

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
26 juin 2013****ILUVIEN 190 MICROGRAMMES, implant intravitréen avec applicateur**

Boîte de 1 (CIP : 34009 222 858 1 8)

Laboratoire NOVEX PHARMA

DCI	Acétonide de fluocinolone
Code ATC (année)	S01BA15 (corticoïde en préparation ophtalmique)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication(s) concernée(s)	<b>« Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante »</b>

<b>SMR</b>	<b>SMR modéré</b>
<b>ASMR</b>	<b>ILUVIEN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de 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).</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Traitement de dernière intention chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un œdème maculaire diabétique chronique insuffisamment répondeur aux autres traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab) et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	16 juillet 2012 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Classification ATC	2012 S                    Organe sensoriel S01                Médicaments ophtalmologiques S01B              Agents anti-inflammatoires S01BA            Corticoïdes non associés S01BA15        Acétonide de fluocinolone
--------------------	---

## 02 CONTEXTE

---

ILUVIEN est un implant intravitréen à base d'un corticoïde, l'acétate de fluocinolone. Il est le seul médicament ayant une AMM actuellement dans la baisse de l'acuité visuelle des formes chroniques d'œdème maculaire diabétique (OMD) répondant insuffisamment aux autres thérapeutiques disponibles (LUCENTIS ayant une AMM dans le traitement de la baisse de l'acuité visuelle liée à un OMD et les corticoïdes utilisés jusqu'à présent hors AMM).

## 03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

---

**« Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. »**

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose recommandée est un implant d'ILUVIEN dans l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée.

Un autre implant peut être administré après 12 mois si le patient présente une perte d'acuité visuelle ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne secondaire à une récurrence ou à une aggravation de l'œdème maculaire diabétique.

Un retraitement par ILUVIEN ne doit être envisagé que si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques.

Le traitement par ILUVIEN est réservé aux patients présentant une réponse insuffisante à un traitement antérieur par photocoagulation au laser ou aux autres traitements disponibles pour l'œdème maculaire diabétique.

### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ILUVIEN dans la population pédiatrique dans l'indication d'œdème maculaire diabétique (OMD).

### Populations particulières

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. »

## **05** BESOIN THERAPEUTIQUE

---

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. 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 traitement de référence pour réduire la baisse d'acuité visuelle consécutive à l'œdème maculaire diabétique. Elle ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Il existe deux techniques de photocoagulation au laser de l'œdème maculaire diabétique :

- la photocoagulation focale dirigée vers les lésions focales responsables de l'œdème (microanévrisme et/ou vaisseaux sanguins spécifiques)
- la photocoagulation en « quinconce » périfovéolaire non confluyente (dite « en grille ») pour le traitement de l'œdème maculaire diffus.

Le traitement par laser est efficace dans les formes focales.

Lorsque les lésions sont proches du centre de la macula, les bénéfices attendus de ce traitement doivent être mis en balance avec les complications possibles : scotomes paracentraux, impacts fovéolaires accidentels, néovascularisations développées à partir d'une cicatrice de photocoagulation. En raison de ces effets indésirables, le nombre de retraitements doit être limité.

Selon les recommandations de l'ETDRS<sup>3</sup>, tous les patients avec un œdème maculaire cliniquement significatif doivent être traités par laser, quelle que soit leur acuité visuelle afin de limiter la progression de l'œdème maculaire.

Un œdème cliniquement significatif est défini par l'un des 3 critères suivants :

- épaissement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula,
- épaissement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 µm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas,
- épaissement rétinien ayant une surface de 1 diamètre papillaire (DP) ou plus, situé au moins en partie à moins de 1 DP du centre de la macula.

Le ranibizumab a obtenu en 2011 une extension d'indication dans le traitement de la baisse de l'acuité visuelle liée à l'OMD. En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence (avis de la Commission de la transparence du 22 juin 2011).

Le ranibizumab est 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. Ce traitement doit être

---

<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

<sup>3</sup> Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1: Photocoagulation for diabetic macular edema, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Arch. Ophthalmol 1985;103:1796-1806.

instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée. En l'absence de données spécifiques, le ranibizumab n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

ILUVIEN est le premier médicament ayant une AMM dans les formes chroniques répondant insuffisamment à la photocoagulation au laser ou au ranibizumab.

Le traitement chirurgical par vitrectomie est indiqué pour les cas rares de d'œdème maculaire tractionnel induit par la contraction de la membrane hyaloïdienne prémaculaire épaissie et condensée.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

ILUVIEN est le seul médicament indiqué dans la baisse d'acuité visuelle associée aux formes chroniques d'OMD et en échec aux traitements disponibles.

### 06.2 Autres technologies de santé

Néant.

#### ► Conclusion

**ILUVIEN n'a pas de comparateur pertinent.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	NON (non commercialisé)	
Allemagne	OUI	Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.
Portugal	NON (non commercialisé)	
Royaume-Uni	OUI	Traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

La démonstration de l'efficacité de l'acétonide de fluocinolone dans l'OMD chronique en échec des autres traitements disponibles repose sur deux études de phases III versus placebo (injection simulée) de même protocole : études FAME A et B (Fluocinolone Acetonide for diabetic Macular Edema) chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD précédemment traité par au moins un traitement par photocoagulation au laser.

La population de ces études a été stratifiée en fonction du caractère chronique ou non de l'OMD.

