

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**EYLEA (aflibercept), protéine de fusion anti-VEGF****Pas d'avantage clinique démontré par rapport à LUCENTIS dans la baisse d'acuité visuelle due à une DMLA exsudative rétrofovolaire****L'essentiel**

- ▶ EYLEA a l'AMM dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Son administration se fait par voie intravitréenne.
- ▶ EYLEA diffère de LUCENTIS par un schéma d'administration fixe la première année (trois injections mensuelles puis une tous les 2 mois) et par un suivi tous les 2 mois.
- ▶ Les données d'efficacité et de tolérance n'ont pas mis en évidence d'avantage clinique par rapport à LUCENTIS. L'intérêt du suivi tous les deux mois n'est pas démontré en pratique réelle.

Stratégie thérapeutique

- Dans la DMLA exsudative, un anti-VEGF par voie intravitréenne est recommandé dans la forme rétrofovolaire. Il doit être débuté le plus précocement possible après pose du diagnostic et cela quel que soit le niveau initial d'acuité visuelle. Les anti-VEGF intravitréens disponibles sont le ranibizumab (LUCENTIS) et le pegaptanib (MACUGEN, très peu utilisé). Le bévacizumab (AVASTIN pour injection IV) est utilisé par voie intravitréenne en dehors du cadre de son AMM. La photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovolaire.
La photothérapie dynamique (PTD) avec la vertéporphine (VISUDYNE) est proposée en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF ou, en combinaison aux anti-VEGF, dans certaines formes cliniques (vasculopathie polyoïdale). Elle n'a plus d'AMM dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne occulte.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
EYLEA est un traitement de première intention dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovolaire.
Les critères d'arrêt du traitement sont : réaction d'hypersensibilité suspectée ou établie ; meilleure acuité visuelle corrigée < 15 lettres sur l'échelle EDTRS dans l'œil traité lors de deux visites consécutives attribuables à la DMLA ; diminution de l'acuité visuelle \geq 30 lettres comparée à l'acuité visuelle de base ou à la meilleure acuité notée depuis le départ et en l'absence d'hématome sous-rétinien ou de déchirure de l'épithélium pigmentaire ; signes de détérioration morphologique de la lésion malgré un traitement optimal.

Données cliniques

- Deux études randomisées de non-infériorité ont comparé en double aveugle l'aflibercept (injection intravitréenne de 2 mg, mensuelle pendant 3 mois puis toutes les 8 semaines jusqu'à 52 semaines, puis en fonction des résultats visuels et anatomiques) au ranibizumab (injection intravitréenne mensuelle, soit un schéma non conforme à l'AMM), chez des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovolaire incluant des lésions néovasculaires choroïdiennes juxtafovolaire.
- La non-infériorité de l'aflibercept a été démontrée par rapport au ranibizumab en termes de pourcentage de patients ayant perdu <15 lettres (ETDRS) à 52 semaines (seuil de non-infériorité de 10 %) avec :
 - Etude VIEW1 : 95,1 % avec aflibercept *versus* 94,4 % avec ranibizumab ;
 - Etude VIEW2 : 95,6 % avec aflibercept *versus* 94,4 % avec ranibizumab.
 - La variation de l'acuité visuelle, le pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres (de l'ordre de 30 % dans les deux études) et la qualité de vie (échelle NEI-VFQ-25), mesurés à 52 semaines, n'ont pas différencié entre aflibercept et ranibizumab.
 - Après 44 semaines supplémentaires d'administration à intervalle variable, le niveau d'efficacité des deux traitements s'est maintenu en termes de pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres ou ayant gagné \geq 15 lettres, de variation moyenne d'acuité visuelle et de qualité de vie.

- Le profil de tolérance de l'aflibercept a été comparable à celui du ranibizumab. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents dans les deux groupes ont été : hémorragie conjonctivale (26,7 %), douleur oculaire (10,3 %), décollement du vitré (8,4 %), cataracte (7,9 %), corps flottants vitréens (7,6 %), élévation de la pression intraoculaire (7,2 %). Les autres événements indésirables ont été peu fréquents, parmi lesquels : AVC (3 cas avec l'aflibercept), hypertension artérielle (3 cas vs 1 cas avec le ranibizumab).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par EYLEA 40 mg/mL est important dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire.
- EYLEA 40 mg/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) par rapport à LUCENTIS 10 mg/ml dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

