au total, la population cible d'OZURDEX dans son indication faisant l'objet de la réévaluation peut être estimée entre **16 700 et 22 200 patients**.

<sup>29</sup> Bilan démographique estimé au 1<sup>er</sup> janvier 2021 (population âgée de 18 ans ou plus estimée à 52.931.014). Institut national de la statistique et des études économiques. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5007688?sommaire=5007726> [consulté le 29 avril 2021]

<sup>30</sup> 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. J Diabetes Complications 2007; 21:172-80.

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► **Conditionnement**

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

### ► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 23 juin 2021 Date d'adoption : 7 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur</u> 1 sachet aluminium de 1 implant avec applicateur (CIP : 34009 494 071 1 8)
Demandeur	Laboratoire ALLERGAN France SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date de l'AMM (procédure centralisée)</u> : 27/07/2010, pour le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).  <u>Modifications de l'AMM :</u> AMM du 16/06/2011 : extension pour le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse. AMM du 29/08/2014 : <b>extension pour le traitement des patients adultes ayant 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.</b>  Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception
Code ATC	S01BA01

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis  
6 avril 2016

*dexaméthasone***OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur**

Boîte de 1 sachet avec applicateur (CIP : 34009 494 071 1 8)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE S.A.S.

Code ATC	<b>S01BA01 (corticoïde intravitréen)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« <b>OZURDEX</b> est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).</p> <p><b>OZURDEX</b> est indiqué dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.</p> <p><b>OZURDEX</b> est indiqué dans le 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. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>27/07/2010 (procédure centralisée) : AMM initiale dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR)</p> <p>16/06/2011 : extension d'indication au traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.</p> <p>29/08/2014 : extension d'indication au traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception
Classification ATC	S                    Organes sensoriels S01                Médicaments ophtalmologiques S01B              Anti-inflammatoires S01BA            Corticoïdes non associés S01BA01        Dexaméthasone

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/02/2011 (JO du 04/02/2011).

Dans ses avis d'inscription et d'extension d'indication des 17/11/2010, 10/09/2012 et 29/04/2015, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) par OZURDEX était :

- important dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR)
- important dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.
- modéré dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte, 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 pseudophaques ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. Il est insuffisant dans les autres cas.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).

OZURDEX est indiqué dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.

OZURDEX est indiqué dans le 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. »

## 04 POSOLOGIE

---

Cf RCP.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

#### 5.1.1 OBVR et OVCR

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge
<b>Autre classe pharmacothérapeutique : anti-VEGF intravitréen</b>					
<b>LUCENTIS</b> ranibizumab  Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR	18/01/2012	Important	LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.	OUI
<b>EYLEA</b> Aflibercept  Bayer Santé	Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une OBVR ou OVCR	11/06/2014  06/01/2016	OVCR : Important  OBVR : important	EYLEA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à LUCENTIS, chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). Comme LUCENTIS, EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne.	OUI

#### 5.1.2 Uvéites non infectieuses

OZURDEX n'a pas de comparateur ayant une AMM dans le traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil consécutive à une uvéite non infectieuse.

#### 5.1.3 OMD

Aucun médicament ayant une AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD n'a d'indication strictement superposable à celle d'OZURDEX. Chez les patients pseudophaques, la photocoagulation au laser, LUCENTIS et EYLEA sont des comparateurs cliniquement pertinents. Chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, ILUVIEN est le comparateur cliniquement pertinent en cas d'œdème maculaire chronique uniquement.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication dans l'OMD	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Corticoïde en implant intravitréen</b>					
<b>ILUVIEN</b> Acétonide de fluocinolone Novex Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante	26/06/2013	Modéré	ILUVIEN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chronique chez des patients adultes lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab).	Non
<b>Anti-VEGF en injection intravitréenne</b>					
<b>LUCENTIS</b> Ranibizumab Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.	22/06/2011	<b>Important</b> chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique 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.  <b>Insuffisant</b> dans les autres cas.	Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui
<b>EYLEA</b> Aflibercept Bayer Santé	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique	18/03/2015	<b>Important</b> 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 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.  <b>insuffisant</b> dans les autres cas.	Comme LUCENTIS, EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	Oui

## 05.2 Autres technologies de santé

Dans le traitement de la baisse visuelle secondaire à un œdème maculaire diabétique et dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine : photocoagulation au laser.

### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

## 06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	17 novembre 2010 : demande d'inscription
<b>Indication</b>	<b>Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).</b>
<b>SMR</b> (libellé)	<p>► 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 acuité visuelle.</p> <p>Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétinienne : on distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.</p> <p>► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.</p> <p>    ► <b>Intérêt de santé publique :</b></p> <p>    Le fardeau de santé publique représenté par les occlusions veineuses rétiniennes est faible.</p> <p>    La réduction de la déficience visuelle constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).</p> <p>    Au vu des données disponibles, à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX 700 µg est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement. A moyen et long termes, OZURDEX 700 µg ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.</p> <p>    La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection).</p> <p>    Cependant, en l'absence d'autres alternatives ayant l'AMM dans cette indication, la spécialité OZURDEX 700 µg pourrait toutefois être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.</p> <p>    En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité OZURDEX 700 µg. Cet intérêt est faible.</p> <p>    ► L'efficacité de la dexaméthasone en implant intra-vitréen est modeste et limitée dans le temps. Sa tolérance semble meilleure que celle des injections intra-vitréennes répétées de triamcinolone utilisée hors AMM, notamment en ce qui concerne le risque d'endophtalmie. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.</p> <p>    ► Cette spécialité est un traitement de première intention.</p> <p>    ► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée.</p> <p>Le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intra-vitréen avec applicateur est <u>important</u>.</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	OZURDEX 700 µg, implant intra-vitréen avec applicateur apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) dans la prise en charge du traitement de l'œdème maculaire œdème faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.
<b>Demande d'étude</b>	<p>La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg, sur les points suivants (voir justificatif en annexe) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans OZURDEX 700 µg</li> <li>- les caractéristiques des médecins (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...)</li> <li>- les modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement)</li> <li>- les effets indésirables des patients traités par OZURDEX 700 µg avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,</li> <li>- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.</li> </ul> <p>La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence.</p> <p>Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg.</p> <p>Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p>

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	19 septembre 2012 : extension d'indication
<b>Indication</b>	<b>Traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	<p>▮ L'inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite non infectieuse et ses complications (œdème maculaire cystoïde, cataracte, glaucome, décollement de la rétine) se caractérisent par des symptômes douloureux et une baisse d'acuité visuelle, qui peut être brutale et sévère pouvant aller jusqu'à la cécité, entraînant un handicap fonctionnel et une dégradation marquée de la qualité de vie.</p> <p>▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.</p> <p>▮ <b>Intérêt de santé publique :</b> Le fardeau de santé publique représenté par les inflammations du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse est faible. En l'absence d'autres alternatives ayant l'AMM dans cette indication et au vu des données disponibles à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle. A moyen et long termes, OZURDEX ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable. La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection notamment). la spécialité OZURDEX apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique. Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.</p> <p>▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.</p> <p>▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.</p> <p>▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.</p> <p>Le service médical rendu par OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur, est <u>important</u> dans cette indication.</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	OZURDEX 700 µg, implant intravitréen avec applicateur, apporte une amélioration du service médical rendu modérée ( <b>ASMR III</b> ) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.
<b>Etudes demandées</b>	La Commission demande que les patients traités par OZURDEX dans cette nouvelle indication soient inclus dans l'étude post-inscription demandée en 2011 dans l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR) et devant apporter les informations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- caractéristiques des patients traités par OZURDEX</li> <li>- les caractéristiques des médecins prescripteurs (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...)</li> <li>- modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement)</li> <li>- effets indésirables des patients traités par OZURDEX avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,</li> <li>- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.</li> </ul>

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	29 avril 2015 : extension d'indication
<b>Indication</b>	<b>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.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	<p>▮ L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.</p> <p>▮ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif.</p> <p>▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.</p> <p>▮ OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,</li> <li>- patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde,</li> <li>- patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.</li> </ul> <p>▮ Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients pseudophaques.</p>

► Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique est une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés<sup>1,2</sup>. L'OMD est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire<sup>3</sup>. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le poids de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle, à l'incapacité qu'il entraîne et à la dégradation de la qualité de vie qu'il engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le poids sur la santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, aucun impact n'est attendu de la spécialité OZURDEX par rapport à la stratégie actuelle en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients traités.

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des nombreux biais méthodologiques des études et l'absence de concordance entre les résultats des deux études versus injections simulées ;
- des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès 4<sup>ème</sup> mois après l'injection) ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé.
- des effets indésirables fréquents (cataracte, hypertension oculaire, hémorragie conjonctivale)

Un impact supplémentaire d'OZURDEX sur l'organisation des soins pourrait être attendu par rapport à LUCENTIS en termes de réduction du nombre d'injections et de visites de suivi, toutefois, l'augmentation de la pression intraoculaire observée fréquemment sous OZURDEX nécessite une surveillance régulière.

En conséquence, aucun impact sur la santé publique n'est attendu pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte est modéré 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 :

- pseudophaques,
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

Il est insuffisant dans les autres cas.

<sup>1</sup> Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

<sup>2</sup> Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

<sup>3</sup> Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 : 431-8.

<b>ASMR</b> (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à LUCENTIS chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique.</li> <li>- OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de réponse insuffisante à un traitement non corticoïde.</li> <li>- OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.</li> </ul>
<b>Etudes demandées</b>	<p>La Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires sur l'utilisation d'OZURDEX en pratique réelle dans un délai de 2 ans portant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les conditions de mises sous traitement (caractéristiques des patients, contrôle du taux d'HB1Ac, contrôle de la pression artérielle, traitements antérieurs, échec aux traitements antérieurs) ;</li> <li>- les conditions d'utilisation de la spécialité (fréquence des injections, visites de suivi, critères de retraitement et d'arrêt de traitement) ;</li> <li>- l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme dans la population globale des patients traités par OZURDEX et en fonction des sous-groupes définis par l'AMM (patients pseudophaques, patients en échec d'un traitement non corticoïde, patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas).</li> </ul>

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 07.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des données cliniques issues de la littérature :

#### OBVR et OVCR :

- une étude observationnelle prospective ayant pour objectif la comparaison de l'association bevacizumab + dexaméthasone en implant intravitréen à la dexaméthasone en monothérapie<sup>4</sup>
- 5 études observationnelles rétrospectives<sup>5,6,7,8,9</sup> issues de la revue de la littérature parmi lesquelles, seule l'étude Pommier (2012)<sup>5</sup> a été réalisée en France, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'implant de dexaméthasone : Chez 220 patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OVCR ou une OBVR (de moins de 3 mois pour 52,2 % des patients, de 3 à 6 mois pour 13,7 % et de plus de 3 mois pour 34,1 % des patients), un gain de MAVC d'au moins 15 lettres a été obtenu chez 50,8 % des patients à 3 mois et 33,9 % des patients à 6 mois ;
- une analyse *post-hoc* des études cliniques randomisées GENEVA de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'effet de la durée de l'œdème maculaire sur les résultats cliniques obtenus après traitement par implant de dexaméthasone<sup>10</sup> : cette analyse a montré que la durée de l'œdème maculaire est associée à un risque significativement plus faible d'obtenir des améliorations significatives de l'acuité visuelle 6 ou 12 mois après le traitement, ce qui suggère qu'un traitement précoce de l'OVR, en particulier pour l'OBVR, peut être associé à de meilleurs résultats cliniques.

#### Uvéites non infectieuses :

- une étude observationnelle prospective réalisée en Allemagne dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX après 24 semaines<sup>11</sup> chez 84 patients ;
- une étude observationnelle rétrospective réalisée au Royaume-Uni et en Espagne dont l'objectif était d'évaluer les résultats cliniques et les modes de traitement d'un implant intravitréen de dexaméthasone dans un cadre clinique ainsi que les complications et le nombre de réinjections intravitréennes<sup>12</sup> chez 63 patients ;
- une étude observationnelle rétrospective réalisée au Royaume-Uni dont l'objectif était de décrire les résultats à long-terme dans l'utilisation répétée d'implants de dexaméthasone<sup>13</sup> chez 38 patients.

#### OMD :

- une étude prospective de phase II versus bevacizumab en simple aveugle<sup>14</sup> ;

<sup>4</sup> Mayer WJ, Remy M, Wolf A et al. Comparison of Intravitreal Bevacizumab Upload Followed by a Dexamethasone Implant versus Dexamethasone Implant Monotherapy for Retinal Vein Occlusion with Macular Edema. *Ophthalmologica* 2012; 228(2):110-6

<sup>5</sup> Pommier S et Meyer F. Résultats d'une Etude Multicentrique de l'Implant de Dexaméthasone dans l'œdème maculaire des Oblitérations veineuses rétinienne : étude RE.MI.DO. *Réalités ophtalmologiques*. 2012;195:Cahier 1.

<sup>6</sup> Capone A, Singer MA, Dodwell DDG et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *RETINA*. 2014;34:342–351.

<sup>7</sup> Augustin IJ, Holz FG, Haritoglou C et al. Retrospective, Observational Study in Patients Receiving a Dexamethasone Intravitreal Implant 0,7 mg for Macular Oedema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 2015;233:18-26 .

<sup>8</sup> Coscas G, Augustin A, Bandello F et al. Retreatment with OZURDEX for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:1-9.

<sup>9</sup> Kim M, Lee DH, Byeon SH, Koh HJ et al. Comparison of intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for the treatment of macula oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* ; 2015;0:1–6.

<sup>10</sup> Yeh W-S, Haller JA, Lanzetta P et al. Effect of the Duration of Macular Edema on Clinical Outcomes in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant. *Ophthalmology* 2012;119:1190–1198

<sup>11</sup> Pleyer U, Klamann M, Laurent TJ et al. Fast and successful Management of Intraocular inflammation with a single intravitreal Dexamethasone Implant. *Ophthalmologica* 2014;232:223-229.

<sup>12</sup> Zarranz-Ventura J, Carreno E, Johnson RL et al. Multicenter Study of Intravitreal Dexamethasone Implant in Noninfectious Uveitis: Indications, Outcomes, and Reinjection Frequency. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:1136–1145.

<sup>13</sup> Tomkins-Netzer O, Taylor SR, Bar A et al. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014;121:1649-54.

- une étude observationnelle prospective réalisée en Espagne dont l'objectif était de définir le temps moyen de première réapparition de l'œdème maculaire diabétique (OMD) après une première injection d'un implant intravitréen de dexaméthasone, réduisant le fardeau des visites mensuelles pendant un traitement en régime PRN<sup>15</sup> ;
- une étude observationnelle prospective réalisée en Espagne dont l'objectif était d'évaluer et comparer l'efficacité d'un implant de dexaméthasone chez les patients naïfs ou ayant un œdème maculaire réfractaire à d'autres traitements<sup>16</sup> chez 76 patients.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 29/04/2015.

## 07.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance couvrant la période du 27 juillet 2010 au 31 mars 2015.

Aucune modification du RCP concernant les rubriques « Effets indésirables » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ne sont intervenues depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 29 avril 2015.

Pour rappel, trois cas de cécité, associés à la migration de l'implant, entraînant un œdème de la cornée chez les patients ayant des antécédents de rupture de la capsule postérieure ont été rapportés. Ce point a été ajouté à la section « Contre-indications » du RCP.

Une revue des cas rapportant une migration du dispositif avec ou sans œdème de la cornée a été faite dans le PSUR 6 (28 janvier 2013 – 27 janvier 2014). Sur la base de cette analyse, le CCDS a été mis à jour afin d'inclure :

- dans la rubrique « contre-indications » : implant intraoculaire à fixation iridienne ou transsclérale,
- dans la section « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des informations supplémentaires sur le risque de migration de l'implant dans la chambre antérieure pouvant entraîner un œdème de la cornée qui peut évoluer jusqu'à nécessiter une greffe de la cornée.

La revue des cas d'intérêt a conduit à la modification de la rubrique « Effets indésirables » avec l'ajout des effets indésirables suivants : endophtalmie, complication lors de l'implantation, migration du dispositif, hypotonie oculaire et décollement de la rétine.

<sup>14</sup> Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ et al. The BEVORDEX Study. A Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Dexamethasone for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;1-9.

<sup>15</sup> Panozzo G, Gusson E, Panozzo G and Mura GD. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema: indications for a PRN regimen of treatment. *Eur J Ophthalmol* 2015; 25:347-51

<sup>16</sup> Escobar-Barranco JJ, Pina-Marin B and Fernandez-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233:176-85

## 07.3 Données d'utilisation/de prescription

### 7.3.1 Etude LOUVRE 1 dans le traitement des occlusions veineuses rétinienne

Cette étude observationnelle prospective a été mise en place à la demande de la Commission de la transparence qui souhaitait disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg, sur les points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans OZURDEX 700 µg ;
- les caractéristiques des médecins (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...) ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par OZURDEX 700 µg avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.

<b>Référence</b>	<b>Etude LOUVRE 1 (en cours de publication)</b> Cette étude est enregistrée sous le numéro NCT01618266 dans la base de données clinicaltrials.gov
<b>Type de l'étude</b>	<b>Etude prospective, multicentrique, longitudinale proposée à un échantillon aléatoire représentatif d'ophtalmologistes exerçant en centre hospitalier, en clinique privée ou en cabinet privé et traitant des occlusions veineuses rétinienne (OVR) en France métropolitaine.</b>
<b>Date et durée de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Durée totale : 4 ans avec 2 ans de suivi</li><li>- Inclusion des patients : novembre 2011 à août 2012</li><li>- Dernier patient suivi : octobre 2014</li></ul>
<b>Objectif de l'étude</b>	<p><u>Principal</u> :</p> <p>Etudier l'évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) des patients 6 mois après un traitement par OZURDEX</p> <p><u>Secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Etudier l'évolution de la MAVC des patients à 6 semaines, 4 mois, 12, 18 et 24 mois après un traitement par OZURDEX</li><li>- Décrire les caractéristiques des patients pris en charge pour une OVR avec ou sans OZURDEX</li><li>- Décrire les médecins assurant cette prise en charge</li><li>- Décrire les modalités de prise en charge</li><li>- Décrire les Evénements Indésirables (EIs) survenus chez les patients traités par OZURDEX pendant l'injection et au cours du suivi</li><li>- Décrire, au cours du suivi à 24 mois, l'évolution de la qualité de vie.</li></ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Patient atteint d'un œdème maculaire (OM) suite à une OVR</li><li>- Homme ou femme, âgé de 18 ans ou plus</li></ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	48 centres en France métropolitaine avec une répartition d'activité public/privé de 30/70 %.  Les visites de suivi (inspirées par la pratique courante), ont été les suivantes : J0, S6 (± 2 semaines), M4 (± 2 semaines), M6 (±2 semaines), M12 (± 2 mois), M18 (± 2 mois) et M24 (± 2 mois).
<b>Produits étudiés</b>	OZURDEX, implant intravitréen à libération prolongé dosé à 0,7 mg de dexaméthasone avec applicateur.
<b>Critère de jugement principal</b>	Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) des patients 6 mois après un traitement par OZURDEX 0,7 mg.