	Etudes FAME A et B
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de 0,2 et 0,5 µg/jour d'acétonide de fluocinolone par rapport à l'injection simulée d'un implant, en termes de gain de MAVC ≥ 15 lettres à 24 mois par rapport à la valeur initiale.
<b>Méthode</b>	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Age ≥ 18 ans</li><li>▪ MAVC ≥ 19 et ≤ 68 lettres ETDRS (20/50 ou moins, mais au moins 20/400) pour l'œil étudié, avec une MAVC pour l'œil non étudié non inférieure à 20/400</li><li>▪ Diagnostic de diabète sucré (type 1 ou type 2). L'un quelconque des éléments suivants était considéré comme une preuve suffisante de la présence de diabète :<ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation d'insuline pour le traitement du diabète pendant au moins 3 mois avant la sélection</li><li>- Utilisation d'agents antihyperglycémiques oraux pour le traitement du diabète au minimum pendant les 3 mois précédant la sélection</li></ul></li><li>▪ Au moins un traitement maculaire au laser plus de 12 semaines avant la visite de sélection</li><li>▪ OMD basée sur l'évaluation clinique de l'investigateur et démontrée par des photographies du fond d'œil, angiogrammes à la fluorescéine et examens par tomographie par cohérence optique (OCT)</li><li>▪ Epaisseur fovéale moyenne d'au moins 250 µm par OCT dans l'œil étudié</li></ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<p>Notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Traitement de l'OMD au laser dans les 12 semaines précédant la sélection ou jugé nécessaire dans les 6 semaines suivant le recrutement</li><li>▪ Toute chirurgie oculaire de l'œil étudié dans les 12 semaines précédant la sélection</li><li>▪ Capsulotomie au laser Yag dans l'œil étudié dans les 15 jours précédant la sélection</li><li>▪ Traitement préalable par stéroïdes intravitréens, sous-tenoniens ou périoculaires au cours des 3 mois précédant le recrutement (par exemple, triamcinolone), ou administration intravitréenne d'un traitement anti-VEGF au cours des 2 mois précédant le recrutement (Lucentis, Avastin, Macugen), ou traitement systémique par Avastin au cours des 3 mois précédant la sélection</li><li>▪ Toute modification d'un traitement par stéroïdes systémiques au cours des 3 mois précédant la sélection</li><li>▪ Glaucome, hypertension oculaire, pression intraoculaire (PIO) &gt; 21 mmHg ou traitement concomitant de l'œil étudié par des agents hypotonisants lors de la sélection</li><li>▪ Néovascularisation de la rétine ou de la choroïde due à une pathologie oculaire autre que la rétinopathie diabétique (par exemple, histoplasiose oculaire présumée, myopie élevée (équivalent sphérique &gt; 8 dioptries),</li></ul>

	dégénérescence maculaire) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Décollement de la rétine périphérique dans la zone prévue d'insertion</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Implant d'acétonide de fluocinolone (AcF) 0,2 µg/jour (dose validée par l'AMM)</li> <li>▪ Implant d'acétonide de fluocinolone (AcF) 0,5 µg/jour</li> <li>▪ Injection simulée</li> </ul> Randomisation 2:2:1
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>Traitement à J0 dans l'œil atteint ou le plus atteint des deux yeux.</p> <p>Retraitement possible à la même dose, après les 12 premiers mois et pas plus tard que le 33<sup>ème</sup> mois, si perte de vision ≥ 5 lettres ETDRS ou épaississement de la rétine ≥ 50 µm visible à l'OCT au centre de la fovéa comparativement au meilleur statut du patient au cours des 12 mois précédents.</p> <p>Suivi des patients jusqu'à 36 mois.</p>
<b>Traitements associés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Traitement au laser supplémentaire</b> autorisé pour l'œil étudié lors de la visite de 6 semaines s'il était jugé nécessaire par l'investigateur chargé de l'évaluation à l'aveugle et si l'œil ne montrait pas d'amélioration de l'œdème comparativement à l'inclusion. Lors des visites ultérieures, un traitement au laser supplémentaire était autorisé sur la base du jugement de l'investigateur, à condition que le sujet n'ait pas reçu de retraitement par le médicament à l'étude au cours des 6 semaines précédentes. En outre, les traitements au laser devaient être espacés d'au moins 6 semaines par rapport à une visite comportant un examen par tomographie par cohérence optique (OCT).</li> <li>▪ <b>Corticoïdes intravitréens hors AMM et/ou anti-VEGF interdits</b> par le protocole, mais utilisés à l'appréciation de l'investigateur à l'aveugle, en accord avec le traitement de référence actuel employé par les spécialistes de la rétine pour traiter l'OMD durant l'étude. Conformément au principe de la population en intention de traiter, tous les sujets, y compris ceux ayant reçu des traitements hors protocole à l'appréciation de l'investigateur, étaient inclus dans l'analyse intégrale.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres (ETDRS) à 24 mois par rapport à la valeur initiale.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Variation moyenne de la MAVC à 24, 30 et 36 mois par rapport à la valeur initiale.
<b>Analyse statistique</b>	<p>Analyses des résultats sur l'ensemble des patients randomisés (FAS) avec utilisation de la dernière valeur connue pour les valeurs manquantes au temps de mesure (LOCF)</p> <p><b>Analyses en sous-groupes</b> prévues en fonction :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ de la MAVC à l'inclusion : ≤ 49 lettres et &gt; 49 lettres</li> <li>▪ de caractère chronique ou non de la maladie : l'OMD chronique était défini par une durée de l'OMD ≥ à la durée médiane, l'OMD non chronique était défini par une durée de l'OMD &lt; à la durée médiane.</li> </ul>

En dehors des caractéristiques démographiques des études, seuls les résultats concernant la posologie validée par l'AMM (0,2 µg/jour) seront décrits ci-après.