<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Le pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins 15 lettres à 6 mois par rapport à l'inclusion a été estimé.</li> <li>2) La différence de la MAVC entre 6 mois et l'inclusion a été décrite et testée en fonction de : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ancienneté de l'œdème maculaire en utilisant les classes suivantes : <ol style="list-style-type: none"> <li>i. <math>\leq 1</math> mois, 1-6 mois, <math>&gt; 6</math> mois</li> <li>ii. <math>&lt; 3</math> mois vs. <math>\geq 3</math> mois.</li> </ol> </li> <li>b. diagnostic (OBVR, OVCR)</li> <li>c. statut du patient naïf ou non (naïf de tout traitement, naïf d'OZURDEX, traité par OZURDEX)</li> <li>d. trajectoire thérapeutique au cours du suivi.</li> </ol> </li> <li>3) Les différences de la MAVC entre les visites de suivi (S6, M4, M12, M18 et M24) et l'inclusion ont été décrites d'une part sur la population d'analyse et en fonction (M12 et M24) de : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ancienneté de l'œdème maculaire en utilisant les classes suivantes : <ol style="list-style-type: none"> <li>i. <math>\leq 1</math> mois, 1-6 mois, <math>&gt; 6</math> mois</li> <li>ii. <math>&lt; 3</math> mois vs. <math>\geq 3</math> mois.</li> </ol> </li> <li>b. diagnostic (OBVR, OVCR)</li> <li>c. statut du patient naïf ou non (naïf de tout traitement, naïf d'OZURDEX, traité par OZURDEX)</li> <li>d. trajectoire thérapeutique au cours du suivi</li> <li>e. atteinte non ischémique</li> <li>f. statut du cristallin à l'inclusion</li> </ol> </li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) Les pourcentages de patients ayant une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins 15 lettres par rapport à l'inclusion ont été décrits à S6, M4, M12, M18 et M24.</li> <li>5) Les comorbidités ont été décrites en fonction de l'ancienneté de l'œdème maculaire.</li> <li>6) L'impact sur la qualité de vie a été étudié à l'aide de l'évolution du score du National Eye Institute-Visual Fonction Questionnaire-25 (NEI-VFQ25) (différence du score entre les visites de suivi (à M4 et M24) et la visite à J0). Le score du NEI-VFQ25 a été étudié.</li> <li>7) Les modalités de prise en charge ont été décrites, notamment concernant les décisions de retraitement (nombre de retraitements avec OZURDEX et délais entre les retraitements).</li> <li>8) Les événements indésirables (EI) (codés en MedDRA et validés par un expert) ont été recueillis et décrits tout au long de l'étude.</li> </ol>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>A partir des résultats du rapport de l'étude clinique GENEVA (Haller <i>et al.</i> Am Acad Ophtalmol ; 2010), les hypothèses de calcul ont porté sur la différence moyenne de la MAVC entre M6 et J0. En se basant sur Différence moyenne de la MAVC de 6.8 (SD = 11,7) et une précision de 1.5 lettres, un nombre de perdus de vue estimé à environ 20 % (10 % par an) et 5 % de données inexploitable, un total d'environ <b>300 patients</b> traités OZURDEX devait être inclus pour avoir environ <b>230 dossiers exploitables à M24</b>.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p>Les données quantitatives ont été décrites par leur effectif, leur moyenne, leur écart type, leur médiane et leurs valeurs extrêmes. Les données qualitatives ont été décrites par leur effectif et leur pourcentage. Les intervalles de confiance bilatéraux à 95 % ont été fournis lorsque cela a été jugé pertinent.</p> <p><u>Analyse sur le critère principal et sur les principaux critères secondaires :</u> L'étude de la significativité de l'évolution de la MAVC à 6, 12 et à 24 mois a été également analysée comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A l'intérieur de chaque strate ainsi que sur la population totale par le test des signes et rangs de Wilcoxon ou le test de Student (si les conditions d'utilisation étaient respectées) ;</li> <li>- Entre les strates par le test de Wilcoxon ou le test de Student si les conditions d'utilisation étaient respectées).</li> </ul> <p>L'analyse du critère principal a tout d'abord été réalisée sur la totalité des patients inclus dont les données relatives à la MAVC étaient disponibles à J0 et à M6 sans remplacement des données manquantes, cette analyse étant la version de référence.</p> <p><u>Une analyse de sensibilité</u> a été réalisée sur l'analyse du critère de jugement principal comme demandée par la HAS en remplaçant les données manquantes pour chaque visite d'une part par la valeur médiane (valeur médiane de l'échantillon), et d'autre part par la plus mauvaise valeur obtenue post injection.</p> <p>Par ailleurs, l'évolution de la MAVC a été estimée avec son intervalle de confiance à 95 % via la méthode des moindres carrés à 6, 12 mois et à 24 mois par un modèle ANCOVA soumis pour chacune de ces visites séparément. Le modèle utilisé était un modèle linéaire avec la strate comme effet fixe et la valeur de la MAVC à l'inclusion en covariable.</p> <p>La méthode du maximum de vraisemblance restreinte a été utilisée pour estimer les paramètres de (co)variance.</p>



## **Principaux résultats :**

### **► Population de médecins participants**

Parmi la liste exhaustive de 150 ophtalmologistes identifiés par IMS Health, un tirage au sort initial de 50 centres médecins a été réalisé en fonction des strates suivantes : 75 % privés et 25 % publics, et selon la taille du centre basée sur le nombre moyen d'OVRs pris en charge dans le centre (3 classes : « gros recruteur » (> 10 OVRs/mois), « moyen recruteur » (6-10 OVRs/mois) et « faible recruteur » (≤ 5 OVRs/mois). Une liste complémentaire de 25 centres a également été tirée au sort afin d'atteindre l'objectif de 50 centres recrutés, pour pallier aux refus.

Au total, 76 centres ont été contactés pour participer à cette étude. Sur les 59 centres ayant accepté de prendre part à l'étude (77,6 %), 48 centres ont pré-inclus au moins un patient (81,4 %).

Les médecins inclus étaient âgés en moyenne de 43 ans, principalement des hommes (72,3 %) et exerçaient en cabinet privé dans 53,2 % des cas, en clinique privée dans 17,0 % des cas, en CHU pour 17,0 % d'entre eux et en centre hospitalier pour 10,6 % des cas. La grande majorité d'entre eux (85,1 %) ont reçu une formation dédiée à l'injection d'OZURDEX. Le nombre d'injections intravitréennes pratiquées était en moyenne de 762 par an. La durée d'activité en injection intravitréenne était en moyenne de 9 ans.

### **► Effectif des patients inclus**

Parmi les 520 patients qui ont été vus en consultation dans le cadre d'un OM faisant suite à une OVR, 376 patients traités par OZURDEX ont été inclus dans cette étude, cependant, seuls 375 patients ont composé la population d'analyse car un patient n'avait pas de mesure de sa MAVC à l'inclusion.

Les patients ont été suivis pendant 2 ans. Au cours du suivi, sur les 375 patients inclus dans l'étude, 97 patients ont arrêté prématurément de l'étude, soit 25,9 % de la population totale de l'étude :

- 43 patients (11,5 %) pour violation du protocole dont 41 pour suivi impossible, 1 pour participation à une autre étude et 1 pour arrêt d'étude à la demande du patient
- 23 patients (6,1 %) en « Échec » lié à un « Manque d'efficacité »
- 11 patients (2,9 %) « Satisfait du traitement »
- 9 patients (2,4 %) « Perdu de vue »
- 11 patients (2,9 %) « Autres » raisons :
  - o 8 (2,1 %) « Décès »
  - o 3 (0,8 %) « EI non lié ».

Un total d'environ 300 patients traités par OZURDEX devait être inclus pour avoir une puissance de 100 % et environ 230 dossiers exploitables à M24. L'objectif a été atteint puisque 278 patients ont été suivis jusqu'au terme de l'étude.

### **► Caractéristiques des patients**

Les patients de la population d'analyse sont âgés en moyenne de 70 ans (29-93 ans) et une majorité d'entre eux sont des hommes (54,9 %).

Le diagnostic lié à l'œil étudié est une OBVR pour 53,9 % des cas et une OVCR pour 46,1 % des cas. Le type d'atteinte est principalement de type non ischémique (56,2 %).

L'œdème maculaire est en moyenne présent depuis près d'1 an (10,8 mois) et le score ETDRS est en moyenne égal à 48 lettres.

Parmi les patients inclus dans l'étude :

- 38,9 % des cas n'ont jamais été traités pour leur OVR ;
- 39,9 % ont déjà été traités par OZURDEX ;
- 21,2 % ont déjà été traités par d'autres traitements pour leur OVR à l'exception d'OZURDEX.

A l'inclusion :

- 55,7 % des patients avaient une cataracte, opérée dans 27 % des cas et non opérée dans 28,9 % des cas ;
- 13,9 % des patients avaient un glaucome, 19,5 % une hypertonie ;
- 4,3 % avaient subi une vitrectomie ;
- 1,3 % (5 patients) avaient une DMLA.

Les antécédents de traitements étaient :

- un traitement ophtalmologique général lié à l'OVR (notamment aspirine, hémophilie, VEINAMITOL) : 28,9 % des patients
- un traitement ophtalmologique local lié à l'OVR : 52,3 % des patients dont OZURDEX (39,6 %), laser maculaire (14,9 %), laser périphérique (14,9 %), triamcinolone en injection intravitréenne (13 %), AVASTIN (9 %), LUCENTIS (6,4 %).

Les patients non traités par OZURDEX avaient une PIO à l'inclusion plus importante que celle des patients traités par OZURDEX (17 mmHg *versus* 14,6 et 14,7 mmHg), une atteinte ischémique plus fréquente (19,7 % des patients non traités *versus* 8,5 % des patients traités par OZURDEX et un OM plus ancien (17 mois en moyenne *versus* 11 mois).

#### ► **Comparaison des caractéristiques des patients entre patients pré-inclus (n = 470 atteints d'OVR) traités par OZURDEX (n = 392) ou non traités par OZURDEX (n = 78)**

Des différences ont été observées entre les caractéristiques des patients pré-inclus traités par OZURDEX ou non traités par OZURDEX sur :

- le type d'atteinte : plus d'ischémie chez les non traités par OZURDEX (19,7 % *versus* 8,5 %) ;
- la naïveté vis-à-vis du traitement : antécédents de traitement par OZURDEX plus fréquents chez les patients traités par OZURDEX à la pré-inclusion (39,2 % *versus* 29,5 %) ;
- l'épaisseur de la rétine plus importante chez les patients traités par OZURDEX (514 µm *versus* 413 µm) ;
- la pression intraoculaire (PIO) plus importante chez les patients non traités par OZURDEX (ce qui peut s'expliquer par les précautions d'emploi chez les patients traités par OZURDEX concernant la PIO).

#### ► **Conditions de réalisation de l'acte**

L'injection d'OZURDEX a été associée à :

- une antibiothérapie locale en pré-injection (70,9 %) et/ou en post-injection (98,9 %) ;
- l'administration d'un antibiotique à la fin de l'injection (58,1 %)
- la prescription d'une antibiothérapie de plusieurs jours (97,6 %).

Dans 100 % des cas, la povidone a été utilisée comme technique d'asepsie.

L'injection a été réalisée dans une salle dédiée à l'injection (59,2 %) ou dans un bloc (40,8 %).

Des événements indésirables sont survenus au cours de l'injection dans 1,3 % des cas.

#### ► **Nombre d'injections d'OZURDEX**

Le nombre d'injections d'OZURDEX reçues au cours du suivi à 24 mois a été de 964 pour les 375 patients analysés, soit en moyenne 2,57 injections par patient à 24 mois de suivi. La fourchette a été de 1 à 7 traitements : 29,3 % des patients ont reçu 2 traitements, 18,8 % 3 traitements, 13,7 % 4 traitements, 12,1 % 5 traitements, 5,1 % 6 traitements et 1,0 % 7 traitements.

#### ► **Retraitements au cours de la période de suivi**

Parmi les 375 patients analysés à 24 mois, 61 patients (16,3 %) ont reçu une seule injection d'OZURDEX et n'ont jamais été retraités, ni par OZURDEX, ni par un autre traitement compte tenu de la MAVC  $\geq 15$  lettres atteinte (ces patients sont en succès thérapeutique).

Parmi les 314 patients restants :

- 106 (28,3 %) ont été retraités uniquement par OZURDEX et ont reçu en moyenne 2,37 injections (entre 1 et 6 injections maximum) au cours du suivi à 24 mois.
- 208 (55,5 %) ont été retraités dont :
  - o 145 (38,7 %) retraités par OZURDEX avec en moyenne 2,33 injections (entre 1 et 6 injections maximum), puis ont été mis sous un autre traitement :
    - 93 (64,1 %) patients ont reçu des anti-VEGF (LUCENTIS : 83 patients ; AVASTIN : 7 patients et EYLEA : 3 patients),
    - 89 patients ont été également traités par laser
    - 8 patients par des traitements généraux liés à l'OVR.

Le changement thérapeutique vers d'autres traitements est intervenu en moyenne 10 mois après la première injection d'OZURDEX.

- o 63 (16,8 %) qui ont reçu d'autres traitements liés à l'OVR après la 1<sup>ère</sup> injection d'OZURDEX :
  - 47 patients (74,6 %) ont reçu un anti-VEGF (LUCENTIS : 39 patients, AVASTIN : 6 patients et EYLEA : 2 patients),
  - 31 patients ont été également traités par laser et
  - 10 patients par des traitements généraux liés à l'OVR.

Le changement thérapeutique vers d'autres traitements est intervenu en moyenne à 5,5 mois après la première injection d'OZURDEX.

#### ► Critère de jugement principal : évolution de la MAVC à 6 mois après traitement par OZURDEX

Dans la population d'analyse (n = 375), sans imputation des données manquantes (analyse principale), la MAVC a varié de 47,56 ( $\pm$  21,21) lettres à l'inclusion à 54,24 ( $\pm$  23,32) à 6 mois, soit une différence de 5,1 lettres (p < 0,001).

La variation statistiquement significative de MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion a été confirmée par les deux analyses de sensibilité en fonction de la méthode d'imputation :

- pour l'imputation par la valeur médiane : + 6,8 lettres  $\pm$  20,52 (p < 0,001)
- pour l'imputation par la valeur minimale : + 4,3  $\pm$  19,43 (p < 0,001)

Toutefois, le seuil de variation minimal cliniquement pertinent n'a pas été atteint dans l'analyse avec imputation par la valeur minimale.

Pour rappel, dans les deux études GENEVA de phase III, l'amélioration de la MAVC à 6 mois après une injection d'OZURDEX était de 4,6 lettres et de 5,5 lettres.

#### ► Autres analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal

Des analyses de sensibilité ont également été faites en fonction du diagnostic, de l'ancienneté de l'œdème maculaire, de la trajectoire thérapeutique et du statut du cristallin.

Une amélioration de la MAVC à 6 mois statistiquement significative a été observée quels que soient le diagnostic du patient, les antécédents de traitements, l'ancienneté de l'œdème maculaire et la trajectoire thérapeutique.

Toutefois, les résultats montrent que l'importance de cette amélioration est variable en fonction de certains sous-groupes.

Ainsi, les patients dont l'ancienneté de leur œdème maculaire était < 3 mois ont eu une amélioration plus importante que ceux dont l'ancienneté était  $\geq$  3 mois et les patients naïfs de tout traitement ou naïfs d'OZURDEX ont eu une amélioration de la MAVC plus importante que ceux déjà traités par OZURDEX. Il est à noter que les patients avec un œdème maculaire récent ou non traité par OZURDEX ou tout autre traitement avaient une MAVC à l'inclusion plus faible que les patients ayant un œdème maculaire ancien ou déjà traité. Par conséquent, il semble que les traitements antérieurs ont déjà permis une amélioration de la MAVC et que la marge d'amélioration d'un nouveau traitement se trouve alors réduite.

Les patients pseudophaques et les patients phaques sans cataracte ont obtenu un gain de MAVC statistiquement significatif, plus important que celui des patients phaques avec cataracte (amélioration

non significative). Par conséquent, il apparaît que les effets bénéfiques d'un traitement par OZURDEX ne peuvent être profitables au patient en présence d'une cataracte.

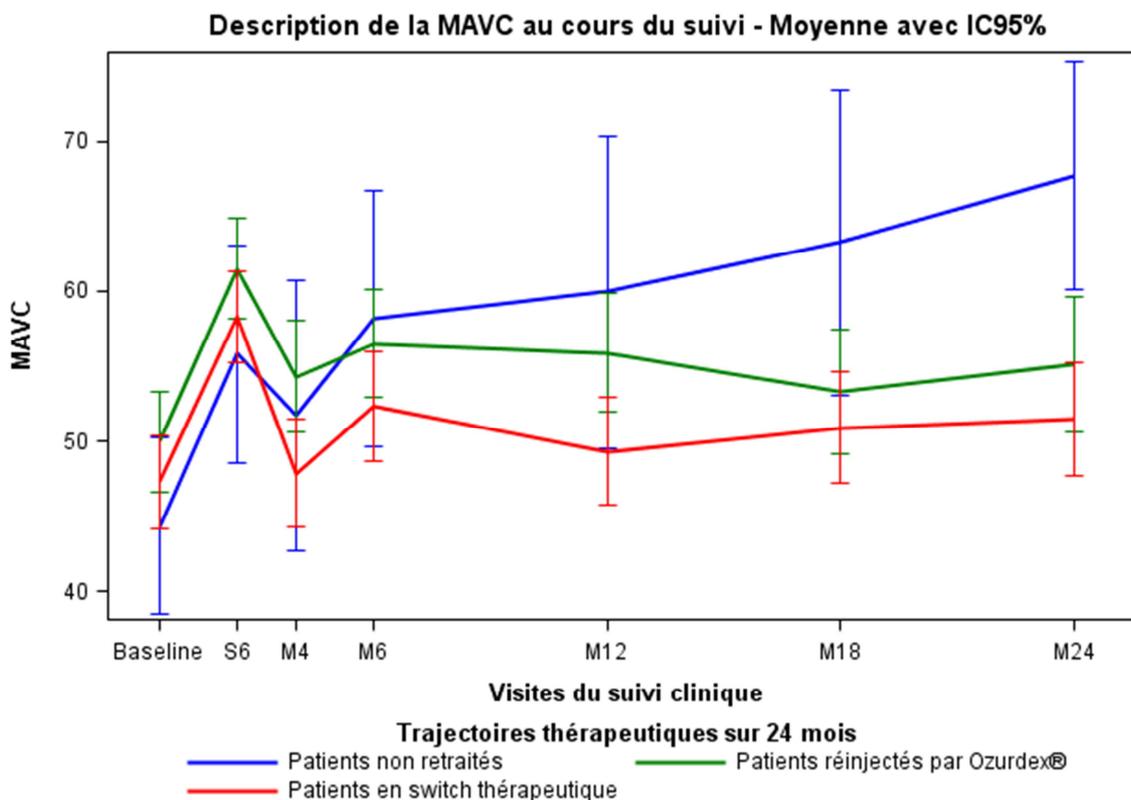
### ► Pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC $\geq 15$ lettres

Dans la population d'analyse, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres a été de 31,3 % au 6<sup>ème</sup> mois et de 38,7 % au 24<sup>ème</sup> mois.

### ► Evolution de la MAVC au cours des 24 mois de suivi

La description de la MAVC a été réalisée sur l'ensemble des patients de la population d'analyse et en fonction des sous-populations de patients qui ont reçu une unique injection d'OZURDEX, ceux qui ont été retraités par OZURDEX et ceux qui ont changé de traitement (« switch thérapeutique » ; voir Figure 1).

**Figure 1 : Evolution de la MAVC au cours des 24 mois de suivi dans les 3 sous-groupes étudiés**



Au cours du suivi, il est observé une amélioration constante de la MAVC dans l'ensemble de la population d'analyse : passant de 48 lettres à l'inclusion à 54 lettres à 6 mois et 24 mois, avec un pic d'efficacité à 6 semaines de 58,9 lettres.

Cependant, ce sont les patients qui ont reçu une seule injection d'OZURDEX qui ont eu l'amélioration de la MAVC la plus importante : de 44 lettres à l'inclusion à 58 lettres à 6 mois et 68 lettres à 24 mois. Ces derniers étaient à l'inclusion dans 56,7 % des cas des patients naïfs de tout traitement, 25,0 % des cas des patients déjà traités par OZURDEX et dans 18,3 % des cas des patients naïfs d'OZURDEX.

Les patients qui ont été retraités uniquement par OZURDEX ont maintenu leur MAVC entre 6 et 24 mois : 56,5 lettres à 6 mois et 55 lettres à 24 mois. Versus 50 lettres à l'inclusion.

De même, chez les patients qui étaient en switch thérapeutique (à  $8,67 \pm 6,42$  mois en moyenne), l'amélioration de la MAVC n'a pas progressé entre 6 et 24 mois : 52 lettres à 6 mois et 51,5 lettres à 24 mois versus 47 lettres à la l'inclusion.

## ► Analyse du changement moyen de l'épaisseur rétinienne (OCT) par rapport à l'inclusion

Dans la population d'analyse, il a été observé une réduction de l'épaisseur rétinienne au cours du suivi avec un pic notamment à la 6<sup>ème</sup> semaine (-231 microns) par rapport à J0. L'épaisseur rétinienne a diminué de 554 microns à J0 à 366 microns au 6<sup>ème</sup> mois (-34 %) et cette dernière est restée stable à 376 microns jusqu'à 24 mois (-32 %).

## ► Qualité de vie

Le score total de qualité de vie NEI-VFQ25 dans l'ensemble de la population d'analyse (n = 375) a varié de 75,94 (± 16,91) à l'inclusion à 78,65 (± 16,37) au 24<sup>ème</sup> mois, soit une différence de 2,20 (p < 0,001).

Aucune différence significative sur le score total NEI-VFQ25 entre l'inclusion et le 24<sup>ème</sup> mois n'a été observée dans les sous-groupes « patients non retraités suite à une injection d'OZURDEX », « patients retraités par OZURDEX » et « patients ayant changé de traitement ».

## ► Tolérance

Parmi les 375 patients de la population d'analyse, 69,6 % ont déclaré au moins un événement indésirable (EI) au cours des 24 mois de suivi, 64,8 % au moins un EI ophtalmologique, 43,8 % au moins un EI lié au traitement et 21,9 % ont eu un EI grave.

Parmi les patients ayant déclaré au moins un EI (261), 60,5 % d'entre eux sont des patients qui ont changé de thérapeutique au cours du suivi, dans une moindre mesure, il s'agit de patients réinjectés par OZURDEX (28,3 %) et des patients qui ont reçu une seule injection d'OZURDEX et non retraités suite au gain important de leur MAVC obtenu au cours du suivi (11,1 %).

L'intensité était légère ou modérée pour 88,7 % des EI déclarés.

Parmi les 399 EI ophtalmologiques (88,3 % des EI totaux), seuls 38 (8,4 % des EI totaux) ont été considérés comme sévères.

Parmi les 107 EI graves (23,7 % des EI totaux), 37 (8,8 % des EI totaux) ont été considérés comme liés au traitement.

Les EI les plus fréquents ont été une cataracte ou une hypertension oculaire. Aucune endophtalmie n'a été déclarée au cours du suivi.

Les EI liés au traitement ont été pour :

- 26,5 %, une augmentation de la PIO, l'intensité était légère dans la majorité des cas (61,3 %) ;
  - 15,3 %, de cataractes, l'intensité était légère dans la plus de la moitié des cas (55 %) ;
  - 2,9 %, de cataractes sous-scapulaires, l'intensité était légère dans la majorité des cas (61,5 %).
- Seules 7 hypertensions intraoculaires, 2 cataractes et 1 cataracte sous-scapulaire ont été considérées comme sévères.

### 7.3.2 Suivi annuel des prescriptions d'OZURDEX

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) suite au remboursement d'OZURDEX a demandé à Allergan France SAS de faire un suivi annuel des prescriptions d'OZURDEX dans ses différentes indications (OVR et traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil consécutive à une uvéite non infectieuse).

Les résultats de cette enquête menée par CEGEDIM/IMS, depuis 2012, montrent que :

- Le nombre de prescriptions d'OZURDEX par an par 32 ophtalmologistes interrogés a été en moyenne de 591 pour les OVR et 246 pour les uvéites non infectieuses du segment postérieur. Ces ophtalmologistes pratiquaient en moyenne 895 IVT d'OZURDEX dans l'OVR et 348 IVT dans l'uvéite non infectieuse du segment postérieur soit 1,5 traitement annuel par patient. Le nombre d'yeux traités par patients était en général de 1 (1 pour l'OVR et 1.1 pour l'uvéite) en sachant que

dans 99 % des cas l'atteinte était unilatérale dans l'OVR et 93 % des cas pour l'uvéite non infectieuse.

- La 1<sup>ère</sup> injection dans l'OVR intervenait en moyenne 8,3 mois suite au diagnostic et dans l'uvéite non infectieuse un an après le diagnostic établi. Le temps moyen entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> injection était de 5,2 mois dans l'OVR ou l'uvéite non infectieuse.
- Les patients traités par OZURDEX dans l'OVR et l'uvéite non infectieuse étaient respectivement dans 49 % et 48 % des cas des hommes. Les patients atteints d'OVR étaient plus âgés que les patients atteints d'une uvéite non infectieuse (72 ans versus 69 ans). Les patients atteints d'une OVR souffraient dans 56 % des cas d'une OBVR et dans 44 % des cas d'une OVCR. La majorité de ces IVT se pratiquait dans le secteur privé libéral (57 % pour OVR et 54 % pour les uvéites non infectieuses).
- Dans le traitement de l'OVR, OZURDEX était perçu comme très efficace dans 41 % des cas, efficace dans 48 % des cas, très bien toléré dans 28 % des cas, bien toléré dans 48 % des cas et moyennement toléré dans 21% des cas.
- Dans le traitement de l'uvéite, OZURDEX était perçu comme très efficace dans 41 % des cas, efficace dans 51 % des cas, très bien toléré dans 16 % des cas, bien toléré dans 62 % des cas et moyennement toléré dans 21 % des cas.

## 07.4 Résumé & discussion

### OBVR et OVCR :

Le laboratoire a fourni 6 études observationnelles issues de la littérature dont une étude française non comparative ayant montré un gain de MAVC d'au moins 15 lettres après 3 mois (50,8 % des patients) et 6 mois 33,9 %) et une analyse *post-hoc* des études pivots GENEVA ayant évalué l'effet de la durée de l'œdème maculaire lié à une OVR sur la réponse au traitement. Cette analyse a montré que la durée de l'œdème maculaire était associée à un risque significativement plus faible d'obtenir des améliorations significatives de l'acuité visuelle 6 ou 12 mois après le traitement, ce qui suggère qu'un traitement précoce de l'OVR, en particulier pour l'OBVR, peut être associé à de meilleurs résultats cliniques.

Par ailleurs le laboratoire a présenté les résultats de l'étude observationnelle LOUVRE 1 réalisée à la demande de la Commission de la transparence. Cette étude avait pour objectif de décrire les caractéristiques des patients atteints d'occlusions veineuses rétinienne (OVR) traités par OZURDEX ainsi que les modalités de prise en charge de ces patients, l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie et la tolérance d'OZURDEX avec un suivi de 2 ans.

Cette étude a inclus 48 centres participants, ayant inclus 376 patients dont 375 ont été analysés (1 patient exclu sans mesure de MAVC à l'inclusion).

La répartition du type d'occlusion veineuse rétinienne était à peu près équilibrée avec 54 % d'OBVR et 46 % d'OVCR. Cinquante six pour cent (56 %) des patients avaient une forme oedémateuse et 35 % une forme mixte (oedémaeuse et ischémique). Il est à noter que la contre-indication d'OZURDEX dans les formes ischémiques n'a pas été bien respectée car près de 9 % des OVR avaient une forme ischémique.

A l'inclusion, 56 % des patients avaient une cataracte, opérée dans 27 % des cas, et 33 % un glaucome ou une hypertension intraoculaire.

La majorité des patients avaient des antécédents de traitements (61 %), principalement par OZURDEX (40 %) et laser (30 %).

Cette étude montre que les injections sont réalisées dans de bonnes conditions en termes de formation du médecin (85 % ont été formés à l'injection intravitréenne), d'expérience des injections intravitréennes (762 injections/an, 9 ans d'expérience en moyenne), de condition d'asepsie et d'administration d'un antibiotique local en pré- ou post-injection (98,9 %) et d'antibiothérapie générale (prescription d'une antibiothérapie sur plusieurs jours chez 97,6 % des patients). Aucun cas d'endophtalmie n'a été rapporté au cours de l'étude.

Le RCP prévoit la possibilité d'une 2<sup>ème</sup> injection d'OZURDEX après 6 mois chez les patients qui ont une réponse au traitement suivie d'une baisse d'acuité visuelle et qui, selon l'avis du médecin pourraient bénéficier d'un nouveau traitement sans être exposé à un risque significatif. Le nombre moyen d'injections a été de 2,57 (entre 1 et 6 injections au maximum) par patient après 24 mois de suivi et 16 % (n = 61) des patients n'ont reçu qu'une seule injection et n'ont pas eu d'autres traitements. Dans ce sous-groupe de patients, il a été observé le maintien de l'efficacité du traitement jusqu'à la fin du suivi.

Pour le reste des patients (n = 314), 28,3 % ont été retraités par OZURDEX et 55,5 % ont changé de traitement après une période de 10 mois environ.

La MAVC moyenne a varié de 47,6 à 54,2 lettres à 6 mois (critère de jugement principal), soit une différence de 5,1 lettres, statistiquement significative (p < 0,001). Ce résultat a été confirmé par les deux analyses de sensibilité avec imputation par la valeur médiane (+6,8 lettres, p < 0,001) et imputation par la valeur minimale (+4,3 lettres (p < 0,001). Cette amélioration s'est maintenue au cours des 24 mois de suivi. Ces résultats confirment une efficacité modeste à la limite du seuil de pertinence clinique en termes de variation moyenne de la MAVC. Parmi les patients analysés, environ un tiers de patients ont eu une bonne réponse au traitement : 31,3 % ont eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres au 6<sup>ème</sup> mois et 38,7 % au 24<sup>ème</sup> mois. Toutefois, ce résultat doit être relativisé du fait de la méthodologie non comparative de l'étude.

Les analyses de sensibilité en sous-groupes suggèrent une efficacité comparable quel que soit le type d'OVR (OBVR ou OVCR), et que l'intérêt du traitement par OZURDEX chez les patients ayant un œdème maculaire ancien et/ou déjà traité par OZURDEX ou d'autres traitements est limité. Ce résultat corrobore celui issu de l'analyse *post-hoc* des études pivots GENEVA qui a montré que la durée de l'œdème maculaire était associé à un risque significativement plus faible d'obtenir des améliorations significatives de l'acuité visuelle 6 ou 12 mois après le traitement, en particulier pour l'OBVR.

Ces analyses de sensibilité suggèrent aussi un intérêt limité du traitement par OZURDEX chez les patients phaqes avec cataracte (29 % des patients inclus avaient une cataracte non opérée).

Dans cette étude observationnelle sur 24 mois, la tolérance d'OZURDEX a été conforme au profil de tolérance connu de la molécule avec principalement la survenue d'élévations de la PIO (26,5 % des patients) dont l'intensité était légère dans la majorité des cas (61,3 % des cas), des cataractes (15,3 % des patients) dont l'intensité était légère dans 55 % des cas.

Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 17/11/2010, toutefois, elles montrent que la population atteinte d'un œdème maculaire lié à une occlusion veineuse rétinienne qui peut bénéficier le plus du traitement par OZURDEX doit être mieux définie et les contre-indications respectées.

#### **Uvéites non infectieuses :**

Le laboratoire a fourni 3 études observationnelles réalisées en Allemagne ou au Royaume-Uni sur de petits effectifs.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 19/12/2012.

#### **OMD :**

Le laboratoire a fourni 2 études observationnelles réalisées en Espagne et une étude clinique de phase II versus bevacizumab qui n'a pas d'AMM dans cette indication.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 29/04/2015.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### 08.1 OBVR et OVCR

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), le ranibizumab (LUCENTIS), l'afflbercept (EYLEA) et la dexaméthasone en implant intravitréen (OZURDEX) sont les traitements de première intention.

Seules des données de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX sont disponibles dans les OVCR ; elles ne permettent pas de recommander un traitement par rapport à l'autre en raison de faiblesses méthodologiques (déviations majeures au protocole).

En l'absence de données démontrant la supériorité de l'un de ces médicaments par rapport aux autres, le choix entre EYLEA, LUCENTIS et OZURDEX doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels, du schéma de traitement et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections pluriannuelles dans le cas d'EYLEA et LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

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

Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR, la photocoagulation au laser en grille peut être utilisée dans les formes datant de plus de 3 mois.

Des traitements chirurgicaux de l'œdème maculaire peuvent être mis en œuvre : vitrectomie, neurotomie radiale optique, anastomose veineuse chorioretinale, gainotomie adventielle artérioveineuse. Ces traitements n'ont pas été évalués dans le cadre d'une étude clinique.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF ou d'OZURDEX et au cours du suivi. En effet, une évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est donc recommandé de la surveiller. La réalisation d'une OCT est également recommandée pour le diagnostic et le suivi du traitement.

### 08.2 Uvéites non infectieuses

La prise en charge des uvéites du segment postérieur non infectieuses a pour objectif le traitement l'inflammation, d'une part, au niveau local pour éviter les complications de type œdème maculaire cystoïde responsable de cécité, et d'autre part, au niveau systémique en cas de maladie systémique ou auto-immune sous-jacente.

Le traitement local habituel des uvéites du segment postérieur non infectieuses fait habituellement appel aux corticoïdes topiques, péri-oculaires ou par injections intravitréennes. Toutefois, ces traitements n'ont pas d'AMM dans cette indication.

En cas de maladie systémique diagnostiquée, des corticoïdes par voie systémiques et immunosuppresseurs peuvent être utilisés, le choix du traitement se faisant en fonction de la pathologie sous-jacente.

OZURDEX est le seul traitement local corticoïde ayant une AMM dans les uvéites du segment postérieur non infectieuses. Il s'agit d'un traitement de première intention.

## 08.3 OMD

Selon les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie, validées par la Fédération France Macula (FFM) et le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR), publiée en juin 2015 sur le site de la SFO<sup>17</sup>, la stratégie thérapeutique de l'OMD est la suivante :

**« Il est recommandé une optimisation de la prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle qui est un préalable à tout traitement de l'œdème maculaire diabétique.**

En cas de baisse d'acuité visuelle significative due à un OMD sévère (c'est à dire avec atteinte centrale) :

- Une vitrectomie peut être proposée en cas d'OMD tractionnel.
- S'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie pourra être proposée devant l'échec des traitements par injections intravitréennes.
- En l'absence de traction, un traitement par injections intravitréennes sera proposé de première intention. Seul ce traitement permettra d'obtenir un gain rapide d'acuité visuelle. Il sera éventuellement complété ultérieurement par un traitement par laser.

Trois traitements peuvent être proposés en première intention devant un OMD sévère associé à une baisse de l'acuité visuelle : les anti-VEGFs (ranibizumab et aflibercept) ou l'implant de dexaméthasone.

Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGFs sera proposé de première intention chez les patients présentant un OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle.

Le choix entre les 2 anti-VEGFs disponibles, LUCENTIS et EYLEA sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les 2 traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le traitement par injections intravitréenne d'implant de dexaméthasone (OZURDEX) pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM :

- chez le patient pseudophaque
- chez le patient phaque, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGFs. S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est clair, il devra être prévenu du risque de cataracte.
- ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré, d'aphaquie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille, en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose..).

Un traitement par laser pourra être associé secondairement au traitement par injections intravitréennes, sur les zones d'OM périfovéales persistantes, en respectant les précautions déjà énoncées.

Enfin, le traitement par ILUVIEN pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGFs.

---

<sup>17</sup> Pascale MASSIN, Stéphanie BAILLIF, Catherine CREUZOT-GARCHER, Franck FAJNKUCHEN, Laurent KODJIKIAN disponible sur le site de la SFO : [http://www.sfo.asso.fr/sites/sfo.prod/files/files/FICHE-INFO-MEDecin/Recommandations traitement OMD juin15\(1\).pdf](http://www.sfo.asso.fr/sites/sfo.prod/files/files/FICHE-INFO-MEDecin/Recommandations_traitement_OMD_juin15(1).pdf)

S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. On pourrait néanmoins le tenter aussi en cas d'échec sous OZURDEX.

Les Facteurs influençant le choix des traitements, outre le contrôle des facteurs systémiques, le choix du traitement dépendra

- de l'acuité visuelle et de la gêne fonctionnelle ressentie par le patient, en tenant compte des exigences professionnelles et notamment du besoin de conduire
- du type d'OMD : localisation et sources des diffusions (microanévrismes...)
- de la présence d'un élément tractionnel associé à l'OMD
- de la sévérité de l'ischémie rétinienne associée, notamment rubéose irienne
- de l'état du cristallin : cristallin clair, cataracte, pseudophaquie, implant à fixation irienne, aphaquie
- de la pression intraoculaire et de l'existence d'un glaucome
- de la possibilité du patient à venir tous les mois, de la compliance du patient
- de l'existence de contre-indications aux différents traitements, notamment antécédents cardio-vasculaires récents, grossesse, antécédents oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...). »

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF ou d'OZURDEX et au cours du suivi. En effet, une évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est donc recommandé de la surveiller. La réalisation d'une OCT est également recommandée pour le diagnostic et le suivi du traitement.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 09.1 Service Médical Rendu

#### 9.1.1 OBVR et OVCR

► 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 acuité visuelle.

Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétinienne : on distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► L'efficacité de la dexaméthasone en implant intra-vitréen est modeste et limitée dans le temps. Sa tolérance semble meilleure que celle des injections intra-vitréennes répétées de triamcinolone utilisée hors AMM, notamment en ce qui concerne le risque d'endophtalmie. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

#### ► Intérêt de santé publique :

Le poids des occlusions veineuses rétinienne sur la santé publique est faible. La réduction de la déficience visuelle est un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).

Au vu des données cliniques disponibles, à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX 700 µg est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement. En l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique a été évaluée dans une étude observationnelle LOUVRE 1. Cette étude a confirmé les résultats des études cliniques, à savoir une efficacité modeste en termes de gain d'acuité visuelle à 6 mois à la limite de la pertinence clinique, qui s'est maintenue jusqu'à 24 mois, et ont montré que dans la majorité des cas, les patients reçoivent 2 injections d'OZURDEX. Les mesures préventives pour diminuer le risque d'endophtalmie ont été observées (antibiothérapie, mesures d'asepsie, formation du médecin à l'injection intravitréenne) mais la contre-indication dans les formes ischémiques n'a pas été respectée. Compte tenu de ces résultats, il peut être considéré qu'OZURDEX répond partiellement au besoin de santé publique.

Toutefois, du fait de l'existence de nouvelles alternatives ayant l'AMM dans cette indication (LUCENTIS et EYLEA) et en l'absence de donnée comparative permettant de mettre en évidence la supériorité d'un médicament par rapport à l'autre et compte tenu de la tolérance d'OZURDEX, il ne peut être conclu à un impact positif supplémentaire d'OZURDEX sur la santé publique par rapport à ces alternatives.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intravitréen avec applicateurs reste important dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).**

#### 9.1.2 Uvéites non infectieuses

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

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

- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids de l'inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse sur la santé publique est faible. En l'absence d'alternatives ayant l'AMM dans cette indication et au vu des données disponibles à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle. A moyen et long termes, OZURDEX ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de donnée, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection notamment).