### ➤ **Résultats de l'étude FAME A :**

Un total de 481 patients a été randomisé dont 190 dans le groupe AcF 0,2 µg/jour, 196 dans le groupe AcF 0,5 µg/jour et 95 dans le groupe injection simulée.

Un nombre important de patients, 30 % sur l'ensemble des groupes, a arrêté l'étude prématurément, principalement pour retrait de consentement, patient perdu de vue et décès (voir tableau 1).

Au moins un écart par rapport au protocole a été enregistré chez 87,5 % des patients, principalement en raison de l'utilisation de médicaments ou traitements interdits (34,7 % dans le groupe injection simulée, 18,9 % dans le groupe AcF 0,2 µg/jour et 21,4 % dans le groupe AcF 0,5 µg/jour).

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes. Ils étaient âgés de 63 ans en moyenne, principalement des hommes (57,4 %). L'œil étudié était phaïque dans 64 % des cas et pseudophaïque dans 33,9 % des cas. Aucun n'était aphaïque et la donnée était manquante pour 2,1 % des cas.

Le diagnostic d'OMD datait de 4 ans en moyenne et de 3 ans en médiane.

**Tableau 1** : Effectifs de l'étude FAME A

Sujets	Traitement simulé N=95	FAc 0,2 µg/jour N=190	FAc 0,5 µg/jour N=196	Total N=481
	n (%)			
Randomisés	95 (100)	190 (100)	196 (100)	481 (100)
Randomisés et traités	95 (100)	190 (100)	195 (99,5)	480 (99,8)
Sortis prématurément en raison de :	28 (29,5)	49 (25,8)	64 (32,7)	141 (29,3)
Événement indésirable	3 (3,2)	2 (1,1)	14 (7,1)	19 (4,0)
Effet thérapeutique non satisfaisant	2 (2,1)	0	1 (0,5)	3 (0,6)
Violation du protocole	2 (2,1)	2 (1,1)	3 (1,5)	7 (1,5)
Retrait du consentement	6 (6,3)	19 (10,0)	13 (6,6)	38 (7,9)
Sujet perdu de vue	9 (9,5)	14 (7,4)	14 (7,1)	37 (7,7)
Décès	6 (6,3)	11 (5,8)	19 (9,7)	36 (7,5)
Inconnu	0	1 (0,5)	0	1 (0,2)

Les patients avaient reçu précédemment un traitement corticoïde dans 20,3 % des cas, 77,6 % n'avaient eu aucun traitement par corticoïde et la donnée était manquante dans 2,1 % des cas.

Les patients avaient reçu précédemment un traitement anti-VEGF dans 5,2 % des cas, 42,4 % n'avaient eu aucun traitement par anti-VEGF et la donnée était manquante dans 52,4 % des cas.

Le diabète avait été diagnostiqué depuis 16,9 ans en moyenne avec une médiane de 16,0 ans. Dans la majorité des cas (90,6 %), il s'agissait d'un diabète de type II. Le taux d'HbA1c lors de l'inclusion était compris entre 4,8 et 14,2 % avec une valeur moyenne de 7,6 %.

A l'inclusion, la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) moyenne était de 57,0 lettres (ETDRS) dans le groupe 0,2 µg/jour, 55,0 lettres dans le groupe 0,5 µg/jour et de 58,0 lettres dans le groupe injection simulée.

L'épaisseur centrale excessive de la rétine était de 286,6 µm dans le groupe AcF 0,2 µg/jour, de 312,1 µm dans le groupe 0,5 µg/jour et de 264,1 µm dans le groupe injection simulée.

Le nombre moyen de retraitements dans l'œil étudié au cours de l'étude a été de 1,2 dans les groupes AcF 0,2 µg/jour et injection simulée, essentiellement après le 12<sup>ème</sup> mois. Globalement, 70,4 % des patients n'ont reçu qu'un traitement par le médicament à l'étude, 24,0 % ont eu un retraitement, 4,8 % ont eu 2 retraitements et 0,8 % ont eu 3 retraitements.

Le nombre moyen de traitements par laser a été de 1,0 dans le groupe AcF 0,2 µg/jour et de 1,6 dans le groupe injection simulée.

#### Résultats sur le critère de jugement principal :

Après 24 mois, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres a été plus important dans le groupe AcF 0,2 µg/jour que dans le groupe injection simulée (26,8 % versus 14,7 %,  $p = 0,029$ ) (voir tableau 2).

### Résultats sur les critères de jugement secondaires :

La différence significative en faveur de l'acétonide de fluocinolone en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres s'est maintenue après 30 mois mais pas à 36 mois (voir tableau 2).

La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été de 3,7 lettres à 24 mois, 4,8 lettres à 30 mois et de 4,9 lettres à 36 mois dans le groupe AcF 0,2  $\mu\text{g}/\text{jour}$  et de 3,2 lettres à 24 mois, 2,9 lettres à 30 mois et de 3,3 lettres à 36 mois dans le groupe injection simulée.

Aucune des différences observées entre les groupes n'a été statistiquement significative.

**Tableau 2** : résultats sur le pourcentage de patients ayant un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres (ETDRS) – étude FAME A, population FAS-LOCF

% de patients avec gain MAVC $\geq 15$ lettres	AcF 0,2 $\mu\text{g}/\text{jour}$ N = 190	Injection simulée N = 95	Différence, IC <sub>95%</sub>	P
24 mois	26,8	14,7	12,6 [2,6 ; 21,6]	0,029
30 mois	28,9	14,7	14,2 [4,6 ; 23,8]	0,011
36 mois	28,4	18,9	9,5 [0,7 ; 19,6]	0,106

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où une part importante des patients a arrêté l'étude prématurément (28,6 %) et utilisé des traitements hors protocole (23,1 % sur l'ensemble de la population, 34,7 % dans le groupe injection simulée, 18,9 % dans le groupe AcF 0,2  $\mu\text{g}/\text{jour}$  et 21,5 % dans le groupe 0,5  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ) pouvant avoir un effet sur l'OMD (principalement corticoïdes et anti-VEGF).

### ➤ Résultats de l'étude FAME B :

Un total de 475 patients a été randomisé dont 186 dans le groupe AcF 0,2  $\mu\text{g}/\text{jour}$ , 199 dans le groupe AcF 0,5  $\mu\text{g}/\text{jour}$  et 90 dans le groupe injection simulée.

Un nombre important de patients, 28,6 % sur l'ensemble des groupes, a arrêté l'étude prématurément, principalement pour retrait de consentement, patient perdu de vue et décès (voir tableau 3).

**Tableau 3** : Effectifs de l'étude FAME B

Sujets	Traitement simulé N=90	FAc 0,2 $\mu\text{g}/\text{jour}$ N=186	FAc 0,5 $\mu\text{g}/\text{jour}$ N=199	Total N=475
				n (%)
Randomisés	90 (100)	186 (100)	199 (100)	475 (100)
Randomisés et non traités	0	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,4)
Randomisés et traités	90 (100)	185 (99,5)	198 (99,5)	473 (99,6)
Parvenus au terme de l'étude	59 (65,6)	133 (71,5)	147 (73,9)	339 (71,4)
Sortis prématurément de l'étude	31 (34,4)	53 (28,5)	52 (26,1)	136 (28,6)
Événement indésirable	2 (2,2)	2 (1,1)	1 (0,5)	5 (1,1)
Effet thérapeutique non satisfaisant	1 (1,1)	0	0	1 (0,2)
Violation du protocole	0	0	2 (1,0)	2 (0,4)
Retrait du consentement	8 (8,9)	12 (6,5)	14 (7,0)	34 (7,2)
Sujet perdu de vue	15 (16,7)	23 (12,4)	23 (11,6)	61 (12,8)
Décès	5 (5,6)	16 (8,6)	12 (6,0)	33 (6,9)
Retrait du consentement	8 (8,9)	12 (6,5)	14 (7,0)	34 (7,2)

Au moins un écart par rapport au protocole a été enregistré chez 88,6 % des patients, principalement en raison de l'utilisation de traitements interdits (31,1 % dans le groupe injection simulée, 11,3 % dans le groupe AcF 0,2 µg/jour et 11,1 % dans le groupe AcF 0,5 µg/jour). Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Ils étaient âgés de 61,8 ans en moyenne, principalement des hommes (61,5 %). L'œil étudié était phaque dans 63,2 % des cas et pseudophaque dans 34,7 % des cas. Aucun n'était aphaque et la donnée était manquante pour 2,1 % des cas.

Le diagnostic d'OMD datait de 3,3 ans en moyenne et de 3 ans en médiane.

Les patients avaient reçu précédemment un traitement corticoïde dans 18,1 % des cas, 79,8 % n'avaient reçu aucun traitement corticoïde et la donnée était manquante dans 2,1 % des cas.

Les patients avaient reçu précédemment un traitement anti-VEGF dans 7,2 % des cas, 37,7 % n'avaient eu aucun traitement par anti-VEGF et la donnée était manquante dans 55,1 % des cas.

Le diabète avait été diagnostiqué depuis 16,3 ans en moyenne avec une médiane de 16,0 ans. Dans la majorité des cas (93,5 %), il s'agissait d'un diabète de type II. Le taux d'HbA1c lors de l'inclusion était compris entre 4,7 et 15,3 % avec une valeur moyenne de 7,9 %.

A l'inclusion, la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) moyenne était de 53,3 lettres (ETDRS) dans les groupes 0,2 µg/jour et 0,5 µg/jour et de 54,7 lettres dans le groupe injection simulée. L'épaisseur centrale excessive de la rétine moyenne était de 276,9 µm dans le groupe AcF 0,2 µg/jour, 298,9 µm dans le groupe 0,5 µg/jour et de 280,1 µm dans le groupe injection simulée.

Le nombre moyen de retraitements dans l'œil étudié au cours de l'étude a été de 1,1 dans le groupe AcF 0,2 µg/jour et de 1,3 dans le groupe injection simulée, essentiellement après le 12<sup>ème</sup> mois. Globalement, 74,2 % des patients n'ont reçu qu'un traitement par le médicament à l'étude, 21,4 % ont eu un retraitement, 3,8 % ont eu 2 retraitements et 0,6 % ont eu 3 retraitements.