La spécialité OZURDEX apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique.

Au total, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intravitréen avec applicateurs reste important dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.**

### 9.1.3 OMD

▶ L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

▶ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif.

▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

▶ OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les cas suivants :

- patients pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,
- patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde,
- patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

▶ Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients pseudophaques.

► Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique est une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés<sup>18,19</sup>. L'OMD est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire<sup>20</sup>. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le poids de l'œdème maculaire sur la santé publique tient à la baisse d'acuité visuelle, à l'incapacité qu'il entraîne et à la dégradation de la qualité de vie qu'il engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le poids sur la santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, aucun impact n'est attendu de la spécialité OZURDEX par rapport à la stratégie actuelle en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients traités.

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des nombreux biais méthodologiques des études et l'absence de concordance entre les résultats des deux études versus injections simulées ;
- des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès 4<sup>ème</sup> mois après l'injection) ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé.
- des effets indésirables fréquents (cataracte, hypertension oculaire, hémorragie conjonctivale)

Un impact supplémentaire d'OZURDEX sur l'organisation des soins pourrait être attendu par rapport à LUCENTIS en termes de réduction du nombre d'injections et de visites de suivi, toutefois, l'augmentation de la pression intraoculaire observée fréquemment sous OZURDEX nécessite une surveillance régulière.

En conséquence, aucun impact sur la santé publique n'est attendu pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intravitréen avec applicateurs reste modéré dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte 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 :**

- **pseudophaques en cas d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,**
- **ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.**
- **ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.**

**Il reste insuffisant dans les autres cas.**

---

<sup>18</sup> Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

<sup>19</sup> Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

<sup>20</sup> Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 : 431-8.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM, à l'exception des patients adultes atteints de baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique ne répondant pas aux critères suivants :

- baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10,
- prise en charge du diabète a été optimisée,
- patients pseudophaques ayant un œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

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

## **010** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► **Conditionnements**

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

### ► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception.

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**29 avril 2015**

**OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur**  
**Boîte de 1 sachet avec applicateur (CIP : 34009 494 071 1 8)**

Laboratoire ALLERGAN FRANCE S.A.S.

DCI	Dexaméthasone
Code ATC (2015)	S01BA01 (corticoïde)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« 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. »</b>

SMR	<p>Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte, le service médical rendu par OZURDEX est <u>modéré</u> 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pseudophaques,</li> <li>- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.</li> <li>- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.</li> </ul> <p>Il est <u>insuffisant</u> dans les autres cas.</p>
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique.</li> <li>- OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de réponse insuffisante à un traitement non corticoïde.</li> <li>- OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.</li> </ul>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,</li> <li>- insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.</li> <li>- pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	27/07/2010 (procédure centralisée) : AMM initiale dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR) 16/06/2011 : extension d'indication au traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. 29/08/2014 : extension d'indication au traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception

Classification ATC	2015 S                    Organes sensoriels S01                Médicaments ophtalmologiques S01B              Anti-inflammatoires S01BA            Corticoïdes non associés S01BA0          Dexaméthasone
--------------------	---

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des Collectivités dans l'extension d'indication 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.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).

OZURDEX est indiqué dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.

**OZURDEX est indiqué dans le 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. »**

## 04 POSOLOGIE

---

« OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir rubrique Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Une nouvelle administration peut être envisagée chez les patients traités par OZURDEX qui ont présenté une réponse initiale au traitement et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier une nouvelle fois de ce traitement, sans être exposés à un risque significatif.

Une nouvelle administration peut être réalisée après environ six mois si le patient présente une baisse d'acuité visuelle et/ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne, secondaire à la récurrence ou à l'aggravation de l'œdème maculaire diabétique.

À ce jour, il n'y a aucune donnée concernant l'efficacité ou la tolérance suite à l'administration de doses répétées au-delà de 7 implants d'OZURDEX. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Le maintien de l'équilibre glycémique<sup>1</sup> et tensionnel<sup>2</sup> permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.

La photocoagulation au laser est le premier traitement à avoir démontré son efficacité dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD. La photocoagulation au laser focale s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Plus récemment les anti-VEGF, ranibizumab (2011) et aflibercept (2014) ont obtenu une AMM dans cette indication. Ils sont à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Ces traitements permettent d'obtenir un gain d'acuité visuelle par rapport au laser seul. En l'absence d'études spécifiques, ils ne sont pas recommandés dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

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-rétiniens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intra-vitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

---

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

Dans les OMD chroniques, en cas d'échec de ces traitements, un implant d'acétate de fluocinolone (ILUVIEN) est indiqué si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

La dexaméthasone en implant (OZURDEX) a une AMM dans la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez les patients pseudophaques ou insuffisamment répondeurs aux traitements non corticoïdes ou chez lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Aucun médicament ayant une AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD n'a d'indication strictement superposable à celle d'OZURDEX.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication dans l'OMD	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Corticoïde en implant intravitréen</b>					
<b>ILUVIEN</b> Acétonide de fluocinolone Novex Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante	26/06/2013	Modéré	ILUVIEN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chronique chez des patients adultes lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab).	Non
<b>Anti-VEGF en injection intravitréenne</b>					
<b>LUCENTIS</b> Ranibizumab Novartis Pharma	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.	22/06/2011	<b>Important</b> chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique 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.  <b>Insuffisant</b> dans les autres cas.	Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	oui
<b>EYLEA</b> Aflibercept Bayer Santé	EYLEA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique				

## 06.2 Autres technologies de santé

Autres traitements non médicamenteux :

- la photocoagulation par laser
- la vitrectomie.

### ► Conclusion

Chez des patients pseudophaques, la photocoagulation au laser, LUCENTIS et EYLEA sont des comparateurs cliniquement pertinents.

Chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, ILUVIEN est le comparateur cliniquement pertinent en cas d'œdème maculaire chronique uniquement.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
USA	Oui	Indication AMM
Allemagne	Oui	Indication AMM, à l'hôpital ou en ville
Italie	En cours	
Espagne	Oui depuis le 30/09/2014	Indication AMM, à l'hôpital
Portugal	Oui depuis le 17/11/2014	Indication AMM, à l'hôpital
Royaume-Uni	En cours (SMC/NICE)	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité d'OZURDEX dans le cadre de la prise en charge des patients ayant une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD repose principalement sur deux études pivot de protocoles identiques (études MEAD N°206207-010 et N°206207-011<sup>3</sup>) ayant comparé pendant 3 ans un implant intravitréen de dexaméthasone dosé à 350 µg ou 700 µg à des injections simulées. Note : dans la mesure où le dosage de dexaméthasone à 350 µg n'a pas d'AMM, seuls les résultats du dosage à 700 µg seront présentés comparativement aux injections simulées.

Une étude a été réalisée pour montrer la non-infériorité d'OZURDEX par rapport à LUCENTIS (ranibizumab) chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle (étude 024).

Pour des raisons de confidentialité, cette étude ne sera pas présentée ci-après, toutefois, la Commission de la transparence a tenu compte des résultats de cette étude dans ses conclusions.

<sup>3</sup> Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al<sup>3</sup>. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in patients with Diabetic Macular Oedema. *Ophthalmology* 2014 ;121:1904-14

### 8.1.1 Etudes versus injections simulées

Etudes MEAD N°206207-010 et N°206207-011	
Objectif principal de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'implant intravitréen de dexaméthasone pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique en comparaison à des injections simulées..
Méthode	Etudes comparatives versus placebo (injections simulées), randomisées en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age ≥ 18 ans,</li> <li>▪ Diabète de type I ou II avec HbA1C ≤ 10%,</li> <li>▪ Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ≥ 34 et ≤ 68 lettres ETDRS (20/50 ou moins, mais au moins 20/200 équivalent Snellen) pour l'œil étudié,</li> <li>▪ Epaisseur rétinienne à l'OCT ≥ 300 µm dans l'œil étudié,</li> <li>▪ OMD dans l'œil étudié impliquant le centre de la macula (fovéa) associée à la rétinopathie diabétique avec l'une des caractéristiques suivantes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement médical antérieur pour l'OMD,</li> <li>- traitement antérieur par laser dont le laser le plus récent était réalisé au moins 3 mois avant l'inclusion dans l'étude, de l'avis de l'investigateur, le patient serait en mesure d'améliorer de 15 lettres ou plus sa meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à l'inclusion, malgré la présence de lésions cicatricielles liées au laser,</li> <li>- de l'avis de l'investigateur, le patient ne pourrait pas tirer bénéfice d'un traitement par laser,</li> <li>- refus du traitement au laser par le patient.</li> </ul> </li> </ul>
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toute chirurgie oculaire de l'œil étudié dans les 90 jours précédant la sélection,</li> <li>▪ Traitement laser à moins de 3 mois de l'inclusion,</li> <li>▪ Diabète non contrôlé ou traité depuis peu ou avec passage d'hypoglycémiant oraux vers l'insuline depuis moins de 4 mois avant l'inclusion,</li> <li>▪ HbA1c supérieur à 10 % au moment de l'inclusion,</li> <li>▪ Traitement intravitréen de corticoïdes au cours des 6 mois précédant le recrutement (triamcinolone),</li> <li>▪ Traitement intravitréen d'anti-VEGF au cours des 3 mois précédant le recrutement,</li> <li>▪ Traitement par corticoïdes systémiques dans le mois précédent l'inclusion,</li> <li>▪ Antécédent de glaucome, d'hypertension oculaire,</li> <li>▪ Antécédent de PIO élevée en réponse à un traitement corticoïdes, une PIO &gt; 23 mmHg ou PIO &gt; 21 mmHg si traitement concomitant de l'œil étudié par un ou ≥ 2 agents hypotonisants lors de la sélection,</li> <li>▪ MAVC &lt; 34 lettres dans l'œil non étudié,</li> <li>▪ Aphakie ou présence de lentille intraoculaire,</li> <li>▪ Antécédent de vitrectomie pars plana ou de chorioretinopathie sévère,</li> <li>▪ Anticipation d'un besoin de chirurgie ou traitement laser dans l'année,</li> <li>▪ Néovascularisation de la rétine,</li> <li>▪ Infection oculaire,</li> <li>▪ OBVR ou OVCR, uvéite, œdème maculaire cystoïde pseudophaque, ou toute autre maladie dans l'œil de l'étude qui aurait pu contribuer à l'œdème maculaire.</li> </ul>
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>dexaméthasone 700 µg</b> en implant intravitréen</li> <li>▪ dexaméthasone 350 µg en implant intravitréen (hors AMM),</li> <li>▪ <b>Injection simulée</b></li> </ul> <p>Quel que soit le traitement injecté (ou simulé pour le placebo), l'évaluateur était différent de l'injecteur pour préserver l'évaluation masquée.</p>

Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement à J0 dans l'œil étudié.</li> <li>▪ Suivi des patients tous les 1,5 mois la première année, puis tous les 3 mois les deux années suivantes. Les patients re-traités au 36<sup>ème</sup> mois avaient une visite supplémentaire au 39<sup>ème</sup> mois.</li> <li>▪ Retraitement possible à la même dose et avec un maximum de 7 traitements sur les 3 ans, si l'épaisseur rétinienne dans la zone centrale était &gt; 175 µm à l'OCT ou selon l'interprétation de l'OCT par les investigateurs visant à déterminer tout signe d'œdème rétinien résiduel composé de kystes rétiens ou toute augmentation de l'épaisseur rétinienne à l'intérieur ou à l'extérieur de la zone centrale.</li> </ul>
Traitements associés	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Photocoagulation panrétinienne en cas de RD proliférative, à l'appréciation de l'investigateur et du patient</li> <li>▪ Chirurgie de la cataracte à l'appréciation de l'investigateur et du patient</li> </ul>
Traitements interdits au cours de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Corticoïde par voie systémique</li> <li>▪ Immunosuppresseurs</li> <li>▪ Warfarine ou héparine</li> <li>▪ Dialyse</li> <li>▪ Traitement pour l'œdème maculaire incluant les IVT de corticoïdes autres que celui de l'étude, corticoïde par voie périoculaire, traitements chirurgicaux ou au laser pour l'œdème maculaire, anti-VEGF et tout autre traitement pour l'œdème maculaire.</li> </ul>
Critères de jugement principaux	<p><u>Critère choisi par l'EMA et le reste du monde :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite).</li> </ul> <p><u>Critère choisi par la FDA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC <math>\geq</math> 15 lettres à 3 ans par rapport à la valeur initiale.</li> </ul>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variation moyenne de la MAVC à 3 ans par rapport à la valeur initiale</li> <li>▪ % de patient avec une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins de 15 lettres à 3 ans par rapport à l'inclusion.</li> <li>▪ % de patient avec une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins de 10 lettres à 3 ans par rapport à l'inclusion.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Le nombre de patients inclus dans chaque étude de phase III était basé sur l'analyse du critère principal d'efficacité entre les implants de dexaméthasone 350 µg et 700 µg par rapport à l'injection simulée (pourcentage de patients avec une amélioration de la MAVC au moins égale à 15 lettres).</p> <p>A partir des études cliniques sur l'OVR (206207-008 et 206207-009), il a été observé que la variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion était de 6,9 lettres et 2,9 lettres respectivement pour le groupe OZURDEX et le groupe injection simulée. L'écart-type observé était de 10 lettres. Pour les études 206207-010 et 011, il a été supposé une différence moyenne de 4 lettres (delta) de la variation moyenne de la MAVC d'OZURDEX versus l'injection simulée et d'une augmentation de 20% de l'écart type (12 lettres) lié d'une part au nombre accru des injections multiples et lié d'autre part à une plus longue durée de l'étude.</p> <p>Par conséquent, avec un risque <math>\alpha</math> à 5% un nombre total de 510 patients dans chaque étude, permettait d'obtenir une puissance de 86% (test de Chi2 bilatéral).</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>L'analyse du critère principal (Variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) a été réalisée par une analyse de la covariance (ANCOVA) avec le traitement comme variable à effet fixe et la MAVC à l'inclusion comme covariable dans la population en ITT pour chaque étude individuelle.</p> <p>Dans le plan d'analyse statistique prévu pour l'analyse combinée des études, le critère principal a été analysé par un modèle d'analyse de la covariance (ANCOVA) avec comme facteurs <u>le traitement</u> et <u>l'étude</u> et comme covariable la MAVC à l'inclusion.</p> <p>La méthode « LOCF » a été utilisée pour l'imputation des valeurs manquantes,</p>

excepté pour les analyses sur les critères secondaires, le % de visites avec un gain  $\geq 15$  lettres de la MAVC et le critère « données jusqu'à l'événement » pour lesquels les données observées ont été choisies.

Le test Cochran-Mantel-Haenszel a été utilisé pour l'analyse de l'amélioration de la MAVC  $\geq 15$  lettres par rapport à la valeur initiale à 3 ans (%).

Une analyse combinée des deux études MEAD était prévue au protocole.

De nombreuses analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole, toutefois, la randomisation n'a pas été stratifiée selon ces sous-groupes et aucune procédure de gestion du risque  $\alpha$  n'a été prévue. Par conséquent, ces analyses doivent être considérées à titre exploratoire. Parmi ces analyses en sous-groupes figurent les analyses chez les patients phaqes et pseudophaques et chez les patients ayant reçu ou non d'autres traitements (laser, anti-VEGF) avant l'étude.

## **Résultats :**

### **Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :**

#### **➤ Etude 010**

Un total de 494 patients a été inclus (population ITT), dont 163 dans le groupe dexaméthasone 700  $\mu\text{g}$  (OZURDEX), 166 dans le groupe dexaméthasone 350  $\mu\text{g}$  et 165 dans le groupe placebo.

Parmi les patients inclus, le pourcentage de patients ayant terminé les trois années d'étude a été de 65,6 % dans le groupe OZURDEX, 71,1 % dans le groupe dexaméthasone 350  $\mu\text{g}$  et 42,4 % dans le groupe injections simulées.

Les principales raisons d'arrêt prématuré de l'étude ont été la survenue d'un événement indésirable (10,9 % sur l'ensemble de 3 groupes) et le manque d'efficacité notamment dans le groupe injections simulées (22,4 % dans le groupe injections simulées versus 5,5 % et 8,4 % dans les groupes dexaméthasone 700  $\mu\text{g}$  et 350  $\mu\text{g}$ ).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes dans les 3 groupes.

L'âge moyen des patients était de 63 ans. Le pourcentage d'hommes (61,5 %) était plus élevé que celui des femmes (38,5 %).

L'ancienneté moyenne du diabète était de 16 ans avec une majorité de patients atteints d'un diabète de type 2 (91,1 %) et 70,0 % des patients avaient à l'inclusion un taux de HbA1c  $\leq 8$  %. La pression artérielle systolique moyenne (PAS) était de 140,6 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne (PAD) moyenne était de 78,8 mm Hg.

L'ancienneté moyenne de l'OMD avant l'inclusion était de 28,39 mois. L'OMD était de type focal dans 37,9 % des cas, diffus dans 19,2 % des cas et intermédiaire dans 37,0 % des cas. L'épaisseur centrale de la rétine moyenne mesurée à l'OCT était de 454,4  $\mu\text{m}$ .

La MAVC moyenne des yeux étudiés était de 56,3 lettres sur l'échelle ETDRS.

Les patients avaient été traités précédemment pour leur OMD par laser dans 71,5 % des cas, par anti-VEGF dans 10,1 % des cas, par un corticoïde intravitréen dans 16,4 % des cas et 23,9 % des patients étaient naïfs de tout traitement.

A l'inclusion, 71,5 % des patients avait un œil étudié phaqué (cristallin naturel) et 28,5 % avaient un œil pseudophaqué (cristallin artificiel = opéré de la cataracte).

La pression intraoculaire (PIO) moyenne était de 15,4 mm Hg.

#### **➤ Etude 011**

Un total de 554 patients a été inclus (population ITT), dont 188 dans le groupe dexaméthasone 700  $\mu\text{g}$ , 181 dans le groupe dexaméthasone 350  $\mu\text{g}$  et 185 dans le groupe placebo.

Parmi les patients inclus, le pourcentage de patients ayant terminé les trois années d'étude a été de 63,1 % dans le groupe OZURDEX, 62,9 % dans le groupe dexaméthasone 350 µg et 44,1 % dans le groupe injections simulées.

Les principales raisons d'arrêt prématuré de l'étude ont été la survenue d'un événement indésirable (14,2 % sur l'ensemble de 3 groupes) et le manque d'efficacité notamment dans le groupe injections simulées (7,5 % et 6,2 % dans les groupes dexaméthasone 700 µg et 350 µg et 25,3 % dans le groupe injections simulées).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient globalement homogènes dans les groupes étudiés.

L'âge moyen des patients était de 61,9 ans. Le pourcentage d'hommes (59,9 %) était plus élevé que celui des femmes (40,1 %).

L'ancienneté moyenne du diabète était d'environ 16 ans avec une majorité de patients atteints d'un diabète de type 2 (92,2 %). On peut noter un déséquilibre entre les groupes en termes de taux d'HB1C reflétant un moins bon contrôle du diabète dans les groupes traités par dexaméthasone avec un taux d'HB1C > 8 % chez 36,2 % des patients du groupe OZURDEX, 34,3 % de ceux du groupe dexaméthasone 350 µg versus 25,9 % dans le groupe injections simulées.