Le nombre moyen de traitements par laser a été de 0,9 dans le groupe AcF 0,2 µg/jour et de 1,4 dans le groupe injection simulée.

#### Résultats sur le critère de jugement principal :

Après 24 mois, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été plus important dans le groupe AcF 0,2 µg/jour que dans le groupe injection simulée (30,6 % versus 17,8 %, p = 0,030) (voir tableau 2).

#### Résultats sur les critères de jugement secondaires :

La différence significative en faveur de l'acétonide de fluocinolone en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres s'est maintenue après 30 mois mais pas à 36 mois (voir tableau 4).

La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été plus importante dans le groupe AcF 0,2 µg/jour que dans le groupe injection simulée à 24 mois (5,1 lettres versus 0,0 lettre), à 30 mois (6,7 lettres versus -0,3 lettre) et à 36 mois (5,7 lettres versus 0,7 lettre). Les différences observées (≥ 5 lettres) sont cliniquement pertinentes.

**Tableau 4 :** résultats sur le pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres (ETDRS) – étude FAME B, population FAS-LOCF

% de patients avec gain MAVC ≥ 15 lettres	AcF 0,2 µg/jour N = 190	Injection simulée N = 95	Différence, IC <sub>95%</sub>	P
24 mois	30,6	17,8	12,9 [2,6 ; 23,2]	0,030
30 mois	33,9	15,6	18,3 [8,2 ; 28,4]	0,002
36 mois	28,4	18,9	18,9 [0,2 ; 20,5]	0,086

Comme dans l'étude FAME A, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où une part importante des patients a arrêté l'étude prématurément (28,6 %) et utilisé des traitements interdits (15,0 % sur l'ensemble de la population, 31,1 % dans le groupe injection simulée, 11,4 % dans le groupe AcF 0,2 µg/jour et 11,1 dans le groupe 0,5 µg/jour) pouvant avoir un effet sur l'OMD (principalement corticoïdes et anti-VEGF).

➤ **Résultats dans le sous-groupe des patients ayant un OMD chronique (indication de l'AMM) :**

Une analyse en sous-groupe a été réalisée pour évaluer l'efficacité de l'acétonide de fluocinolone chez les patients ayant un OMD chronique ou non. L'OMD était considéré comme chronique s'il avait une durée ≥ 3 ans (c'est-à-dire supérieure ou égale à la médiane de la durée de l'OMD des patients inclus dans les études).

Les patients ayant un OMD chronique représentaient 60 % de l'effectif total de l'étude FAME A et 53 % de l'effectif total de l'étude FAME B.

Dans le sous-groupe des patients ayant un OMD ≥ 3 ans des études FAME A et B, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres après 24 mois a été plus important dans le groupe AcF 0,2 µg/jour que dans le groupe injection simulée :

- FAME A : 31,8 % versus 11,9 %, soit une différence de 20,0 % (p = 0,004)
- FAME B : 37,4 % versus 15,1 %, soit une différence de 22,3 % (p = 0,006)

Dans le sous-groupe de patients ayant un OMD < 3 ans des études FAME A et B, aucune différence significative n'a été observée entre AcF 0,2 µg/jour et injection simulée en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres après 24 mois.

Aucune différence significative en termes de variation moyenne de la MAVC à 24 mois par rapport à la valeur initiale n'a été observée entre les groupes chez les patients ayant un OMD < 3 ans.

Chez les patients ayant un OMD chronique, une différence significative en faveur de l'acétonide de fluocinolone 0,2 µg/jour sur la variation moyenne de la MAVC à 24 mois a été mise en évidence uniquement dans l'étude FAME B : 6,4 lettres versus 0,4 (p = 0,042).

Des résultats similaires ont été observés à 30 et 36 mois.

A 36 mois, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de :

FAME A : 31,8 % dans le groupe AcF 0,2 µg/jour versus 13,6 % avec l'injection simulée, soit une différence de 18,3 % (p = 0,010)

FAME B : 36,4 % versus 13,2 %, soit une différence de 23,2 % (p = 0,004).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### Données issues des études cliniques FAME A et B

#### ▪ FAME A

Le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été de 71,6 % dans le groupe AcF 0,2 µg/jour, 77,9 % dans le groupe AcF 0,5 µg/jour et de 31,6 % dans le groupe injection simulée. Ces événements indésirables ont été observés uniquement dans l'œil étudié excepté un événement indésirable systémique (céphalée) rapporté chez un patient du groupe AcF 0,5 µg/jour et une augmentation de la PIO dans l'œil non étudié chez un patient du groupe AcF 0,2 µg/jour.

Il s'agissait principalement d'une cataracte (35,8 et 46,2 % dans les groupes AcF 0,2 µg/jour et 0,5 µg/jour versus 18,9 % dans le groupe injection simulée), une augmentation de la PIO dans l'œil étudié (33,2 et 40,5 % dans les groupes AcF 0,2 et 0,5 µg/jour versus 3,2 % dans le groupe

injection simulée) et d'une myodésopsie (12,1 et 14,9 % dans les groupes AcF 0,2 et 0,5 µg/jour versus 0,0 % dans le groupe injection simulée).

Par ailleurs, une chirurgie de la cataracte a été nécessaire au cours de l'étude pour 44,2 et 49,2 % des patients sous AcF 0,2 et 0,5 µg/jour contre 5,3 % des patients du groupe injection simulée.