La pression artérielle systolique moyenne (PAS) était de 137,4 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne (PAD) moyenne était de 79,0 mm Hg.

L'ancienneté moyenne de l'OMD avant l'inclusion était de 24,5 mois. L'OMD était de type focal dans 39,4 % des cas, diffus dans 19,1 % des cas et intermédiaire dans 35,6 % des cas. L'épaisseur centrale de la rétine moyenne mesurée à l'OCT était de 472,0 µm.

La MAVC moyenne des yeux étudiés était de 56,0 lettres sur l'échelle ETDRS. Les patients avaient été traités précédemment pour leur OMD par laser dans 62,3 % des cas, par anti-VEGF dans 7,2 % des cas, par un corticoïde intravitréen dans 19,3 % des cas et 31,2 % des patients étaient naïfs de tout traitement.

A l'inclusion, 75,8 % des patients avait un œil étudié phaque et 24,2 % avaient un œil pseudophaque.

La pression intraoculaire (PIO) moyenne était de 15,4 mm Hg.

#### Nombre d'injections au cours de l'étude :

##### ➤ Etude 010

Le nombre moyen d'injections au cours des 3 ans a été de 4,2 injections dans le groupe OZURDEX et de 3,2 dans le groupe injections simulées (à noter qu'il y a eu beaucoup d'arrêts prématurés de l'étude dans ce groupe).

##### ➤ Etude 011

Le nombre moyen d'injections au cours des 3 ans a été de 4,1 injections dans le groupe OZURDEX et de 3,3 dans le groupe injections simulées (à noter qu'il y a eu beaucoup d'arrêts prématurés de l'étude dans ce groupe).

#### Critère de jugement principal (voir tableau 1) :

La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées en termes de Variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale (3 ans) (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) a été démontrée uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 2,1 lettres ( $p = 0,016$ ), toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

Critères de jugement secondaires (voir tableau 2) :

Dans les deux études MEAD, OZURDEX a été supérieur aux injections simulées en termes de :

- pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 10$  lettres avec des différences de 8,8 % dans l'étude 010 ( $p = 0,038$ ) et de 11,5 % dans l'étude 011 ( $p = 0,003$ ) ;
- pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres avec des différences de 15,6 % dans l'étude 010 ( $p = 0,038$ ) et de 9,7 % dans l'étude 011 ( $p = 0,040$ ).

OZURDEX a été supérieur aux injections simulées en termes de variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 3,2 lettres ( $p = 0,020$ ), toutefois cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

**Tableau 1 : Variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale (3 ans) (approche Aire Sous la Courbe) par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) (population ITT)**

	Etude 206207-010		Etude 206207-011	
	OZURDEX N = 163	injection simulée N = 165	OZURDEX N = 188	injection simulée N = 185
<b>MAVC(ETDRS) à l'inclusion (<math>\pm</math> EC)</b>	56,2 ( $\pm$ 10,05)	56,8 ( $\pm$ 8,66)	55,9 ( $\pm$ 9,83)	67,0 ( $\pm$ 8,76)
<b>Variation de la MAVC de 1,5 mois à 3 ans (ASC) par rapport à l'inclusion (<math>\pm</math> ET)</b>	4,1 ( $\pm$ 8,16)	1,9 ( $\pm$ 7,74)	2,9 ( $\pm$ 8,55)	2,0 ( $\pm$ 8,20)
Différence OZURDEX versus injection simulée IC <sub>95%</sub> p	2,1 [0,4 ; 3,8] 0,016		0,8 [-0,9 ; 2,4] 0,366	

**Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT)**

	Etude 206207-010		Etude 206207-011	
	OZURDEX N = 163	injection simulée N = 165	OZURDEX N = 188	injection simulée N = 185
<b>% de patients ayant un gain <math>\geq 15</math> lettres à 3 ans</b>	22,1	13,3	22,3	10,8
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC <sub>95%</sub> p	8,8 [0,5 ; 17,0] 0,038		11,5 [4,1 ; 19] 0,003	
<b>% de patients ayant un gain <math>\geq 10</math> lettres à 3 ans</b>	38,7	23,0	34,6	24,9
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC <sub>95%</sub> p	15,6 [5,8 ; 25,4] 0,002		9,7 [0,5 ; 18,9] 0,040	
<b>Variation moyenne de la MAVC à 3 ans par rapport à l'inclusion</b>	4,1 ( $\pm$ 8,16)	0,8 ( $\pm$ 7,74)	1,3 ( $\pm$ 17,03)	-0,0 ( $\pm$ 15,41)
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC <sub>95%</sub> p	3,2 [0,5 ; 5,9] 0,020		1,1 [-2,1 ; 4,3] NS	

Analyses sur les sous-groupes de patients retenus dans l'indication de l'AMM (analyses prévues dans le protocole, pas de stratification de la randomisation) :

▪ **Patients pseudophaques (voir tableau 3) :**

Dans les deux études MEAD, OZURDEX a été supérieur au placebo chez les patients pseudophaques en termes de variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) avec une différence de 6,9 lettres (p = 0,001) dans l'étude 010 et de 3,6 lettres (p = 0,018) dans l'étude 011. La différence entre les groupes a atteint le seuil de pertinence clinique (5 lettres) uniquement dans l'étude 010.

OZURDEX a été supérieur au placebo chez les patients pseudophaques en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 15,4 % (p = 0,017).

▪ **Patients ayant reçu d'autres traitements (laser, anti-VEGF) avant l'inclusion (voir tableau 4) :**

Dans les deux études MEAD, OZURDEX a été supérieur au placebo chez les patients ayant des antécédents de traitement en termes de variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à la visite finale par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée à chaque visite) uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 2,6 lettres (p = 0,011), toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

Dans les deux études MEAD, OZURDEX a été supérieur aux injections simulées chez les patients ayant des antécédents de traitements en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres avec une différence de 10,9 % (p = 0,20) dans l'étude 010 et 9,8 % (p = 0,032) dans l'étude 011.

**Tableau 3 : Résultats dans le sous-groupe des patients pseudophaques (population ITT)**

	Etude 206207-010		Etude 206207-011	
	OZURDEX N = 44	injection simulée N = 50	OZURDEX N = 42	injection simulée N = 51
<b>Variation moyenne de la MAVC de 1,5 mois à 3 ans (ASC) par rapport à l'inclusion</b>	9,5 (± 10,45)	2,6 (± 10,42)	4,9 (± 7,89)	1,3 (± 7,02)
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC <sub>95%</sub> p	6,9 [2,7 ; 11,1] 0,001		3,6 [0,6 ; 6,6] 0,018	
<b>% de patients ayant un gain ≥ 15 lettres à 3 ans</b>	34,1	16,0	11,9	5,9
Différence OZURDEX versus inj. Simulée IC <sub>95%</sub> p	15,4 [2,8 ; 28,0] 0,017		6,0 [-5,7 ; 17,8] NS	

**Tableau 4 : Résultats dans le sous-groupe des patients ayant des antécédents de traitement par laser ou anti-VEGF (population ITT)**

	Etude 206207-010		Etude 206207-011	
	OZURDEX N = 123	injection simulée N = 127	OZURDEX N = 124	injection simulée N = 134
<b>Variation moyenne de la MAVC de 1,5 mois à 3 ans (ASC) par rapport à l'inclusion</b>	3,8 (± 8,49)	1,6 (± 7,13)	2,7 (± 8,97)	1,8 (± 7,92)
Différence OZURDEX versus inj. simulée IC <sub>95%</sub> p	2,6 [0,6 ; 4,6] 0,011		0,7 [-1,3 ; 2,6] NS	
<b>% de patients ayant un gain ≥ 15 lettres à 3 ans</b>	22,0	11,0	21,0	11,2
Différence OZURDEX versus inj. Simulée IC <sub>95%</sub> p	10,9 [1,8 ; 20,0] 0,020		9,8 [0,8 ; 18,7] 0,032	

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

#### Analyse combinée des études MEAD

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement par OZURDEX ou à la procédure d'injection les plus fréquemment rapportés ont été : cataracte (20,1 % versus 6 % avec les injections simulées), augmentation de la PIO (27,7 % versus 2,3 %), hémorragie conjonctivale (16,4 % versus 9,7 %), hypertension oculaire (5,8 % versus 1,1 %).

L'augmentation de la PIO n'a pas dépassé 3,2 mm Hg à toutes les visites dans le groupe traité par OZURDEX.

L'incidence des événements indésirables oculaires graves liés au traitement a été de 4,6 % dans le groupe OZURDEX et de 0,3 % dans le groupe injections simulées. Il s'agissait principalement de cataracte (10 patients versus 3) et d'hémorragie intravitréenne (10 patients versus 5).

Les événements oculaires graves liés à l'injection (détachement de rétine, glaucome, endophtalmie) ont concerné moins de 1 % des patients.

### 8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance relatives aux indications dans l'œdème maculaire consécutif à une OBVR ou une OVCR et dans le traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse, couvrant la période du 17 juin 2009 au 28 février 2014.

Trois cas de cécité, associés à la migration de l'implant, entraînant un œdème de la cornée chez les patients ayant des antécédents de rupture de la capsule postérieure ont été rapportés. Ce point a été ajouté à la section « Contre-indications » du RCP.

Une revue des cas rapportant une migration du dispositif avec ou sans œdème de la cornée a été faite dans le PSUR 6 (28 janvier 2013 – 27 janvier 2014). Sur la base de cette analyse, le CCDS a été mis à jour afin d'inclure :

- dans la rubrique « contre-indications » : implant intraoculaire à fixation iridienne ou transsclérale,

- dans la section « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des informations supplémentaires sur le risque de migration de l'implant dans la chambre antérieure pouvant entraîner un œdème de la cornée qui peut évoluer jusqu'à nécessiter une greffe de la cornée.

La revue des cas d'intérêt a conduit à la modification de la rubrique « Effet indésirable » avec l'ajout des effets indésirables suivants : endophtalmie, complication lors de l'implantation, migration du dispositif, hypotonie oculaire et décollement de la rétine.

### 8.2.3 Données issues du RCP

Les données de tolérance recueillies avec partir des cliniques relatives à l'ensemble des indications d'OZURDEX ont permis d'établir la liste des effets indésirables et leur fréquence : Les effets indésirables très fréquents ( $\geq 10/100$ ) observés avec OZURDEX sont : augmentation de la PIO, cataracte et hémorragie conjonctivale.

Les effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ) observés avec OZURDEX sont : maux de tête, Hypertension oculaire, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré\*, acuité visuelle réduite\*, trouble/altération de la vision, décollement du vitré\*, corps flottants du vitré\*, opacités du vitré\*, blépharite, douleur oculaire\*, photopsie\*, œdème conjonctival\*, hyperémie conjonctivale\*.

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

#### « Œdème maculaire diabétique »

La tolérance d'OZURDEX chez des patients présentant un œdème maculaire diabétique a été évaluée dans deux études de phase III, randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo. Dans les 2 études, 347 patients au total ont été randomisés et ont reçu OZURDEX et 350 patients ont reçu un placebo.

Pendant toute la durée de l'étude, la cataracte et l'augmentation de la PIO étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX (voir ci-dessous).

Dans les études cliniques de l'OMD sur trois ans, 87 % des patients dont l'œil phaqué a été traité par OZURDEX présentaient à l'inclusion un certain degré d'opacification du cristallin/de cataracte précoce. Pour l'ensemble des études sur trois ans, l'incidence de tous les types de cataracte observés (p. ex., cataracte corticale, cataracte diabétique, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, cataracte lenticulaire, cataracte) était de 68 % chez les patients dont l'œil phaqué a été traité par OZURDEX tout au long de l'étude. 59 % des patients dont l'œil phaqué a été étudié, ont dû subir une chirurgie de la cataracte avant la visite finale à trois ans, la majorité des interventions ayant été réalisée au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> années.

La PIO moyenne dans l'œil étudié était la même à l'inclusion dans les deux groupes de traitement (15,3 mmHg). L'augmentation moyenne par rapport à la PIO initiale n'a pas dépassé 3,2 mmHg à toutes les visites dans le groupe traité par OZURDEX ; la PIO moyenne étant maximale lors la visite réalisée 1,5 mois après l'injection et retrouvant environ sa valeur à l'inclusion dans les 6 mois suivant l'injection. Le taux et l'amplitude de l'augmentation de la PIO suite à un traitement par OZURDEX n'ont pas augmenté suite à une nouvelle injection.

Chez 28 % des patients traités par OZURDEX, l'augmentation de la PIO était  $\geq 10$  mm Hg par rapport à la valeur initiale lors d'une ou de plusieurs visites de l'étude. À l'inclusion 3 % des patients ont eu recours à un ou plusieurs médicaments visant à diminuer la PIO. Dans l'ensemble 42 % des patients ont eu recours à des médicaments visant à réduire la PIO à un moment ou à un autre au cours des études sur trois ans, avec une majorité de patients recevant plus d'un traitement. L'utilisation maximale (33 %) a eu lieu au cours des 12 premiers mois et est restée similaire d'une année sur l'autre.

Au total, 4 patients (1 %) traités par OZURDEX ont subi une intervention de l'œil étudié pour traiter une augmentation de la PIO. Un patient a dû subir une intervention chirurgicale par incision (trabéculéctomie) suite à une augmentation de la PIO cortisonique ; un patient a subi une trabéculéctomie suite à la présence de fibrine dans la chambre antérieure qui bloquait l'évacuation de l'humeur aqueuse, provoquant ainsi une augmentation de la PIO ; un patient a subi une iridotomie pour un glaucome à angle fermé et un patient a subi une iridectomie secondaire à une chirurgie de la cataracte. Aucun patient n'a eu recours à un retrait de l'implant par vitrectomie pour contrôler la PIO. »

### 08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance d'OZURDEX, implant intravitréen de dexaméthasone dosé à 700 µg dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD repose sur deux études cliniques (MEAD 010 et 011) de protocoles identiques versus placebo (injections simulées), randomisées en simple aveugle (évaluateur masqué), d'une durée de 3 ans. L'étude comportait aussi un bras dexaméthasone 350 µg (dosage non validé par l'AMM).

Les patients inclus avaient un OMD dû un diabète de type I ou II, impliquant le centre de la macula. Leur acuité visuelle était  $\geq 34$  et  $\leq 68$  lettres ETDRS. Les patients inclus ne pouvaient pas bénéficier d'un traitement au laser ou refusaient un traitement au laser. Le diabète devait être contrôlé avec une HbA1C  $\leq 10$  %.

Les patients ont reçu leur traitement à J0 puis des retraitements étaient possibles, avec un maximum de 7 traitements au cours des 3 années d'étude, si l'épaisseur rétinienne dans la zone centrale était  $> 175$  µm à l'OCT ou selon l'interprétation de l'OCT par les investigateurs visant à déterminer tout signe d'œdème rétinien résiduel composé de kystes rétiens ou toute augmentation de l'épaisseur rétinienne à l'intérieur ou à l'extérieur de la zone centrale. Ces critères de retraitement ne tiennent pas compte aussi de l'acuité visuelle contrairement aux préconisations de l'AMM.

Les études 010 et 011 ont inclus, respectivement, 494 et 554 patients. Il convient de noter qu'un pourcentage important de patients a arrêté prématurément l'étude (34,4 et 36,9 % dans le groupe OZURDEX et 57,6 et 55,9 % dans le groupe injections simulées). La principale cause d'arrêt prématuré de l'étude dans le groupe injections simulées était due au manque d'efficacité (22,4 et 25,3 % versus 5,5 % et 7,5 % dans le groupe OZURDEX). Dans l'ensemble des groupes, le pourcentage d'arrêt de traitement pour effets indésirables était comparable, de 10 et 14 % dans respectivement dans les 010 et 011. Le calcul des effectifs de ces deux études n'a pas tenu compte d'un pourcentage prévisible d'arrêt prématuré de l'étude. Par ailleurs, aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été prévue au protocole.

Les caractéristiques des patients étaient globalement homogènes entre les groupes mais les patients du groupe OZURDEX dans l'étude 011 avait un moins bon contrôle de leur diabète avec un pourcentage de patients ayant un taux d'HB1c  $> 8$  % de 36,2 % comparativement aux patients du groupe injections simulées (25,9 %).

Dans la population ITT, la variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans (aire sous la courbe) par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe OZURDEX que dans le groupe injections simulées seulement dans l'étude 010 : 4,1 lettres avec OZURDEX versus 1,9 lettres avec les injections simulées, soit une différence de 2,1 lettres ( $p = 0,016$ ). Toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente ( $< 5$  lettres).

Dans les deux études, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres à 3 ans a été plus important avec OZURDEX qu'avec les injections simulées :

- Etude 010 : 22,1% versus 13,3 % soit une différence de 8,8 % ( $p = 0,038$ )
- Etude 011 : 22,3 % versus 10,8 % soit une différence de 11,5 % ( $p = 0,003$ )

Des analyses en sous-groupes, prévues au protocole (sans stratification de la randomisation), ont été réalisées notamment chez les patients pseudophaques et chez les patients ayant reçu d'autres traitement avant l'inclusion (laser, anti-VEGF) :

- Chez les patients pseudophaques :
  - La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées a été démontrée dans les deux études, en termes de variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans par rapport à l'inclusion avec une différence de 6,9 lettres ( $p = 0,001$ ) dans l'étude 010 et de 3,6 lettres ( $p = 0,018$ ) dans l'étude 011, cette dernière valeur n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique.
  - La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres à 3 ans a été démontrée uniquement dans l'étude 010 (24,2 % versus 8,8 %,  $p = 0,017$ )
- Chez les patients avec antécédents de traitements :
  - La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées en termes de variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans (Aire sous la courbe) par rapport à l'inclusion a été démontrée uniquement dans l'étude 010 avec une différence de 2,6 lettres ( $p = 0,11$ ), toutefois cette différence n'est pas cliniquement pertinente.
  - La supériorité d'OZURDEX par rapport aux injections simulées en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres à 3 ans a été dans les deux études : 22,0 % versus 11,0 % dans l'étude 010 ( $p = 0,020$ ) et 21,0 % versus 11,2 % dans l'étude 011 ( $p = 0,032$ ).

Au total, les résultats des deux études MEAD ont en évidence des effets de faible amplitude avec OZURDEX par rapport aux injections simulées, n'atteignant pas toujours la significativité statistique dans l'étude 011, notamment pour le critère de jugement principal (variation de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans), et atteignant le seuil de pertinence clinique pour ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients pseudophaques. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des biais liés notamment au pourcentage important d'arrêts prématurés de l'étude dont il n'a pas été tenu compte dans le calcul des effectifs et pour lequel aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été prévue au protocole de ces deux études et, dans l'étude 011, à un moins bon contrôle du diabète chez les patients traités par OZURDEX. De plus, la non prise en compte de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque  $\alpha$  pour les nombreuses analyses en sous-groupes réalisées ne permettent pas de conclure sur l'intérêt d'OZURDEX dans ces sous-groupes, en particulier, chez les patients pseudophaques et chez les patients ayant reçu des traitements antérieurs (laser, anti-VEGF). On ne dispose pas de données spécifiques chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

La tolérance au cours des études MEAD a été conforme au profil de tolérance connu de la dexaméthasone en implant intravitréen avec une fréquence importante de cataracte (20,1 % avec OZURDEX versus 6,0 % avec les injections simulées), d'augmentation de la PIO (27,7 % versus 2,3 %) et d'hémorragie conjonctivale (16,4 % versus 9,7 %).

Les événements oculaires graves liés à l'injection (décollement de rétine, glaucome, endophtalmie) ont concerné moins de 1 % des patients.