Deux cas d'infection de l'œil ont été rapportés dans le groupe AcF 0,2 µg/jour, une endophtalmie et une infection fongique.

Le pourcentage d'événements indésirables graves liés au traitement a été de 47,4 et 55,9 % dans les groupes 0,2 et 0,5 µg/jour versus 5,3 % dans le groupe injection simulée. Il s'agissait principalement d'une chirurgie de la cataracte (44,2 et 49,2 % dans les groupes AcF 0,2 et 0,5 µg/jour versus 5,3 % dans le groupe injection simulée) et dans des proportions moindres, une chirurgie du glaucome (1,6 et 1,0 % versus 0,0 %), une trabéculéctomie (2,6 et 5,1 % versus 0,0 %) et une trabéculoplastie (1,6 et 2,6 % versus 0,0 %).

Sont compris dans les événements indésirables graves, les deux cas d'infection oculaire (une endophtalmie et une infection fongique) dans le groupe AcF 0,2 µg/jour.

#### ▪ FAME B

Le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été de 66,5 % dans le groupe AcF 0,2 µg/jour, 78,8 % dans le groupe AcF 0,5 µg/jour et de 32,2 % dans le groupe injection simulée. Les plus fréquents ont été une cataracte (35,1 et 46,0 % dans les groupes 0,2 et 0,5 µg/jour versus 20,0 % dans le groupe injection simulée), une augmentation de la PIO (20,5 et 32,8 % versus 5,6 %), une cataracte sous-capsulaire (8,1 % versus 3,3 %) et une myodésopsie (7,0 et 4,5 % versus 0,0 %).

Par ailleurs, 41,1 et 54,0 % des patients sous AcF 0,2 et 0,5 µg/jour ont eu une chirurgie de la cataracte contre 14,4 % dans le groupe injection simulée.

Les événements indésirables graves liés au traitement les plus fréquents ont été une chirurgie de la cataracte (41,1 et 54,0 % versus 14,4 %), une trabéculéctomie (2,7 et 5,6 % versus 0,0 %), une chirurgie du glaucome (1,1 et 2,0 % versus 1,1 %) et une augmentation de la PIO (2,2 et 4,0 % versus 0,0 %).

#### Mentions particulières du RCP

L'analyse des événements indésirables survenus au cours des études FAME A et B, a fait l'objet de précautions particulières d'emploi dans le RCP, notamment :

« Les injections intravitréennes ont été associées à des endophtalmies, à des augmentations de la pression intraoculaire, à des décollements de la rétine et à des hémorragies ou décollements vitréens. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une endophtalmie. Un contrôle effectué dans les deux à sept jours suivant l'injection peut permettre la détection et le traitement précoces d'une infection oculaire, d'une augmentation de la pression intraoculaire ou de toute autre complication. Il est recommandé ensuite d'effectuer un contrôle de la pression intraoculaire au moins une fois par trimestre.

L'administration de corticoïdes intravitréens peut provoquer une cataracte, une augmentation de la pression intraoculaire, un glaucome et majorer le risque d'infections secondaires.

La sécurité et l'efficacité d'ILUVIEN administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Le traitement simultané des deux yeux n'est pas recommandé tant que la réponse oculaire et systémique au premier implant n'est pas connue.

Dans les études FAME, l'incidence de chirurgie de la cataracte chez tous les patients phaqes a été environ 3 fois plus élevée dans le groupe traité par ILUVIEN (80,0 %) que dans le groupe recevant le traitement simulé (27,3 %). Le délai médian d'apparition d'une cataracte rapportée comme événement indésirable a été d'environ 14 mois. Après insertion de l'implant, les patients phaqes ont présenté, avant la chirurgie de la cataracte, une perte de vision due au développement d'une cataracte entre le 9<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> mois environ (voir rubrique 4.8).

Dans la population globale des études cliniques, dont étaient exclus les patients ayant une PIO initiale > 21 mmHg, le pourcentage de patients ayant besoin d'un traitement hypotonisant a été de 38 % dans le groupe traité par ILUVIEN *versus* 14 % dans le groupe recevant le traitement simulé. Ce pourcentage était augmenté à 47 % chez les patients qui avaient une PIO supérieure à la valeur médiane au début de l'étude ( $\geq 15$  mmHg). Une intervention chirurgicale pour le traitement de l'hypertension oculaire a été nécessaire chez 4,8 % des patients traités par ILUVIEN *versus* 0,5 % des patients recevant le traitement simulé (voir rubrique 4.8). Par conséquent, ILUVIEN doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une PIO initiale élevée et la PIO doit être surveillée étroitement.

En cas d'augmentations de la PIO ne répondant pas aux traitements ou interventions hypotonisants, l'implant ILUVIEN peut être retiré par vitrectomie. »

Par ailleurs, il est précisé que « bien que la majorité des patients des études cliniques FAME n'ait reçu qu'un seul implant, les implications pour la tolérance à long terme de la rétention dans l'œil de l'implant non bioérodable ne sont pas connues. Dans les études cliniques FAME, les données à 3 ans montrent que les événements tels que cataracte, augmentation de la pression intraoculaire et corps flottants ont été un peu plus fréquents chez les patients ayant reçu 2 implants ou plus. Cela est considéré comme étant dû à l'augmentation de l'exposition au médicament plutôt qu'à un effet de l'implant lui-même. Dans les études précliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des problèmes de tolérance autres que des modifications du cristallin chez des lapins ayant reçu 2 à 4 implants en 24 mois. L'implant est composé de polyimide et il est très similaire à une haptique de lentille intraoculaire ; il est donc attendu qu'il reste inerte dans l'œil. »

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité de l'acétonide de fluocinolone (AcF) 0,2 µg/jour (posologie de l'AMM) et 0,5 µg/jour en implant intravitréen a été évaluée dans deux études randomisées en double aveugle versus placebo (injection simulée) de même protocole (études FAME A et B). Elles ont inclus des patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD précédemment traité au moins une fois par photocoagulation au laser. Une analyse en sous-groupe a été réalisée en fonction du caractère chronique (indication de l'AMM) ou non de l'OMD. L'OMD était considéré comme chronique s'il avait une durée  $\geq 3$  ans (c'est-à-dire supérieure ou égale à la médiane de la durée de l'OMD des patients inclus dans les études).

L'œil atteint ou le plus atteint des deux yeux a été traité et éventuellement retraité à la même dose, entre les 12 et 33<sup>ème</sup> mois, en cas de perte de vision  $\geq 5$  lettres ETDRS ou d'épaississement de la rétine  $\geq 50$  µm visible à l'OCT au centre de la fovéa comparativement au meilleur statut du patient au cours des 12 mois précédents. En complément, en l'absence d'amélioration, les patients pouvaient être traités par laser, selon l'appréciation de l'investigateur en respectant un intervalle de 6 semaines après le traitement. Les corticoïdes intravitréens (hors AMM) et les anti-VEGF étaient interdits par le protocole.

### Sur l'ensemble des patients inclus :

Le pourcentage de patients ayant eu recours à un corticoïde intravitréen (hors AMM) ou un anti-VEGF a été plus important dans le groupe placebo que dans le groupe acétonide de fluocinolone : 34,7 % avec le placebo, 18,9 % avec l'AcF 0,2 µg/j et 21,4 % avec l'AcF 0,5 µg/jour dans l'étude FAME A et 34,7 % avec le placebo, 18,9 % avec l'AcF 0,2 µg/j et 21,4 % avec l'AcF 0,5 µg/jour dans l'étude FAME B.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres après 24 mois (critère de jugement principal) a été plus élevé avec l'AcF 0,2 µg/j (posologie retenue par l'AMM) qu'avec le placebo : 26,8 % versus 14,7 % ( $p = 0,029$ ) dans l'étude FAME A et 30,6 % versus 17,8 % ( $p = 0,030$ ) dans l'étude FAME B. Cette supériorité s'est maintenue après 30 mois mais pas après 36 mois.

La variation moyenne de la MAVC :

- n'a pas été différente entre l'AcF 0,2 µg/j et le placebo dans l'étude FAME A à 24 mois, 30 et 36 mois

- a été plus élevée avec l'AcF 0,2 µg/j qu'avec le placebo dans l'étude FAME B à 24 mois (5,1 vs 0,0 lettre), à 30 mois (6,7 vs -0,3 lettre) et à 36 mois (5,7 vs 0,7 lettre).

#### Dans le sous-groupe des patients ayant un OMD chronique (≥ 3 ans) :

Le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres après 24 mois a été plus élevé avec l'AcF 0,2 µg/j qu'avec le placebo dans l'étude FAME A et dans l'étude FAME B.

- FAME A : 31,8 % versus 11,9 %, soit une différence de 20,0 % (p = 0,004)
- FAME B : 37,4 % versus 15,1 %, soit une différence de 22,3 % (p = 0,006)

Dans le sous-groupe des patients ayant un OMD non chronique (< 3 ans) le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres après 24 mois n'a pas été différent entre l'AcF 0,2 µg/j et le placebo.

Le profil de tolérance de l'acétonide de fluocinolone a été similaire dans les deux études. Le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été plus élevé avec AcF 0,2 µg/j qu'avec placebo : 70 % vs 30 %.

Il s'agissait principalement d'événements indésirables habituellement observés avec les corticoïdes par voie intravitréenne tels que :

- cataracte : 35,8 et 35,1 % avec l'AcF 0,2 µg/j respectivement dans les deux études vs 18,9 et 20,0 % avec le placebo, une chirurgie de la cataracte a été nécessaire pour 44,2 et 41,1 % des patients avec l'AcF 0,2 µg/jour vs 5,3 et 14,4 % avec le placebo ;
- augmentation de la pression intraoculaire dans l'œil étudié : 33,2 et 20,5 % avec l'AcF 0,2 µg/jour vs 3,2 et 5,6 % avec le placebo ;
- myodésopsie : 12,1 et 7,0 % avec l'AcF 0,2 µg/jour vs 0,0 % avec le placebo ;
- deux cas d'infection de l'œil, une endophtalmie et une infection fongique ont été rapportés dans le groupe AcF 0,2 µg/j.

Au total, l'efficacité de l'acétonide de fluocinolone 0,2 µg/j par rapport au placebo est modérée sans corrélation claire entre les résultats en termes de pourcentage de patients avec gain de MAVC ≥ 15 lettres et la variation moyenne de la MAVC par rapport sa valeur initiale.