## 08.4 Programme d'études

Sans objet.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle est un préalable à tout traitement de l'œdème maculaire diabétique.

La photocoagulation au laser et les anti-VEGF intravitréens sont des traitements de première intention.

La photocoagulation au laser focale s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa. Les anti-VEGF sont réservés aux formes diffuses d'œdème maculaire ou focale atteignant le centre de la fovéa.

OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les cas suivants :

- patients pseudophaques en cas d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,
- patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.
- patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

► L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► OZURDEX est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire chez l'adulte ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et dont la prise en charge du diabète a été optimisée, dans les cas suivants :

- patients pseudophaques en cas de d'œdème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,
- patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde,
- patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

► Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients pseudophaques.

► Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique est une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés<sup>4,5</sup>. L'OMD est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire<sup>6</sup>. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

---

<sup>4</sup> Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

<sup>5</sup> Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

<sup>6</sup> Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 : 431-8.

Le poids de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle, à l'incapacité qu'il entraîne et à la dégradation de la qualité de vie qu'il engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le poids sur la santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, aucun impact n'est attendu de la spécialité OZURDEX par rapport à la stratégie actuelle en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients traités.

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des nombreux biais méthodologiques des études et l'absence de concordance entre les résultats des deux études versus injections simulées ;
- des doutes sur le rythme d'administration tous les 6 mois qui ne paraît pas optimal (perte d'efficacité dès 4<sup>ème</sup> mois après l'injection) ;
- de l'absence de données chez le patient diabétique mal contrôlé.
- des effets indésirables fréquents (cataracte, hypertension oculaire, hémorragie conjonctivale)

Un impact supplémentaire d'OZURDEX sur l'organisation des soins pourrait être attendu par rapport à LUCENTIS en termes de réduction du nombre d'injections et de visites de suivi, toutefois, l'augmentation de la pression intraoculaire observée fréquemment sous OZURDEX nécessite une surveillance régulière.

En conséquence, aucun impact sur la santé publique n'est attendu pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZURDEX dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte est modéré 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 :**

- pseudophaques,
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

**Il est insuffisant dans les autres cas.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique :**

- chez les patients pseudophaques,
- ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. »

**et aux posologies de l'AMM.**

**► Taux de remboursement proposé : 30 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez l'adulte :

- **OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS chez les patients pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique.**
- **OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.**
- **OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.**

## 010.3 Population cible

La population cible d'OZURDEX dans son extension d'indication est définie par les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique, pour lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :

- pseudophaques en cas de forme diffuse ou de fuites centrales
- ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est de 4,6 % (Mandereau-Bruno<sup>7</sup>) soit, en se rapportant à la population générale française âgée de 18 ans et plus (données INED 2015), une population de 2 302 000 patients.

La prévalence de l'œdème maculaire diabétique chez les diabétiques a été estimé à 4,8 % (Delcourt, 2009<sup>8</sup>) soit 110 000 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 73 260 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Entred) soit 36 630 patients.

Patients pseudophaques ayant un OMD diffus ou avec fuites centrales :

Environ la moitié des OMD sont diffus (Romero, 2007<sup>9</sup>) soit environ 18 315 patients.

OMD avec fuites centrales (avis d'expert) : environ 10 000 patients.

Soit un total de 28 315 patients.

La proportion des pseudophaques peut être évaluée sur la base des études (MEAD, 024, VISTA et VIVID) autour de 30 % soit **8 500** patients pseudophaques ayant un OMD diffus ou avec fuites centrales avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique.

Patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde : selon avis d'experts, la proportion de patients non répondeurs à un traitement par anti-VEGF et/ou par laser peut être

<sup>7</sup> Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse- Edoth S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(30-31):493-9. <http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/> 2014\_30-31\_1.html

<sup>8</sup> Delcourt et al. Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French population. Diabetes Metab 2009 ; 35:431-8.

<sup>9</sup> 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. J Diabetes Complications 2007; 21:172-80.

estimée entre 15 et 20 % soit une population de **5 500 à 7 300** patients ayant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique, non répondeurs à un traitement non corticoïde.

Patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne conviendrait pas : selon avis d'expert, la proportion des patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne conviendrait pas peut être estimée entre 20 et 35 % soit une population de **7 300 à 12 800** patients ayant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle associée et un bon équilibre glycémique pour lesquels un traitement non corticoïde ne conviendrait pas.

**Au total, la population cible d'OZURDEX dans son extension d'indication peut être estimée entre 21 300 et 28 600 patients.**

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► **Conditionnement**

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

### ► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception.

### ► **Demandes de données**

La Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires sur l'utilisation d'OZURDEX en pratique réelle dans un délai de 2 ans portant sur :

- les conditions de mises sous traitement (caractéristiques des patients, contrôle du taux d'HB1Ac, contrôle de la pression artérielle, traitements antérieurs, échec aux traitements antérieurs) ;
- les conditions d'utilisation de la spécialité (fréquence des injections, visites de suivi, critères de retraitement et d'arrêt de traitement) ;
- l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme dans la population globale des patients traités par OZURDEX et en fonction des sous-groupes définis par l'AMM (patients pseudophaques, patients en échec d'un traitement non corticoïde, patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 septembre 2012

**OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur**  
**Boîte de 1 sachet avec applicateur (CIP : 494 071-1)**

**Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS**

dexaméthasone

Code ATC : S01BA01

Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Date de l'AMM : 27 juillet 2010 (procédure centralisée)

Modification de l'AMM : 16/06/2011 (extension d'indication au traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse)

Motif de la demande : Demande d'inscription Sécurité et Collectivités dans l'extension d'indication au « traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse ».

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

dexaméthasone

### 1.2. Indication

« OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).

OZURDEX est indiqué dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. »

### 1.3. Posologie

« OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intra-vitréennes.

#### Posologie

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement sans être exposés à un risque significatif (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'OZURDEX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau.

Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois, sont très limitées (voir rubrique 5.1 du RCP). A ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses répétées dans l'uvéite non-infectieuse ou allant au-delà de 2 administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4 du RCP).

#### Groupe de patients particuliers

##### *Patients âgés (65 ans et plus)*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

#### *Insuffisance rénale*

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

#### *Insuffisance hépatique*

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'OZURDEX dans la population pédiatrique en rapport avec les œdèmes maculaires suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne.

#### Mode d'administration

Implant intravitréen à usage unique avec applicateur, réservé à la voie intravitréenne uniquement.

Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie contrôlées incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent).

Une antibiothérapie par voie locale à large spectre devrait être administrée avant et le jour même de la procédure d'injection. Une anesthésie locale adaptée doit être administrée. Retirer le sachet en aluminium de la boîte et vérifier qu'il n'est pas endommagé (voir rubrique 6.6). Puis, sur un champ stérile, ouvrir le sachet et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer le capuchon de l'applicateur avec précaution. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Tenir l'applicateur dans une main puis tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle s'en détache. Ne pas tordre ou plier la languette. En maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut, à l'opposé de la sclère, insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, puis la rediriger vers le centre de l'œil dans la cavité vitréenne, jusqu'à ce que la gaine de silicone soit en contact avec la conjonctive. Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré.

Immédiatement après l'injection d'OZURDEX, procéder à une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection afin de confirmer la mise en place de l'implant. Dans la grande majorité des cas, la visualisation est possible. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre un coton-tige stérile et appuyer légèrement sur la zone autour du site d'injection pour faire apparaître l'implant.

A la suite de l'injection intravitréenne, les patients doivent recevoir un traitement antibiotique à large spectre. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2011)

S	Organes sensoriels
S01	Médicaments ophtalmologiques
S01B	Anti-inflammatoires
S01BA	Corticoïdes non associés
S01BA01	Dexaméthasone

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

OZURDEX est le premier implant à base de dexaméthasone, administré par injection intravitréenne avec un applicateur, indiqué dans le traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil consécutive à une uvéite non infectieuse.

Il n'existe pas d'autre médicament local ayant obtenu l'AMM dans la même indication.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun médicament n'a d'AMM dans cette indication mais sont utilisés corticoïdes topiques, péri-oculaires ou par injections intravitréennes.

Des traitements systémiques (corticoïdes, immunosuppresseurs) sont utilisés lorsqu'il existe une maladie systémique sous-jacente.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni une étude clinique de phase III (étude HURON) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la dexaméthasone en implant intravitréen comparativement à des injections simulées.

### 3.1. Efficacité

#### Etude HURON :

Cette étude de phase III, randomisée en double aveugle, a comparé l'administration d'un implant intravitréen de dexaméthasone aux doses 350 µg et 700 µg à des injections simulées chez des patients ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite postérieure ou intermédiaire non infectieuse. Les traitements ont été évalués 8 semaines après l'injection. Les patients ont ensuite été suivis pendant 26 semaines.

#### Critères d'inclusion :

- âge  $\geq 18$  ans,
- inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite postérieure ou intermédiaire basée sur une nomenclature standardisée dans au moins un œil,
- score du flou du vitré coté au moins à +1,5 (sur une échelle de 0 à 4) à la visite de sélection et à l'inclusion,

- score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) compris entre 10 lettres (approximativement équivalent 20/640<sup>1</sup> sur l'échelle de Snellen ou 1/30 de l'échelle de Monoyer) et 75 lettres (approximativement équivalent 20/32 sur l'échelle de Snellen ou 6/10 de l'échelle de Monoyer<sup>2</sup>) à l'examen oculaire, mesuré à l'inclusion par la méthode ETDRS,
- patient pouvant être traité par :
  - o des corticoïdes locaux et des AINS si les doses étaient stables depuis au moins 2 semaines avant la visite de sélection et le restaient pendant toute la durée de l'étude,
  - o des immunosuppresseurs (cyclosporine, méthotrexate) si les doses étaient stables depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection et le restaient pendant toute la durée de l'étude,
  - o des corticoïdes oraux si les doses étaient inférieures à 20 mg de prednisone (ou équivalent) et à dose constante depuis au moins 1 mois avant la visite de sélection et le restaient pendant toute la durée de l'étude.

L'utilisation de topiques cycloplégiques (homatropine, atropine) était laissée à l'appréciation de l'investigateur.

#### Principaux critères de non-inclusion :

- toute pathologie systémique non contrôlée ou infection par le VIH,
- prise d'anticoagulant dans les 2 semaines précédant l'inclusion,
- allergie connue au traitement de l'étude ou à l'un des composants du dispositif ou des agents utilisés pour l'étude (fluorescéine, gouttes pour dilatation de l'œil),
- traitement antérieur par OZURDEX,
- pression intra oculaire supérieure à 21 mm Hg ou inférieure à 5 mm Hg,
- antécédent d'élévation de la pression intra-oculaire (PIO) après un traitement par corticoïde (augmentation de plus de 10 mm Hg ou PIO > 25 mm Hg),
- antécédent d'hyperpression intra oculaire,
- utilisation de traitement anti-glaucomeux,
- antécédent de chorio-rétinopathie centrale sérieuse dans l'un ou l'autre œil,
- toute infection active de l'œil,
- toxoplasmose inactive ou active de l'œil,
- contre-indication à une dilatation de l'œil,
- toute pathologie oculaire pouvant interférer avec l'évaluation,
- injections péri-oculaires dans l'œil de l'étude dans les 8 jours précédents l'inclusion,
- antécédent d'injection intra vitréenne de corticoïde dans l'œil étudié (sauf si utilisation de triamcinolone et injection remontant à plus de 26 semaines et doses totales < 4 mg),
- toute utilisation de Retisert™ (implant dans le vitré de fluocinolone acétonide) dans l'œil étudié,
- chirurgie intraoculaire (cataracte inclus et laser) dans les 90 jours avant l'inclusion,
- aphakie ou lentilles intra oculaires,
- antécédent de vitrectomie pars plana, d'infection herpétique de l'œil ou des annexes,
- score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) < 34 lettres (approximativement équivalent à un score de Snellen de 20/200 ou 1/10) de l'œil controlatéral,
- uvéite attendue comme insensible à la corticothérapie,
- préphthisis.

<sup>1</sup> Echelle de Snellen : selon cette échelle, l'acuité visuelle d'une personne est « normale », à savoir 20/20, si la personne peut lire la dernière ligne de l'échelle de Snellen à une distance de 20 pieds (soit environ 6 mètres). Une acuité visuelle de 20/200 indique que la personne ne peut lire que la première ligne à une distance de 20 pieds alors qu'une personne ne présentant aucune déficience peut lire cette même ligne à une distance de 200 pieds. Selon l'OMS, on parle de basse vision pour une acuité visuelle corrigée à partir de 20/70.

<sup>2</sup> Echelle de Monoyer : selon cette échelle l'acuité visuelle se mesure en dixième : de 1 à 10. Une acuité de 10/10ème correspond à une vision courante permettant de distinguer un objet de 7,3 mm à 5 m. On parle de basse vision pour une acuité visuelle corrigée entre 3/10 et 1/20.

#### Traitements étudiés :

- une administration intravitréenne d'un implant contenant 700 µg de dexaméthasone (OZURDEX),
- une administration intravitréenne d'un implant contenant contenant 350 µg de dexaméthasone (dose non validée par l'AMM),
- une administration simulée correspondant à l'application d'un injecteur sans injection.

Remarque : seuls les résultats relatifs à la dose de dexaméthasone validée par l'AMM (700 µg) seront présentés.

#### Co-traitements :

Avant l'intervention, tous les patients ont reçu un traitement antibiotique oculaire dans les 3 jours précédents l'intervention.

Tous les traitements pouvant affecter l'évaluation des traitements de l'étude devaient être pris à dose constante. Tous les traitements de l'hypertension oculaires étaient laissés à la discrétion des investigateurs, afin que celle-ci soit contrôlée. Si une cataracte survenait pendant l'étude, la décision d'une chirurgie était laissée à l'appréciation du médecin.

Critère de jugement principal : proportion de patients ayant un score du flou vitréen dans l'œil étudié égal à 0 (absence d'inflammation) à la semaine 8.

L'inflammation oculaire dans l'œil étudié était mesurée par le score du flou vitréen coté de 0 à +4 basé sur une échelle colorimétrique (Nussemlat et al.1985<sup>3</sup>) modifiée en ajoutant un score de +1,5 :

Grade	Description
0	Aucune inflammation
+0,5	Trace d'inflammation (léger trouble des marges de la papille optique et/ou perte du réflexe de la couche des fibres nerveuses [NFL = nerve fiber layer])
+1	Léger trouble des vaisseaux rétiniens et du nerf optique
+1,5	Trouble de l'observation de la tête du nerf optique et de la rétine postérieure, supérieur à +1, mais inférieur à +2
+2	Trouble modéré de la tête du nerf optique
+3	Trouble marqué de la tête du nerf optique
+4	Tête du nerf optique non visible

#### Parmi les critères secondaires de jugement :

- Proportion de patients ayant amélioré leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres (amélioration très significative perceptible par le patient<sup>4</sup>) mesurée sur l'échelle ETDRS à la semaine 8.
- Proportion de patients ayant amélioré leur MAVC d'au moins 10 lettres (amélioration significative perceptible par le patient) mesurée sur l'échelle ETDRS à la semaine 8.

#### Résultats :

Un total de 229 patients a été randomisé pour recevoir la dexaméthasone 700 µg (n = 77), la dexaméthasone 350 µg (n= 76) ou une administration simulée (n = 76).

Les arrêts d'étude (avant 26 semaines) ont concerné 4 patients dans le groupe dexaméthasone 700 µg, 3 dans le groupe dexaméthasone 350 µg et 5 dans le groupe injection simulée.

<sup>3</sup> Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. Ophthalmology. 1985 Apr;92(4):467-71.

<sup>4</sup> Stades de MAVC avec l'échelle ETDRS :

Vision normale : 85 lettres

Lecture possible / minimum nécessaire pour conduire en France : 70 lettres

Lecture ordinaire impossible : 55 lettres

Seuil légale de cécité en France : 20 lettres

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen des patients de l'étude était compris entre 44,3 et 45,9 ans selon les groupes. La majorité des patients inclus avaient une uvéite intermédiaire (76,3 % à 84,2 % selon les groupes) et 15,8 à 23,7 % avaient une uvéite postérieure. Les patients inclus souffraient d'une uvéite depuis en moyenne 3,5 à 5 ans selon les groupes. Les principaux antécédents de pathologies oculaires rapportés étaient une cataracte (37,6 % des patients), un œdème maculaire (17,5 %).

Parmi les patients inclus, 40,3 % à 47,4 % selon les groupes avaient été traités précédemment sans succès pour leur uvéite par un traitement pharmacologique, dont environ 15 % par un traitement corticoïde par voie orale.

Environ 80 % des patients de chaque groupe ont reçu des traitements concomitants pour l'œil étudié au cours de l'étude, dont une corticothérapie orale (22,4 à 31,6 %), une corticothérapie locale (50,0 à 65,8 %), un bêta bloquant local (6,6 % dans le groupe injection simulée à 21,1 et 27,3 % dans les groupes dexaméthasone), une antibiothérapie locale (3,9 à 13,2 %) et autre traitement local non corticoïde (7,8 à 21,6 %).

- Critère de jugement principal (population ITT en tenant compte de la dernière valeur disponible respectant les conditions de l'étude) :

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

#### Critères de jugement secondaires :

Gain de 15 lettres (ETDRS) :

A la semaine 8, le pourcentage de patients ayant amélioré leur MAVC d'au moins 15 lettres a été plus important dans le groupe dexaméthasone 700 µg (42,9 %) que dans le groupe administration simulée (6,6 %) ( $p < 0,001$ ).

Gain de 10 lettres (ETDRS) :

A la semaine 8, le pourcentage de patients ayant amélioré leur MAVC d'au moins 10 lettres a été plus important dans le groupe dexaméthasone 700 µg (59,7 %) que dans le groupe administration simulée (17,1 %) ( $p < 0,001$ ).

Les résultats de la phase de suivi, montrent que les différences observées en termes de pourcentages de patients avec un score de flou vitréen = 0 et en termes de gain d'acuité visuel d'au moins 15 lettres, bien que plus faibles, restent statistiquement significatives à 26 semaines :

- % de patients avec un score de flou vitréen = 0 : 31,2 % avec OZURDEX versus 14,5 % avec l'injection simulée ( $p = 0,014$ ),
- % de patients avec un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres : 37,7 % avec OZURDEX versus 13,2% avec l'injection simulée ( $p < 0,001$ ).

## **3.2. Effets indésirables**

### 3.2.1. Données de tolérance de l'étude HURON

Les patients inclus dans l'analyse de la tolérance ont été les patients randomisés ayant reçu le traitement.

Les événements indésirables liés au traitement dont la fréquence a été supérieure à 5 % ont été locaux et réversibles.

Au niveau de l'œil traité, une augmentation de la pression intraoculaire a été observée chez 25,0 % des patients du groupe OZURDEX et 6,7 % du groupe placebo et une hémorragie

conjonctivale chez 30,3 % des patients du groupe OZURDEX et 21,3 % des patients du groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant développé une cataracte au cours de l'étude a été de 11,8 % avec OZURDEX et 5,3 % avec l'injection simulée.

Au total, 4 patients ont été traités par chirurgie pour leur cataracte : 1 patient du groupe OZURDEX au niveau de l'œil traité et trois patients du groupe placebo, dont 2 dans l'œil étudié et 1 dans l'œil controlatéral.

#### Pression intraoculaire (PIO) :

Au cours de l'étude, les patients recevaient un traitement anti-glaucomeux en cas d'augmentation de la pression intraoculaire.

L'augmentation de la PIO a été évaluée par (voir tableau 2) :

- la proportion de patients présentant une élévation de la PIO  $\geq 10$  mmHg à chaque visite de suivi par rapport au début de l'étude,
- la proportion de patients présentant une PIO  $\geq 25$  mmHg par rapport au début de l'étude,
- la proportion de patients présentant une PIO  $\geq 35$  mmHg par rapport au début de l'étude,

A la semaine 8, le pourcentage de patients ayant une PIO  $\geq 10$  mmHg par rapport à l'inclusion a été plus important dans le groupe OZURDEX que dans le groupe placebo (9,6 % vs 0 %,  $p = 0,012$ ). A la semaine 26, ce pourcentage a été de 1,4 % dans le groupe OZURDEX et 2,8 % dans le groupe placebo.

#### Evénements indésirables graves :

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

Sept patients dans le groupe OZURDEX et 5 dans le groupe placebo ont eu un événement indésirable grave. Sept ont été considérés comme pouvant être liés au traitement de l'étude : 4 décollement de rétine (2 dans le groupe OZURDEX et 2 dans le groupe placebo), deux cataractes (1 groupe dexaméthasone 350, 1 groupe placebo), une endophtalmie (groupe OZURDEX).

#### Résidus du dispositif :

A la semaine 26, des résidus du dispositif étaient présents chez 23,7 % des patients du groupe OZURDEX.

**Tableau 2 :** Proportion de patients présentant une augmentation de la PIO de plus de 10 mm Hg, et de patients présentant une PIO  $\geq$  25 ou 35 mm Hg au niveau de l'œil étudié

Visite	Pression Intra-Oculaire	OZURDEX N=77	Placebo N=76	Valeur de p
Inclusion	$\nearrow \geq 10$ mm Hg	-	-	nd
	$\geq 25$ mm Hg	0%	0%	ns
	$\geq 35$ mm Hg	0%	0%	ns
Semaine 3	$\nearrow \geq 10$ mm Hg	6/70 (8,6%)	1/70 (1,4%)	ns
	$\geq 25$ mm Hg	5/70 (7,1%)	1/70 (1,4%)	ns
	$\geq 35$ mm Hg	1/70 (1,4%)	0%	ns
Semaine 6	$\nearrow \geq 10$ mm Hg	8/71 (11,3%)	1/66 (1,5%)	ns
	$\geq 25$ mm Hg	5/70 (7%)	1/66 (1,5%)	ns
	$\geq 35$ mm Hg	0%	0%	ns
Semaine 8	$\nearrow \geq 10$ mm Hg	7/73 (9,6%)	0%	0,012
	$\geq 25$ mm Hg	3/73 (4,1%)	0%	ns
	$\geq 35$ mm Hg	2/73 (2,7%)	0%	ns
Semaine 12	$\nearrow \geq 10$ mm Hg	6/73 (8,2%)	1/70 (1,4%)	ns
	$\geq 25$ mm Hg	5/73 (6,8%)	1/70 (1,4%)	ns
	$\geq 35$ mm Hg	3/73 (4,1%)	0%	ns
Semaine 16	$\nearrow \geq 10$ mm Hg	0%	2/69 (2,9%)	ns
	$\geq 25$ mm Hg	0%	2/69 (2,9%)	ns
	$\geq 35$ mm Hg	0%	0%	ns
Semaine 20	$\nearrow \geq 10$ mm Hg	3/71 (4,2%)	4/72 (5,6%)	ns
	$\geq 25$ mm Hg	3/71 (4,2%)	2/72 (2,8%)	ns
	$\geq 35$ mm Hg	0%	1/72 (1,4%)	ns
Semaine 26	$\nearrow \geq 10$ mm Hg	1/74 (1,4%)	2/72 (2,8%)	ns
	$\geq 25$ mm Hg	0%	3/72 (4,2%)	ns
	$\geq 35$ mm Hg	0%	0%	ns

ns : différence non statistiquement significative

nd : non déterminé

### 3.2.2. Résumé des caractéristiques du produit

Les effets indésirables classés comme très fréquents ( $\geq 10$  %) sont : augmentation de la pression oculaire, cataracte, hémorragie conjonctivale.

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

### 3.2.3. Données de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance dans le traitement de l'uvéïte sont disponibles pour la période du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2011. Au cours de cette période, l'exposition dans cette indication peut être estimée à 873 patients-année en France et à 2011 patients-année dans le monde.

Dix sept cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 6 cas graves : 1 cas d'hypotonie oculaire (effet inattendu), 3 cas de migration de l'implant, 1 cas de complication au moment de l'implantation (effet inattendu) et 1 cas d'endophtalmie stérile.

### 3.2.4. Etudes complémentaires

Deux études sont en cours pour évaluer notamment la tolérance à long terme d'OZURDEX (2 ans) :

- une étude demandée par l'EMA dans le cadre du plan de gestion du risque chez des patients atteints d'uvéïte non infectieuse et des patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne
- une étude demandée par la Commission de la transparence dans le cadre de l'évaluation d'OZURDEX dans les occlusions veineuses rétinienne.

### 3.3. Conclusion

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

A la semaine 8,

- le pourcentage de patients n'ayant plus d'inflammation oculaire, définie par un score de flou vitréen = 0 (critère principal de jugement), a été plus élevée dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée (46,8 % vs 11,8 %,  $p < 0,001$ ).
- le pourcentage de patients ayant amélioré leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres (échelle ETDRS) a été plus élevé dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée (42,9 % vs 6,6 %,  $p < 0,001$ ) ;
- le pourcentage de patients ayant amélioré leur MAVC d'au moins 10 lettres a été plus élevé dans le groupe dexaméthasone 700 µg que dans le groupe injection simulée (59,7 % vs 17,1 %,  $p < 0,001$ ).

A 26 semaines, les différences observées en termes de pourcentages de patients avec un score de flou vitréen = 0 et un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres, bien que plus faibles, restent statistiquement significatives.

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

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

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'inflammation du segment postérieur de l'œil liée à une uvéite non infectieuse et ses complications (œdème maculaire cystoïde, cataracte, glaucome, décollement de la rétine) se caractérisent par des symptômes douloureux et une baisse d'acuité visuelle, qui peut être brutale et sévère pouvant aller jusqu'à la cécité, entraînant un handicap fonctionnel et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les inflammations du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse est faible.

En l'absence d'autres alternatives ayant l'AMM dans cette indication et au vu des données disponibles à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle. A moyen et long termes, OZURDEX ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection notamment).

la spécialité OZURDEX apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité OZURDEX dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Le service médical rendu par OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur, est important dans cette indication.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

OZURDEX 700 µg, implant intravitréen avec applicateur, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des uvéites du segment postérieur non infectieuses a pour objectif le traitement l'inflammation, d'une part, au niveau local pour éviter les complications de type œdème maculaire cystoïde responsable de cécité, et d'autre part, au niveau systémique en cas de maladie systémique ou auto-immune sous-jacente.

Le traitement local habituel des uvéites du segment postérieur non infectieuses fait habituellement appel aux corticoïdes topiques, péri-oculaires ou par injections intravitréennes. Toutefois, ces traitements n'ont pas d'AMM dans cette indication.

En cas de maladie systémique diagnostiquée, des corticoïdes par voie systémiques et immunosuppresseurs peuvent être utilisés, le choix du traitement se faisant en fonction de la pathologie sous-jacente.

OZURDEX est le premier traitement local corticoïde ayant une AMM dans les uvéites du segment postérieur non infectieuses. Il s'agit d'un traitement de première intention.

#### **4.4. Population cible**

La population cible d'OZURDEX est définie par les patients adultes ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.

Lors de l'examen du statut de médicament orphelin d'OZURDEX par l'EMA, la prévalence des uvéites du segment postérieur non infectieuses a été estimée entre 0,3 et 1/10.000 habitants en Europe. En rapportant cette donnée à la population française (INED 2011), la population des patients atteints de cette pathologie en France serait de 1.960 et 6.535 patients.

La population adulte représentant environ 75% de la population française et en faisant l'approximation d'une prévalence homogène entre les différentes classes d'âge, la population cible d'OZURDEX peut être estimée à une fourchette de 1.470 à 4.900 patients.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

##### Demande d'étude :

La Commission demande que les patients traités par OZURDEX dans cette nouvelle indication soient inclus dans l'étude post-inscription demandée en 2011 dans l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR) et devant apporter les informations suivantes :

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

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

17 novembre 2010

**OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur  
B/1 (CIP : 494 071-1)**

**Laboratoire ALLERGAN France S.A.S.**

Dexaméthasone

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes ophtalmologie.

Code ATC : S01BA01

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 27 juillet 2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Dexaméthasone

### 1.2. Originalité

OZURDEX est le premier implant intra-vitréen à effet prolongé de dexaméthasone. Il est sans conservateur

### 1.3. Indication

« OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR). »

### 1.4. Posologie

« OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intra-vitréennes.

#### Posologie

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement sans être exposés à un risque significatif (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'OZURDEX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau.

Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois, sont très limitées (voir rubrique 5.1 du RCP). A ce jour, dans l'occlusion veineuse rétinienne, il n'existe pas d'expérience allant au-delà de 2 administrations.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4 du RCP).

#### Groupe de patients particuliers

##### *Patients âgés (65 ans et plus)*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

##### *Insuffisance rénale*

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

### *Insuffisance hépatique*

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'OZURDEX dans la population pédiatrique en rapport avec les œdèmes maculaires suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne.

### Mode d'administration

Implant intravitréen à usage unique avec applicateur, réservé à la voie intra-vitréenne uniquement.

Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

La procédure d'injection intra-vitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie contrôlées incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent).

Une antibiothérapie par voie locale à large spectre devrait être administrée avant et le jour même de la procédure d'injection. Une anesthésie locale adaptée doit être administrée. Retirer le sachet en aluminium de la boîte et vérifier qu'il n'est pas endommagé (voir rubrique 6.6). Puis, sur un champ stérile, ouvrir le sachet et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer le capuchon de l'applicateur avec précaution. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Tenir l'applicateur dans une main puis tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle s'en détache. Ne pas tordre ou plier la languette. En maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut, à l'opposé de la sclère, insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, puis la rediriger vers le centre de l'œil dans la cavité vitréenne, jusqu'à ce que la gaine de silicone soit en contact avec la conjonctive. Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré.

Immédiatement après l'injection d'OZURDEX, procéder à une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection afin de confirmer la mise en place de l'implant. Dans la grande majorité des cas, la visualisation est possible. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre un coton-tige stérile et appuyer légèrement sur la zone autour du site d'injection pour faire apparaître l'implant.

A la suite de l'injection intra-vitréenne, les patients doivent recevoir un traitement antibiotique à large spectre. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

S : Organes sensoriels  
S01 : Médicaments ophtalmologiques  
S01B : Anti-inflammatoires  
S01BA : Corticoïdes non associés  
S01BA01 : Dexaméthasone

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

OZURDEX est le premier implant intravitréen à base de dexaméthasone indiqué dans le traitement de l'œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe aucun médicament ayant l'AMM dans les indications d'OZURDEX.

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance d'OZURDEX ont été évaluées dans deux études de phase III comparativement à des injections simulées, chez des patients atteints d'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

### 3.1. Efficacité

Les deux études, de protocole similaire, ont été randomisées et ont comparé en double aveugle 3 groupes recevant soit un dispositif implanté au niveau intravitréen contenant 700 µg de dexaméthasone (dosage d'OZURDEX), soit un dispositif implanté au niveau intravitréen contenant 350 µg de dexaméthasone, soit une injection simulée correspondant à l'application d'un injecteur sans injection. La durée des études a été de 6 mois avec une période d'extension en ouvert de 6 mois supplémentaires pour étudier la tolérance de l'implant dosé à 700 µg. Un total de 1267 patients a été inclus, dont 599 dans l'étude 008 et 668 dans l'étude 009.

Les patients inclus étaient âgés d'au moins 18 ans, avaient un œdème maculaire à l'examen oculaire dans au moins un œil. Si les deux yeux étaient éligibles au traitement, celui ayant l'œdème maculaire le plus récent était étudié.

L'œdème maculaire devait :

- impliquer le centre de la macula (la fovéa),
- être lié à une OBVR ou une OVCR,
- être présent depuis 6 semaines à 9 mois avant l'inclusion pour les patients ayant une OVCR et de 6 semaines à 12 mois pour les patients présentant une OBVR,
- avoir entraîné une baisse de l'acuité visuelle,
- ne pas être susceptible d'être stable, même s'il n'était pas traité pendant 6 mois selon l'avis de l'investigateur.

Par ailleurs, les patients devaient avoir :

- un score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) compris entre 34 lettres (approximativement équivalent 20/200 sur l'échelle de Snellen ou 1/10 de l'échelle de Monoyer) et 68 lettres (approximativement équivalent 20/50 sur l'échelle de Snellen ou 4/10 de l'échelle de Monoyer) à l'examen oculaire, mesuré à l'inclusion par la méthode ETDRS,
- une épaisseur rétinienne  $\geq 300 \mu\text{m}$  dans la zone centrale maculaire de 1 mm de diamètre mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT) à l'inclusion, selon l'avis de l'investigateur.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- une pathologie oculaire qui, selon l'investigateur, pourrait empêcher une amélioration de l'acuité visuelle de 15 lettres (par exemple une ischémie maculaire sévère),
- les pathologies oculaires suivantes : membrane épirétinienne, aphakie (absence de cristallin), présence d'une lentille dans la chambre intraoculaire antérieure, iris rubéosique, infection oculaire active, hypertension oculaire dans l'œil étudié (pression intraoculaire (PIO)  $> 23 \text{ mmHg}$  sans médication anti-glaucomeuse ou  $> 21 \text{ mmHg}$  si un médicament anti-glaucomeux est pris, ou si au moins 2 médicaments anti-glaucomeux sont pris),
- des antécédents d'infection herpétique oculaire, de chorioretinopathie séreuse centrale, de vitrectomie par la pars plana, d'élévation de la PIO en réponse à un traitement stéroïde ou de glaucome,
- les pathologies rétiniennes suivantes : néovascularisation rétinienne ou prépapillaire, rétinopathie diabétique, néovascularisation choroïdale,
- une maladie systémique incontrôlée.

Dans la première phase de 6 mois de l'étude, les patients ont été randomisés pour recevoir :

- soit un dispositif implanté au niveau intravitréen contenant 700  $\mu\text{g}$  de dexaméthasone
- soit un dispositif implanté au niveau intravitréen contenant 350  $\mu\text{g}$  de dexaméthasone
- soit une injection simulée correspondant à l'application d'un injecteur sans injection.

Par ailleurs, tous les traitements pouvant affecter l'évaluation des médicaments de l'étude devaient être pris à dose constante. Les traitements de l'hypertension oculaire étaient laissés à la discrétion des investigateurs, afin que celle-ci soit contrôlée. Les médicaments de l'hypertension oculaire pouvaient être utilisés. Les anti-inflammatoires oculaires étaient interdits dans l'œil à évaluer. Si des AINS oraux étaient pris avant l'étude, ils devaient être poursuivis pendant l'étude.

Les médicaments suivants étaient interdits : stéroïdes intravitréens dans l'œil étudié, corticoïdes par voie générale, dexaméthasone (toute voie d'administration) pendant les 90 premiers jours de l'étude, corticoïdes par voie péri-articulaire, tout traitement chirurgical ou par laser de l'œdème maculaire, immunosuppresseurs, immunomodulateurs, agents anti-métabolites, agents alkylants, AINS ou corticoïdes dans l'œil, AVK et héparine.

Le critère de jugement principal a été différent d'une étude à l'autre :

- étude 008 : pourcentage de patients ayant une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) avec un gain d'au moins 15 lettres (échelle ETDRS) après 3 mois.
- étude 009 : pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins 15 lettres après 6 mois.

**Note : la Commission regrette de ne pas disposer d'une évaluation du critère principal de jugement à 3 et 6 mois dans les deux études.**

Parmi les critères de jugement secondaires :

- pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC avec un gain de 5 à 14 lettres après 3 et 6 mois ;
- pourcentage de patients stabilisés (variation de -5 à +5 lettres) après 3 et 6 mois ;
- pourcentage de patients ayant une dégradation de la MAVC avec une perte de 5 à 14 lettres après 3 et 6 mois ;
- pourcentage de patients ayant une dégradation de la MAVC avec une perte d'au moins 15 lettres après 3 et 6 mois.

Résultats :

Seuls les résultats du dosage retenu par l'AMM, c'est-à-dire 700 µg de dexaméthasone, seront décrits ci-après.

➤ **Etude 008 :**

Un total de 599 patients a été inclus dont 201 dans le groupe dexaméthasone 700 µg, 196 dans le groupe dexaméthasone 350 µg et 202 dans le groupe injection simulée.

Environ 95 % des patients (n = 567) de chaque groupe ont terminé les 6 premiers mois de l'étude (phase en double aveugle).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (tableau 1). Dans environ 2/3 des cas, les patients étaient atteints d'occlusion de la branche veineuse rétinienne et dans 1/3 des cas d'une occlusion de la veine centrale de la rétine. Dans environ la moitié des cas, l'ancienneté de l'œdème maculaire était de 90 à 179 jours. Le score de meilleure acuité visuelle de l'ordre de 54 lettres est une baisse d'acuité visuelle accentuée (elle correspond à une vision de 2,5/10 qui est la limite inférieure de lecture).

**Tableau 1 :** Caractéristiques démographiques des patients de l'étude 008 – population ITT

Caractéristiques	Dexaméthasone 700 µg N= 201	Dexaméthasone 350 µg N= 196	Injection simulée N= 202
Age moyen (ans) (intervalle)	65,8 (36 à 90)	65,9 (37 à 88)	64,8 (32 à 91)
Sexe			
Hommes	106 (52,7%)	104 (53,1%)	117 (57,9%)
Femmes	95 (47,3%)	92 (46,9%)	85 (42,1%)
Couleur de l'iris			
Foncée	109 (54,2%)	110 (56,1%)	125 (62,5%)
Claire	92 (45,8%)	86 (43,9%)	75 (37,5%)
Diagnostic à l'examen oculaire			
OVCR	61 (30,3%)	72 (36,7%)	72 (35,6%)
OBVR	140 (69,7%)	124 (63,3%)	130 (64,4%)
Ancienneté de l'OM			
< 90 jours	28 (13,9%)	40 (20,4%)	24 (11,9%)
90 à 179 jours	111 (55,2%)	95 (48,5%)	100 (49,5%)
180 à 269 jours	42 (20,9%)	44 (22,4%)	55 (27,2%)
≥ 270 jours	20 (10,0%)	17 (8,7%)	23 (11,4%)
Epaisseur rétinienne moyenne (µ)	548,9	541,6	534,4
Score de MAVC au début de l'étude			
Moyenne (intervalle)	54,5 (34 à 68)	53,7 (34 à 72)	54,4 (29 à 69)

- Critère de jugement principal :

Dans la population ITT, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres 3 mois après le début du traitement a été significativement plus important dans le groupe traité par dexaméthasone 700 µg (22,4 %) que dans le groupe injection simulée (12,4 %) (p = 0,008).

- Critères de jugement secondaire :

Après 6 mois, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres n'était plus différent entre le groupe dexaméthasone 700 µg (19,4 %) et de le groupe injection simulée (18,3 %).