Une analyse en sous-groupe a montré que l'acétonide de fluocinolone était plus efficace chez les patients ayant un OMD chronique datant d'au moins 3 ans, population retenue par l'AMM. L'intérêt clinique de l'acétonide de fluocinolone est pondéré par une mauvaise tolérance (risque de cataracte et d'augmentation de la pression intraoculaire).

Ces résultats doivent être interprétés avec réserve dans la mesure où, dans les deux études, une part importante des patients a arrêté l'étude prématurément (30 %) ou utilisé des traitements interdits pouvant avoir une efficacité sur l'OMD (10 à 20 % environ dans les groupes acétonide de fluocinolone et 30 à 35 % dans les groupes placebo). De plus, ces études n'ayant pas été réalisées chez des patients en échec du ranibizumab, la Commission n'a pas pu apprécier son intérêt dans cette population, bien qu'elle soit incluse dans l'indication de l'AMM d'ILUVIEN.

## 08.4 Programme d'études

Le laboratoire s'est engagé auprès de l'EMA à mettre en place un registre post-autorisation ayant pour objectif le suivi en ouvert pendant 5 ans de la sécurité d'ILUVIEN chez des patients ayant un OMD chronique. Un rapport intermédiaire à 3 ans est prévu.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

ILUVIEN est un traitement de dernière intention chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un œdème maculaire diabétique chronique insuffisamment répondeur aux autres traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab) et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.

**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.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD chronique.

En raison :

- de l'inclusion dans les études de patients n'ayant pas d'antécédent de traitement par ranibizumab,
- d'un pourcentage important de patients ayant arrêté l'étude (de l'ordre de 30 %),
- d'un pourcentage de patients ayant reçu au cours de l'étude des traitements interdits (environ 30 % dans les groupes injection simulée, 10 et 19 % dans le groupe acétonide de fluocinolone 0,2 µg/jour),
- de la mauvaise tolérance des corticoïdes administrés par voie intraoculaire (glaucome, cataracte),

le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

Cette spécialité est un traitement de dernière intention de la baisse d'acuité visuelle liée à un OMD chronique lorsque la réponse aux autres traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab) et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à ce stade de la maladie.

#### Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique constitue 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.

Le fardeau de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le fardeau de santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré. Le fardeau de santé publique représenté par la population cible d'ILUVIEN, c'est-à-dire présentant un OMD chronique ( $\geq 3$  ans) et non répondeur aux traitements par photocoagulation au laser et par ranibizumab (LUCENTIS) peut être considéré comme faible.

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

<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.

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, un impact faible de la spécialité d'ILUVIEN versus placebo en termes d'amélioration de l'acuité visuelle à 24 mois (critère de jugement principal), se maintenant jusqu'à 36 mois, chez les patients ayant un OMD chronique ( $\geq 3$  ans) a été mis en évidence dans les essais. Par ailleurs, une augmentation du taux de chirurgie de la cataracte et une augmentation des opérations chirurgicales liées à une augmentation de la pression intraoculaire ont été mises en évidence chez les patients traités par ILUVIEN. ILUVIEN n'a pas montré d'impact sur la qualité de vie des patients traités par rapport au placebo.

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

- de populations des essais non représentatives de la population cible d'ILUVIEN car composées essentiellement de patients n'ayant pas d'antécédents de traitement par anti-VEGF ;
- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme (administrations répétées au-delà des 3 premières années) dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- d'une mauvaise tolérance du produit et d'un manque de données chez les patients recevant plus d'un implant.

Par ailleurs, la spécialité ILUVIEN pourrait avoir un impact négatif sur l'organisation des soins en raison de l'augmentation des interventions chirurgicales pour cataracte et pression intraoculaire chez les patients traités par ILUVIEN.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ILUVIEN dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ILUVIEN, implant intravitréen, est modéré 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.**

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

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

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

ILUVIEN, implant intravitréen, apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de 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).

## 010.3 Population cible

La population cible d'ILUVIEN est définie par la population des patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle consécutive à un œdème maculaire diabétique chronique ( $\geq 3$  ans) en échec des traitements habituels (photocoagulation au laser et ranibizumab) et dont le diabète est bien équilibré.

La prévalence du diabète en France est de 4,4% (Entred<sup>7</sup>) soit, en se rapportant à la population générale française (données INED 2012), une population de 2.875.400 patients.

La prévalence de l'œdème maculaire diabétique a été estimé à 6,8 % (Yau, 2012<sup>8</sup>) soit 195.500 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 130.350 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Entred) soit 65.175 patients.

Dans une étude de marché menée en Europe<sup>9</sup> en 2012 auprès de 180 ophtalmologistes de 7 pays européens, le pourcentage de patients chroniques insuffisamment répondeurs aux thérapies disponibles a été estimé à 44,3 % en France. La population des patients ayant un OMD chronique avec baisse d'acuité visuelle associée, dont le diabète est équilibré, en échec aux thérapies disponibles serait de 28.873 patients.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

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

Médicament d'exception.

### ► Autres demandes

**La Commission souhaite réévaluer ILUVIEN dans un an.**

---

<sup>7</sup> Etude Entred InVS résultats 2007-2010 : <http://www.invs.sante.fr/entred/>

<sup>8</sup> Yau JWY, Rogers SL, Lamoureux EL, Kowalski JW, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012; 35: 556-64.

<sup>9</sup> John EG, Harris J. Comparison of US and EU physicians perception of diabetic macular edema treatments and outcomes (soumis à publication).