Après 3 mois et 6 mois, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes sur les pourcentages de patients ayant eu un gain de 5 à 14 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée, de patients stabilisés (variation entre -5 et + 5 lettres), de patients ayant eu une perte de 5 à 14 lettres ou une perte supérieure ou égale à 15 lettres (voir tableau 2)

**Tableau 2 :** Résultats sur le pourcentage de patients montrant un changement moyen par rapport à la visite initiale après 3 mois et 6 mois dans les 5 catégories de la MAVC– population ITT (étude 008)

<b>Catégories d'amélioration par rapport à la vision initiale</b>	<b>Dexaméthasone 700 µg N = 201</b>	<b>Injection simulée N = 202</b>
<b>J 90</b>		
(1) : gain ≥ 15 lettres	<b>45 (22,4%)*</b>	<b>25 (12,4%)</b>
(2) : gain de 5 à 14 lettres	80 (39,8%)	69 (34,2%)
(3) : stabilisation (variation entre -5 et +5 lettres)	55 (27,4%)	70 (34,7%)
(4) : perte de 5 à 14 lettres	14 (7,0%)	27 (13,4%)
(5) : perte ≥ 15 lettres	7 (3,5%)	11 (5,4%)
<b>J 180</b>		
(1) : gain ≥ 15 lettres	39 (19,4%)	37 (18,3%)
(2) : gain de 5 à 14 lettres	70 (34,8%)	56 (27,7%)
(3) : stabilisation (variation entre -5 et +5 lettres)	59 (29,4%)	61 (30,2%)
(4) : perte de 5 à 14 lettres	22 (10,9%)	30 (14,9%)
(5) : perte ≥ 15 lettres	11 (5,5%)	18 (8,9%)

\*Différence statistiquement en faveur du groupe dexaméthasone 700 µg par rapport au groupe injection simulée (p<0,001)

➤ **Etude 009 :**

Un total de 668 patients a été inclus dont 226 dans le groupe dexaméthasone 700 µg, 218 dans le groupe dexaméthasone 350 µg et 224 dans le groupe injection simulée.

Environ 95 % des patients (n = 567) de chaque groupe ont terminé les 6 premiers mois de l'étude (phase en double aveugle).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (voir tableau 3) et similaires à celles des patients inclus dans l'étude 008. Dans environ 2/3 des cas, les patients étaient atteints d'occlusion de la branche veineuse rétinienne et dans 1/3 des cas d'une occlusion de la veine centrale de la rétine. Dans environ la moitié des cas, l'ancienneté de l'œdème maculaire était de 90 à 179 jours. Le score de meilleure acuité visuelle était de l'ordre de 54 lettres.

**Tableau 3** : Caractéristiques démographiques de patients de l'étude 009 – population ITT

Caractéristiques	Dexaméthasone 700 µg N= 226	Dexaméthasone 350 µg N= 218	Injection simulée N= 224
Age moyen (ans) (distribution)	63,7 (33 à 89)	64,0 (31 à 96)	63,1 (31 à 89)
Sexe			
Hommes	111 (49,1%)	116 (53,2%)	123 (54,9%)
Femmes	115 (50,9%)	102 (46,8%)	101 (45,1%)
Couleur de l'iris			
Foncée	132 (58,4%)	134 (61,5%)	140 (62,5%)
Claire	94 (41,6%)	84 (38,5%)	84 (37,5%)
Diagnostic à l'examen oculaire			
OVCR	75 (33,2%)	82 (37,6%)	75 (33,5%)
OBVR	151 (66,8%)	136 (62,4%)	149 (66,5%)
Ancienneté de l'OM			
< 90 jours	42 (18,6%)	36 (16,5%)	41 (18,3%)
90 à 179 jours	108 (47,8%)	123 (56,4%)	120 (53,6%)
180 à 269 jours	51 (22,6%)	44 (20,2%)	44 (19,6%)
≥ 270 jours	25 (11,1%)	15 (6,9%)	19 (8,5%)
Epaisseur rétinienne moyenne (µ)	573,6	566,6	542,5
Score de MAVC au début de l'étude Moyenne* (intervalle)	54,1 (34 à 68)	54,0 (31 à 79)	55,0 (28 à 80)

\*Ces scores correspondent à une vision de 2,5/10 qui est la limite inférieure de lecture : c'est une baisse d'acuité visuelle accentuée.

▪ Critère de jugement principal :

Dans la population ITT, 6 mois après le début du traitement, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les groupes dexaméthasone 700 µg et injection simulée en termes de pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres (23,5 % versus 17,0 %,  $p = 0,087$ ).

**Note** : Dans cette étude, il aurait été souhaitable de disposer d'une évaluation à 3 mois. En effet, une absence de différence significative à 6 mois peut être due à l'épuisement de la dexaméthasone dans l'implant intra-vitréen.

▪ Critères de jugement secondaire :

Dans la population ITT, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres 3 mois après le début du traitement a été significativement plus important dans le groupe traité par dexaméthasone 700 µg (21,2 %) que dans le groupe injection simulée (13,8 %) ( $p = 0,039$ ).

Après 3 mois et 6 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le pourcentage de patients ayant eu un gain de 5 à 14 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée, de patients stabilisés (variation entre -5 et + 5 lettres) ou de patients ayant eu une perte de 5 à 14 lettres.

Après 3 et 6 mois, le pourcentage de patients ayant eu une perte supérieure ou égale à 15 lettres a été moindre avec la dexaméthasone 700 µg comparativement à l'injection simulée (différence statistiquement significative, voir tableau 4).

**Tableau 4 :** Résultats sur le pourcentage de patients montrant un changement moyen par rapport à la visite initiale à 3 mois et 6 mois dans les 5 catégories de la MAVC– population ITT (étude 009)

Catégories d'amélioration par rapport à la vision initiale	Dexaméthasone 700µg N = 226	Injection simulée N = 224
J 90		
(1) : gain ≥ 15 lettres	48 (21,2%)*	31 (13,8%)
(2) : gain de 5 à 14 lettres	102 (45,1%)	83 (37,1%)
(3) : stabilisation (variation entre -5 et +5 lettres)	58 (25,7%)	67 (29,9%)
(4) : perte de 5 à 14 lettres	10 (4,4%)	25 (11,2%)
(5) : perte ≥ 15 lettres	8 (3,5%)**	18 (8,0%)
J 180		
(1) : gain ≥ 15 lettres	53 (23,5%)	38 (17,0%)
(2) : gain de 5 à 14 lettres	79 (35,0%)	64 (28,6%)
(3) : stabilisation (variation entre -5 et +5 lettres)	61 (27,0%)	64 (28,6%)
(4) : perte de 5 à 14 lettres	18 (8,0%)	31 (13,8%)
(5) : perte ≥ 15 lettres	15 (6,6%)***	27 (12,1%)

\* Différence statistiquement en faveur du groupe traité par rapport au groupe injection simulée (p= 0,039)

\*\* Différence statistiquement en faveur du groupe traité par rapport au groupe injection simulée (p= 0,041)

\*\*\* Différence statistiquement en faveur du groupe traité par rapport au groupe injection simulée (p= 0,048)

### 3.2. Effets indésirables

#### Tolérance au cours des études 008 et 009

- Phase randomisée de 6 mois

Durant les 6 premiers mois des études de phase III, l'incidence globale des événements indésirables dans le groupe dexaméthasone 700 µg a été plus élevée (72,4%) que dans le groupe ayant reçu l'injection simulée (57,0 %) dont respectivement 47,3 % et 17,5 % étaient imputables au traitement.

Les effets indésirables oculaires, en particulier les œdèmes, ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe dexaméthasone 700 µg (64,1%) que dans le groupe injection simulée (45,4 %). L'incidence des effets indésirables non-oculaires a été similaire dans les deux groupes.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez plus de 2% des patients) lors des 6 premiers mois des études l'ont été au niveau de l'œil étudié : augmentation de la PIO, hémorragies conjonctivales, douleurs, hyperémies conjonctivales, maculopathies, hémorragies rétinienne, hypertensions oculaires, cataractes (voir tableau 5). La majorité de ces effets indésirables était d'intensité légère à modérée.

Le profil de tolérance a été comparable dans les deux groupes, excepté pour l'augmentation de la PIO et l'hypertension oculaire, rapportés plus fréquemment avec la dexaméthasone 700 µg (25,2% et 4,0% versus 1,2% et 0,9% qu'avec l'injection simulée. Pendant cette période, 3 patients du groupe dexaméthasone 700 µg ont nécessité une intervention au laser ou un traitement chirurgical, contre 1 patient ayant reçu une injection simulée. L'élévation de la PIO est un effet indésirable connu des corticoïdes. Lorsque nécessaire, l'élévation de la PIO a été traitée par des anti-glaucomeux topiques. A la visite des 6 mois, la pression intraoculaire était proche de celle mesurée à l'inclusion et il n'y avait plus de différence entre le groupe dexaméthasone 700 µg et le groupe injection simulée.

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable grave a été comparable dans les deux groupes (5% dans le groupe dexaméthasone 700 µg et 5,9% dans le groupe injection simulée).

Les arrêts de traitement ont concerné 7 patients du groupe dexaméthasone 700 µg (1,7%) et 8 patients du groupe injection simulée (1,9%) principalement pour des événements indésirables d'intensité sévère, non imputables au traitement.

Quatre patients sont décédés au cours de cette phase (3 dans l'étude 008 et 1 dans l'étude 009). Aucun décès n'a été jugé imputable au traitement.

**Tableau 5** : Etudes 008 et 009 combinées – Effets indésirables observés au cours des 6 premiers mois chez plus de 2% des patients – population d'analyse de la tolérance

Libellé de des événements indésirables (selon la classification MedDRA)	Dexaméthasone 700 µg N=421	injection simulée N=423
<b>Investigations</b>		
Elévation de la PIO*	106 (25,2%)	5 (1,2%)
<b>Troubles oculaires</b>		
Hémorragie conjonctivale	85 (20,2%)	63 (14,9%)
Douleur oculaire	31 (7,4%)	17 (4,0%)
Hyperémie conjonctivale	28 (6,7%)	20 (4,7%)
Maculopathie	19 (4,5%)	23 (5,3%)
Hémorragie rétinienne	19 (4,5%)	11 (2,6%)
Hypertension oculaire**	17 (4,0%)	4 (0,9%)
Cataracte	15 (3,6%)	7 (1,7%)
Détachement vitréen	13 (3,1%)	10 (2,4%)
Flotteurs vitréens	13 (3,1%)	8 (1,9%)
Sensation de corps étranger	11 (2,6%)	11 (2,6%)
Hémorragie vitréenne	10 (2,4%)	12 (2,8%)
Exsudation de la rétine	10 (2,4%)	14 (3,3%)
Œdème conjonctival	9 (2,1%)	7 (1,7%)
Œdème maculaire	9 (2,1%)	8 (1,9%)
Diminution de l'acuité visuelle	7 (1,7%)	9 (2,1%)
Cataracte corticale	7 (1,7%)	9 (2,1%)
Irritation de l'œil	5 (1,2%)	9 (2,1%)
Néovascularisation rétinienne	3 (0,7%)	11 (2,6%)
<b>Infections</b>		
Grippe	9 (2,1%)	2 (0,5%)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Migraine	14 (3,3%)	7 (1,7%)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	17 (4,0%)	15 (3,5%)

\*différence statistiquement significative entre les groupes dexaméthasone 700 µg et placebo (p<0,001)

\*\*différence statistiquement significative entre les groupes dexaméthasone 700 µg et placebo (p=0,004)

▪ Phase de prolongation jusqu'à 12 mois

A l'issue de la phase randomisée (6 mois), 341 patients ont reçu une 2<sup>ème</sup> injection de dexaméthasone 700 µg et 327 patients du groupe injection simulée ont reçu une injection de dexaméthasone 700 µg.

A 12 mois, l'incidence globale des effets indésirables dans le groupe dexaméthasone 700 µg (2 injections) a été similaire (85,3%) à celle du groupe des patients ayant reçu une injection simulée puis une injection de dexaméthasone 700 µg dans la phase en ouvert (80,1%) dont respectivement 63,3% et 49,5% étaient imputables au traitement.

L'incidence des événements indésirables oculaires a été similaire quel que soit le nombre d'injection de dexaméthasone 700 µg (77,7% pour 2 injections versus 71,9% pour 1 injection).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 2% des patients) ont été des troubles oculaires (incluant les événements indésirables rapportés pour l'œil non traité), tels qu'une augmentation de la PIO, des hémorragies conjonctivales, des cataractes, des œdèmes maculaires, des douleurs oculaires, des hyperémies conjonctivales et des hémorragies rétinienne. La majorité des événements a été d'intensité légère à modérée.

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (implant de dexaméthasone dosé à 700 µg) ont été comparées à celles d'une injection simulée dans deux études randomisées, en double aveugle, de protocole similaire, chez des patients adultes atteints d'un œdème maculaire consécutif à une OBVR ou une OVCR, ayant entraîné une baisse d'acuité visuelle. La durée des études a été de 6 mois avec une période d'extension en ouvert de 6 mois supplémentaires pour étudier la tolérance de l'implant. Tous les patients inclus dans la phase d'extension, qu'ils aient eu à J0 une injection d'OZURDEX ou une injection simulée, ont eu une injection d'OZURDEX à J180. Un total de 1267 patients a été inclus, dont 599 dans l'étude 008 et 668 dans l'étude 009.

Dans l'étude 008, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres 3 mois après le début du traitement (critère de jugement principal de l'étude) a été significativement plus important dans le groupe traité par dexaméthasone 700 µg (22,4 %) que dans le groupe injection simulée (12,4 %) ( $p = 0,008$ ). Cette différence entre les groupes n'était plus présente après 6 mois, (19,4 % avec dexaméthasone 700 µg versus 18,3 % avec injection simulée).

Dans l'étude 009, 6 mois après le début du traitement (critère de jugement principal), les groupes dexaméthasone 700 µg et injection simulée n'étaient pas différents pour le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres (23,5 % versus 17,0 %,  $p = 0,087$ ).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez plus de 2% des patients) ont concerné l'œil étudié, tels qu'une augmentation de la PIO, des hémorragies conjonctivales, des douleurs oculaires, des hyperémies conjonctivales, des maculopathies, des hémorragies rétiniennes, des hypertensions oculaires ou des cataractes. La majorité de ces effets indésirables a été d'intensité légère à modérée.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. 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 d'acuité visuelle.

Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétinienne : on distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les occlusions veineuses rétiniennes est faible.

La réduction de la déficience visuelle constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).

Au vu des données disponibles, à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX 700 µg est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement. A moyen et long termes, OZURDEX

700 µg ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection).

Cependant, en l'absence d'autres alternatives ayant l'AMM dans cette indication, la spécialité OZURDEX 700 µg pourrait toutefois être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité OZURDEX 700 µg. Cet intérêt est faible.

L'efficacité de la dexaméthasone en implant intra-vitréen est modeste et limitée dans le temps. Sa tolérance semble meilleure que celle des injections intra-vitréennes répétées de triamcinolone utilisée hors AMM, notamment en ce qui concerne le risque d'endophtalmie. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée.

Le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intra-vitréen avec applicateur est important.

## **4.2. Amélioration du service médical rendu**

OZURDEX 700 µg, implant intra-vitréen avec applicateur apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du traitement de l'œdème maculaire œdème faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.

## **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

### **4.3.1 Stratégie thérapeutique**

On distingue deux formes principales occlusion veineuse rétinienne : une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

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, 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.

Il n'existe pas actuellement de traitement validé. Divers médicaments ou thérapeutiques sont cependant utilisés mais n'ont pas été évalués dans le cadre d'études cliniques

Médicaments utilisés hors AMM: anticoagulants, fibrinolytiques, anti-agrégants plaquettaires, hémodilution volémique, traitements correcteurs rhéologiques, anti-VEGF.

La triamcinolone retard (KENACORT retard) est également utilisée hors AMM en injection intra-vitréenne. A noter que la formulation de KENACORT, non adaptée à la voie intra-vitréenne, comporte un conservateur. L'injection de KENACORT par voie intra-vitréenne expose à des réactions locales à type de pseudo-endophtalmies. Les autres complications

sont le développement d'une cataracte (survenant de façon quasi obligatoire après deux injections) et le risque d'une hypertension oculaire, 1/3 des patients environ ayant une hypertension dans les suites de l'injection intra-vitréenne de triamcinolone.

- Photocoagulation au laser pan rétinienne dans les formes ischémiques et maculaire dans les formes oedémateuses datant d'au moins 3 mois
- Traitements chirurgicaux pour la prise en charge de l'œdème maculaire : vitrectomie, neurotomie radiale optique, anastomose veineuse chorio-rétinale, gainotomie adventielle artérioveineuse. Ces traitements n'ont pas été évalués dans le cadre d'une étude clinique.

#### 4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

OZURDEX est le premier médicament ayant une indication validée dans le traitement des patients adultes ayant un œdème maculaire faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. Cette spécialité est un traitement de première intention.

#### 4.4. **Population cible**

D'après les données de la « Beaver Dam Eye Study »<sup>1,2</sup>, l'incidence annuelle de l'OBVR est estimée à 0,12 % et l'incidence annuelle 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 française de 43 ans et plus, on estime à 35 000 le nombre de patients atteints d'OBVR chaque année et 10 000 le nombre de patients atteints d'OVCR.

Dans la « Beaver Dam Eye Study »<sup>2</sup>, 17 cas incidents d'œdèmes maculaires ont été identifiés sur les 61 cas d'OBVR (28 %) et 7 cas sur les 18 cas d'OVCR (39 %).

Sur la base de ces données, on estime ainsi à environ 14.000 le nombre annuel de patients qui développent un œdème maculaire suite à une occlusion veineuse rétinienne.

Cependant, ces données ne permettent pas d'estimer le nombre de patients pour lesquels un traitement par OZURDEX 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).

#### 4.5. **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission souhaite réévaluer le service médical rendu de cette spécialité dans un délai de 2 ans à la lumière des résultats de l'étude post-inscription (voir ci-après).

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Médicament d'exception :

La commission recommande de donner à OZURDEX 700 µg un statut de médicament d'exception. Une fiche d'information thérapeutique précisera le périmètre de remboursement

---

1 Klein R., Klein BEK., Moss SE., Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion – the Beaver Dam Eye Study. Tr Am Ophth Soc 2000; 898:133-43

2 Klein R, Moss SE., Meuer S. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2005; 123:807-14

3 Population de 43 ans et plus en France au 1 janvier 2010 : 29 453 771 (source : <http://www.insee.fr>)

et la posologie correspondante de même que les conditions de mise sous traitement, de suivi des patients et d'arrêt du traitement par OZURDEX 700 µg

Demande d'étude :

La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg, sur les points suivants (voir justificatif en annexe) :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans OZURDEX 700 µg
- les caractéristiques des médecins (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...)
- les modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement)
- les effets indésirables des patients traités par OZURDEX 700 µg avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,
- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.

La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence.

Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg.

Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. »

## **ANNEXE**

### **JUSTIFICATIF DE DEMANDE DE DONNEES POST-INSCRIPTION**

#### **OZURDEX (implant intra-vitréen de dexaméthasone)**

Pour la spécialité OZURDEX, implant intra-vitréen de dexaméthasone indiqué dans le traitement chez le patient adulte de l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR), des données complémentaires ont été demandées par la Commission de la transparence au cours de la séance du 03/11/2010.

Cette demande d'informations complémentaires est justifiée par le manque de données, à moyen et long termes, dans le dossier soumis à la Commission de la Transparence sur les trois principaux points suivants :

- le nombre optimal d'injections intra-vitréennes et les critères de retraitement ;
- l'impact sur le bénéfice en conditions réelles d'utilisation et la survenue d'événements indésirables locaux graves notamment en raison du doute sur la maîtrise et le respect de la procédure d'injection ;
- la place d'OZURDEX dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des occlusions veineuses rétinienne.